

156421

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Kliniği

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TANISINDA  
FLOROSKOPİK VOİDİNG SİSTOÜRETROGRAFI İLE  
VOİDİNG ÜROSONOGRAFI'NİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Pediatric Urology Thesis

**Dr. Selçuk UZUNER**

Yönlendiren:

**Klinik Şefi Dr. Gönül AYDOĞAN**

İstanbul 2005

## TEŞEKKÜR

Eşsiz deneyimlerini bizlerle paylaşarak naçizane pediatri nosyonumuzun gelişmesinde kuşkusuz en büyük pay sahibi değerli hocam, hastanemiz Başhekimi Klinik Şefi Dr. Hüseyin ALDEMİR'e,

Tez konusu tercihimde sağladığı özgür bilimsel ortam için her zaman kendisine minnettar olacağım değerli hocam Klinik Şefi Dr. Gönül AYDOĞAN'a,

Tez danışmanım Dr. Pınar TURHAN'a; tez çalışma arkadaşlarım hastanemiz Radyoloji ekibi: Dr. Orhan KORKMAZ, Dr. Güngör TEKOĞUL'a; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri: Doç. Dr. Sebuğ KURUOĞLU, Doç. Dr. İsmail MİHMANLI ve Araştırma Görevlisi Dr. Alper ALAKUŞ'a,

İstatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Haydar SUR'a

Eko-kontrast maddeyi sağlayan Schering Alman İlaç ve Ecza Tic. Ltd. Şti.'ne,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli Klinik Şefleri: Dr. Rengin ŞİRANECİ, Dr. S. Erdal ADAL; Klinik Şef Yardımcıları: Dr. Aysel KIYAK, Dr. Sibel ÖZBEK ve tüm uzman doktorlara,

Berber çalışma imkanı bulduğum asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ailem ve eşim Dr. Esengül UZUNER'e,

En içten teşekkürler.

Dr. Selçuk UZUNER

## KISALTMALAR

|               |                                      |
|---------------|--------------------------------------|
| <b>DMSA</b>   | Dimerkaptosüksinik asit              |
| <b>F (Fr)</b> | French                               |
| <b>IRSC</b>   | International Reflux Study Committee |
| <b>KBY</b>    | Kronik böbrek yetersizliği           |
| <b>Rad</b>    | Radiation absorbed dose              |
| <b>RNC</b>    | Radyonüklid sistografi               |
| <b>SDBY</b>   | Son dönem böbrek yetersizliği        |
| <b>USG</b>    | Ultrasonografi                       |
| <b>ÜSE</b>    | Üriner sistem enfeksiyonu            |
| <b>VUR</b>    | Vesicoureteral reflux                |
| <b>VCUG*</b>  | Voiding cystourethrogram             |
| <b>VUS**</b>  | Voiding urosonography                |

Sinonimler \*: MCU, micturating cystourethrography; İSÜG, işeme sistouretrografisi

\*\* : CE-VUS, contrast enhanced VUS

# İÇİNDEKİLER

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>  | <b>3</b>  |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> | <b>30</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>        | <b>41</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>        | <b>48</b> |
| <b>6. SONUÇLAR</b>        | <b>52</b> |
| <b>7. ÖZET</b>            | <b>53</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>       | <b>55</b> |

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

**Vezikoüreteral reflü** (“**VUR**”), idrarın üreterovezikal bileşim yeri yetersizliğine bağlı mesaneden üretere geriye kaçışını ifade eder. Pediatrik nefroloji ve cerrahi ünitelerinin en sık karşılaştıkları hastalıklardan birisidir. Ayrıca VUR ile **ÜSE** arasında çok güçlü bir ilişki mevcuttur. Tanıda gecikme veya yetersiz tedavi sonucu tekrarlayan **ÜSE**, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, reflü nefropatisi ve **KBY** gelişebilmektedir (1). VUR’un erken tanınmasının önemi üst üriner sistemin korunması gerekliliğinden gelir. VUR tanısı sonrası multidisipliner yaklaşımla uygun tedavi ve takip gerektiren bir hastalıktır.

VUR doğumsal anomali, enfeksiyon, anatomik ve fonksiyonel nedenlerle ilişkili olarak gelişebilir. Normal koşullar altında üreterovezikal bileşim yeri idrarın mesane içine girmesine izin verdiği halde özellikle işeme sırasında idrarın üretere geriye kaçışına engel olur. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur. Bu kapakçık mekanizması yetersiz olduğunda üriner enfeksiyon gelişme olasılığı artar ve piyelonefrit kaçınılmaz hale gelir. Bir kaç istisna dışında piyelonefrit VUR’a sekonderdir.

VUR’un toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1’dir (2, 3). İnsidansı yaş küçüldükçe artar. ÜSE tanısı alan çocuklarda VUR oranı %30-50 arasındadır (4, 5). Rekürren ÜSE tanısı alan çocukların ortalama %35’inde VUR vardır. ÜSE tanısı almayan çocuklarda ise bu oran %0.4-1.8 arasındadır (6). VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde reflü görülme sıklığı %25-45’dir (7, 8). VUR tanılı vakaların %30-60’ında renal parankimal skar tespit edilmiştir (9). Ateşli ÜSE tanısı alan vakaların %80’inde **DMSA** ile renal sintigrafide skar gösterilebilir (10, 11). Deneysel çalışmalar, VUR ve yüksek intravezikal basınç birlikteliğinin enfeksiyon olmadan da reflü nefropatisine yol açabildiğini göstermiştir (10).

VUR çocuklarda hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, böbrek yetersizliği gibi önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının etiolojisinde %5-12 oranında reflü nefropatisi saptanmıştır ve bu oran

gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (12, 13).

ÜSE tanısı alan çocukların çoğunluğunda üriner sistemde anatomik veya fonksiyonel patoloji saptanmaz. Bununla beraber, ÜSE en sık VUR patolojisi ile ilişkilidir.

Kanıtlanmış ÜSE geçiren her çocuk VUR açısından araştırılmalıdır. VUR tanısı alan hastalar, çocuk nefrolojisi ve cerrahisi kliniklerince takip edilmeli, reflü düzelene kadar aralıklı radyolojik çalışma yapılmalıdır. Günümüzde VUR başlangıç tanısı için kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen radyolojik tetkik X-ışını kullanılarak dijital görüntülerin alındığı floroskopik kontrast “**voiding**” sistoüretrogram (“VCUG”) dır (14). Ancak iyonize radyasyona maruziyet nedeniyle sınırlı kullanımı en önemli dezavantajıdır.

Bazı merkezlerde, VUR tanısında rutin kullanıma girmiş olan **voiding ürosonografi** (“VUS”), iyonize radyasyonun kullanılmadığı görece yeni ve alternatif bir tetkiktir. VUS, genel olarak eko-kontrast maddenin transüretal yerleştirilmiş bir kateter ile mesane içine verilip, dolun ve işeme fazlarının USG ile ‘real-time’ değerlendirilmesi ve kayıt alınması esasına dayanır (15).

Çalışmamızda VUR yönünden ileri tetkik planlanan hastalarda VCUG ve VUS yöntemlerinin reflünün ortaya konmasındaki başarı oranları değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Vezikoüreteral Reflü

VUR mesane içindeki idrarın patolojik olarak üst üriner sisteme geri kaçmasıdır ve genitoüriner sistemin en sık görülen anatomik bozukluğudur (16). Normal sağlıklı çocuklarda VUR görülmez. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur .

#### 2.1.1. Tarihsel Açıdan VUR

VUR, antireflü mekanizmanın ilk olarak Galen tarafından ileri sürüldüğü ve hidrodinamiğinin fiziki kurallarıyla çizimlerle Leonardo da Vinci tarafından gösterildiği orta çağdan beri bilinmektedir (Schultheiss, 1999) (17) ancak 19. yüzyıl sonlarında tanımlanmıştır. VUR'da tarihi gelişmeler şöyle sıralanabilir (Kramer, 1992; Atala, 1998) (18, 19):

- 1883 yılında Semblinow VUR'u ilk defa tavşan ve köpeklerde deneysel olarak göstermiştir.
- İnsanlarda VUR ilk defa 1893 yılında Pozzi tarafından nefrektomi sırasında kesik distal uçtan idrarın gelmesi ile gösterilmiştir.
- 1898 yılında Young ve Wesson normal üreterovezikal bileşim yeri anatomisinin reflü oluşumuna engel olduğunu göstermiştir.
- Sampson, 1903 yılında üreteral valvüler mekanizmayı tarif etmiş ve yetersiz valvüler yapının neden olduğu reflünün renal enfeksiyonlara yol açtığını ifade etmiştir.
- 1916 yılında Krethschmer, mesane cerrahisinde sistografiyi klinik kullanıma sokmuştur.

- Gruber, 1929 yılında üreterovezikal bileşim yeri anatomisi detaylı olarak tanımlamış ve reflü insidansının intravezikal üreter uzunluğu ve onu saran trigonun musküler gelişimiyle birlikte değiştiğini göstermiştir.
- VUR'un modern çağını başlatan Hutch'ın, 1952 yılında paraplejik hastalarda reflü ve kronik pyelonefrit arasındaki ilişkiyi ortaya koyması, sebebi açıklanamayan hidronefroz veya tekrarlayan ÜSE'lerin tanısında VCUG'un yaygın kullanımına yol açtı.
- Hodson, 1952 yılında üriner enfeksiyonu ve renal skarı olan çocuklarda reflünün yaygın olarak bulunduğu dikkati çekmiştir.
- 1965 yılında Tanagho'nun, deneysel çalışmasında üreteral orifisin distalinde trigonal kas yapısının insizyonuyla reflü oluştuğunu göstermesini takiben 1975 yılında Ransley ve Ridson, submukozal üreteral tünel "roof"unun rezeksiyonun yani üreteri destekleyen kas yapısının zayıflamasının, reflüye neden olduğunu göstermiştir.
- King ve arkadaşları, 1974 yılında cerrahi tedavi uygulanmamış reflülü çocuklarda, büyüme ile reflünün spontan rezolüsyonunu gösterdiler.
- 1981 yılında Matouschek ilk defa VUR tedavisinde endoskopik teflon enjeksiyonunu kullanmış, daha sonra 1984 yılında O'Donnell ve Puri tekniği STİNG (Subureterik Teflon Injection) prosedürü olarak popularize etmişlerdir.
- 1986 yılında, Kiriluta ve arkadaşları mesane adrenerjik sinir liflerinin matürasyonunun reflü ile ilişkisini ortaya koymuştur.
- 1993 yılında Atala ilk kez reflüyü laparoskopik teknikle düzeltmiştir.
- 1950-1980 yıllara arasında VUR'un cerrahi tedavisi ile ilgili pek çok cerrahi metod tarif edilmiştir. Bunlar; Hutch (1952), Politano-Leadbetter (1958), Paquin (1959), Lich-Gregoir (1961), Mathisen (1964), Gleen-Andersen (1967), Hendren tapering (1969), Cohen (1975), Kalicinsky plikasyon (1977), Starr plikasyon (1979), Gil-Vernet (1984), Detrüsofasi (1987).

### 2.1.2. İnsidans

VUR'un çocuklardaki görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. VUR, asemptomatik çocukların yaklaşık %1'inde görülür. Antenatal hidronefrozu saptanan infantlarda VUR sıklığının arttığı bilinmektedir. Prenatal olarak hidronefroz ya da diğer renal bozuklukların saptandığı çocukların %42'sinde postnatal dönem değerlendirmesinde reflü saptanmaktadır (Shapiro, 1988). Antenatal dönemde takip edilip postnatal dönemde reflü saptanan çocukların reflü derecesi daha yüksek ve sıklıkla da bilateraldir, ancak iki yıl içerisinde kaybolma ihtimali büyük çocuklara göre daha fazladır. ÜSE hikayesi olmayan 535 çocuğun 7'sinde (%1.3) VUR bildirilmiştir (3). ÜSE hikayesi olan çocuklarda bu oran %30-50 olarak verilmektedir (4, 5). Bakteriürlü yetişkinlerde bu oran sadece %8 olup bu uyumsuzluk kız çocuklarının sıklıkla piyelonefrit, aksine kadınlarda yalnızca sistit görülmesiyle açıklanır. Yine Elder, ÜSE geçiren 1 yaş altı çocukların %50'sinden fazlasında ve 0-4 yaş arası çocukların %25'inde reflü saptamıştır. Gelfand, hastaneye yatan 124 ÜSE tanılı çocukların 40'ında (%32) VUR saptamıştır (20). Yaş küçüldükçe VUR görülme sıklığı artmaktadır. Yaş ile birlikte mesanenin büyümesiyle üreterin mesane duvarı içinde katettiği mesafenin artmasıyla reflü sıklığı azalır. Baker ve arkadaşları bir yaşından küçük ÜSE tanısıyla araştırılan çocuklarda VUR sıklığını %70 olarak bulurken aynı oran 4 yaşta %25, 12 yaşta %15 olarak bildirilmiştir (21).

Orta derecede yetkin (sınırdan) kapakçık yalnızca akut sistit atağında reflüye izin verir. Böyle olgularda ancak enfeksiyon ortadan kaldırıldıktan sonra VCUG uygulandığından reflüyü saptama şansı düşüktür.

Tanı esnasında ortalama yaş, tuvalet eğitimine bağlı olarak 2-3'tür (22). Bu rakamlar ırklara ve coğrafi farklılıklara göre değişkenlik gösterir (23, 24).

Piyelonefrit geçiren çocuklarda, %40-50 oranında VUR saptanmaktadır (25).

### 2.1.3. Cinsiyet Dağılımı

Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR'un daha sık görülmesinin nedeni, bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesi etken olabilir (26).

Antenatal hidronefroz nedeniyle araştırılan çocuklar içinde erkeklerde daha sık görülmektedir, postnatal doğrulanmış VUR'u olan vakaların %70-80'ini erkekler oluşturmaktadır. (27, 28, 29). VUR, ÜSE nedeniyle araştırılan çocuklar içinde kızlarda daha sık görülmektedir (29). 6 aylıktan sonra reflü ile enfeksiyonun birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir (30).

Antenatal dilatasyon saptanan vakalarda VUR sıklığı literatürde erkek/kız oranı 2/1 olarak belirtilmiştir (31). Ayrıca bu çalışmada VUR dereceleri erkek bebeklerde daha yüksek bulunmuştur. VUR, infant ve okul çağındaki kız çocuklarında daha sık saptanır (32).

#### **2.1.4. Irk Dağılımı**

VUR beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Beyaz kız çocuklarında reflü görülme sıklığının siyahlara oranla 10 kat fazla olduğu saptanmıştır. Siyah kız çocuklarında ise VUR sıklığı 1:1000 ile 1:2000 olarak belirtilmiştir (33). Bununla birlikte VUR'un spontan düzelme oranı açısından ırklar arasında fark görülmemektedir (34).

#### **2.1.5. Ailesel Dağılım**

VUR'un ailesel özelliği hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. VUR'un genitoüriner sistemin en sık görülen kalıtsal hastalığı olduğu iddia edilmiştir (16). Kardeşte reflü hekimin dikkat etmesi gereken bir konudur ve VUR tanısı alan hastalarda kardeş taraması istenmelidir. Genel popülasyonda %1 olan VUR oranı, VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde %25-45 arasında bildirilmiştir (7, 8). Connolly VUR tanısı alan çocukların asemptomatik kardeşlerinde reflü insidansını %36,5 olarak bildirmiştir (35). Başka bir çalışmada Noe, VUR tanısıyla izlenen çocukların kardeşlerinde yaptığı taramada 354 vakanın 119'unda (%34) VUR saptamıştır (36). Ayrıca 1,5 yaşın altındaki çocuklarda bu oranın daha yüksek olduğunu (%46) bildirmiştir. Van den Abbeele ise VUR tanısı almış hastaların yaşları 2 ile 15 arasında değişen 60 asemptomatik kardeşte yaptığı taramada vakaların %45'inde VUR saptandığını bildirmiştir (8). Wan, VUR tanısıyla izlenen çocukların 532 kardeşinde yaptığı taramada reflü görülme sıklığını %27 olarak bildirmiştir (37).

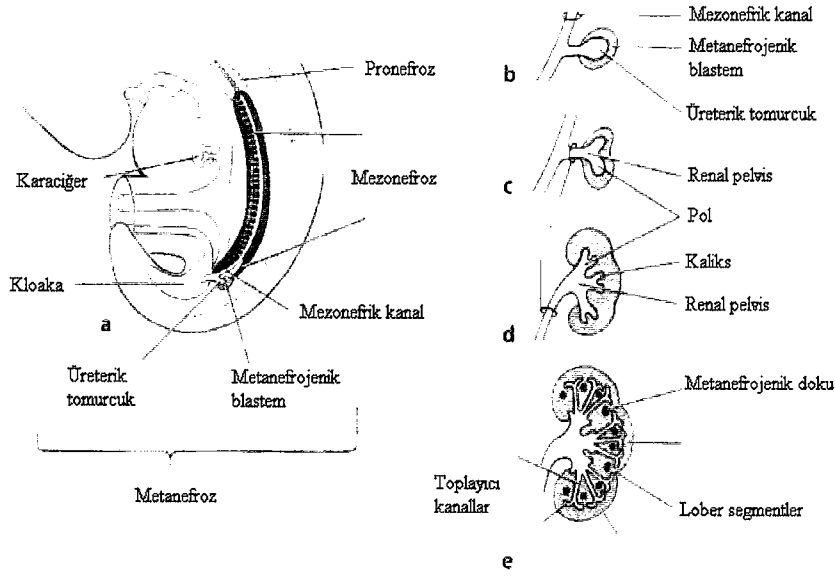
Kaefer 46 çoğul gebelik vakasında, VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde reflü taraması yaptığında 23 vakada (%50) VUR saptamıştır (16). Aynı çalışmada ikizler, monozigotik ve dizigotik ikizler olarak ele alındığında; monozigotik ikizlerde %80, dizigotik ikizlerde %35 oranında reflü saptanması VUR'un genetik geçiş ile ilişkisini desteklemektedir. Reflü tanılı annelerin %50-66'sının çocuklarında da reflü saptanmıştır (38). Yine ebeveynen çocuğa geçiş Noe tarafından çalışılmış ve 23 VUR tanısı almış ebeveynin 36 çocuğunda reflü görülme sıklığı %66 olarak bildirilmiştir (39).

İndeks vakanın cinsi, reflü derecesi veya renal parankimal hasar derecesi ile kardeşinde VUR görülme riski arasında ilişki saptanmamıştır (36).

PAX genleri (transkripsiyonel düzenleyeci faktör) ile yapılan çalışmalar, VUR'da otozomal dominant geçişi desteklemektedir (40). PAX genleri vücutta doku ve hücrelerin spesifikleşmesini sağlar (41). PAX-2 özellikle böbrek hücrelerinde eksprese edilir ve üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin gelişmesini sağlar (42). PAX-2 geni hasara uğratılmış farede metanefritik arrest ve megaiüreter gözlenmesi üreteral gelişim ve VUR'da PAX-2 genlerinin rol oynadığını desteklemektedir (43).

## 2.1.6. Embriyoloji

**1. Nefrik sistem:** Ürogenital sistem, farklı işlevlere sahip iki kısımdan oluşur: Üriner sistem ve genital sistem. Bu iki sistem embriyolojik ve anatomik olarak içiçedir. Her iki sistemde karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (ara '=intermediate' mezoderm) gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa, kloakaya, açılır. Dördüncü haftanın başında servikal bölgedeki ara mezoderm, somitle ilişkisini kaybeder ve nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur. Ara mezoderm servikal ve üst torasik bölge hariç alt torasik, lumbur ve sakral bölgelerde kölom boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybeder, orijinal segment başına iki, üç ve hatta daha fazla boşaltım tübülü oluşturur. Sonuçta segmente olmayan mezodermden nefrojenik doku kordonları meydana gelir. Bunlar da, boşaltım tübüllerini ve kölom boşluğunun arka duvarında her iki tarafta uzunlamasına yer alan ürogenital kabarıklıkları meydana getirir. İntrauterin yaşam boyunca, kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi oluşur: Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz (şekil 2.1.).



**Şekil 2.1. a**, 5 haftalık embriyo. Pronefroz, mezonefroz; **b-e**, Metanefroz'un gelişimi (Becker W, Meller J, Zappel H, Leenen A, Seseke F: *Imaging in Paediatric Urology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 1.).

Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir; ikinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon görebilir (4.-8. haftalar); üçüncü sistemden kalıcı böbrekler meydana gelir. Gelişimin 4. haftasının başlarında pronefrik sistemin regresyonu ile beraber mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri gelişmeye başlar. Bu tübüller Bowman kapsülünü oluştururlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerulus elde ederler. Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirirler. Tübülüs lateralinden, mezonefrik veya wolffian kanalı olarak bilinen toplayıcı kanala girer. İkinci ayın ortasında, gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıklık adı verilir. 2. ayın sonunda mezonefrozda kranialdeki tübüller tümüyle kaybolur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere sebat ederse de, kızlarda tümüyle kaybolur. Metanefroz veya kalıcı böbrek, 5. haftada belirir ve yaklaşık 4 haftada fonksiyonel hale gelirler (Behrman ve ark. 1996). Mezonefrik sistemde olduğu gibi bu sistemin boşaltım birimi de metanefrik mezodermden gelişir. Metanefrozda kanal

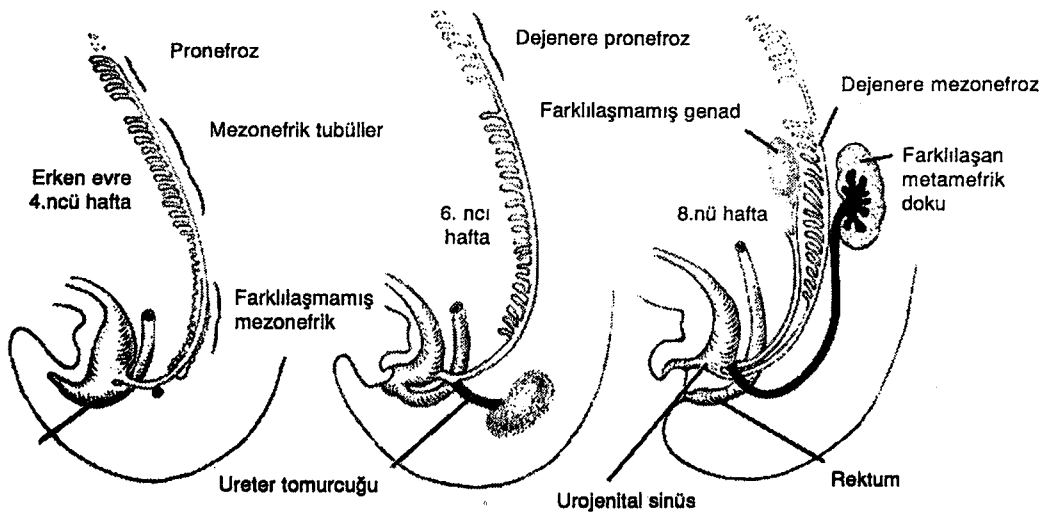
sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır. Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın distal kısmında yer alan, bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan (Metanefrik divertikül) gelişir. Üreter tomurcuğunu metanefrik mezoderm indükler. Metanefrik divertikülün sap kısmı üretere farklıdır. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur ardından genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır. Kalikslerin her biri, metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar 12 ve daha fazla tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. 5. ayın sonuna doğru ikinci jenerasyondaki tübüller genişleyerek 3 ve 4. jenerasyona ait tübülleri absorbe ederek minör kaliksleri oluşturur. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, 5. ve takip eden jenerasyonun toplayıcı tübülleri hatırı sayılır şekilde boyca uzarlar ve minör kalikslerin içine doğru toplanarak renal piramitleri oluştururlar. Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptir; üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve toplayıcı tübül den oluşan toplayıcı sistem, metanefrik mezoderm den ise aşağıda bahsedildiği gibi Bowman kapsülü, proksimal kıvrıntılı tübül, henle kulpu, distal kıvrıntılı tübül den oluşan boşaltım sistemi oluşur. Düz toplayıcı tübüller, tekrar tekrar dallanarak toplayıcı tübüllerin bütün tiplerini meydana getirirler. Her bir toplayıcı tübülün ark yapan son kısmı metanefrik mezoderm içindeki mezenşimal hücre kümelerini indükleyerek, küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olurlar. Bu veziküller uzar ve metanefrik tübülleri oluşturur. Metanefrik tübüller glomerül adı verilen kapiller yumaklarıyla birlikte nefron boşaltım birimlerini oluşturur.

Glomerülüs ve Bowman kapsülü renal cisimcik adını alır. Nefrogenез yaklaşık 8. haftada başlar. 20.-30. haftalarda nefron sayısı ikiye katlanır. 36.haftaya doğru fötüs 2500 g iken glomerüller bütünüyle gelişmiştir (44). Glomerüller filtrasyon, fötal yaşamın 9. haftasında başlar. İdrar oluşumu fötal yaşam boyunca devam eder oluşan idrar amnion içine verilir. Olgun bir fötüs günde birkaç yüz mililitre amnios sıvısı yutar. Gebeliğin sonunda, gelişmiş her bir böbrekte 800.000 ile 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Doğumda prematüre infantlar hariç, nefron oluşumunun tamamlandığına inanılır fakat fonksiyonel olgunlaşma ve glomerüller filtrasyon değeri artışı doğumdan sonrada devam eder. Böbrekler doğumda lobüle görünümündedir. Süt çocukluğu döneminde intersitisyel doku artışı ve nefronların

proksimal tübüllerin uzamasına bağlı büyümeye devam etmesi ile bu lobüle görünüm genellikle birinci yılın sonunda kaybolur ve böbrekler hacimce artar. Ancak nefronların sayısında bir artış olmaz. Başlangıçta pelviste olan kalıcı böbreğin yükselmesi (sefalik göç) ve rotasyonu doğuma kadar sürer ve T12-L1 vertebra hizasına kadar yükselmiş olur (45).

**2. Vezikoureteral Ünite:** Gelişimin 16. günü civarında endodermal kökenli son barsağın (hindgut) kör ucuyla allontoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakanın, ürorektal septum ile bir ventral (ürogenital sinüs) bir de dorsal (rektum) parçaya bölünmesi 7. hafta içinde tamamlanır. Kloakal membranda önde ürogenital membran, arkada da anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Mezonefrik kanallar ürogenital sinüse açılır. Üreter tomurcuğunun distalinde bulunan metanefrik kanalın kaudal ucu ürogenital sinüs içine absorbe olur. Üreter tomurcuğunun ağzı yukarı ve dış yana göç eder. Mezonefrik kanalın absorbe olmuş mezodermi genişleyerek trigona farklılaşır.

Primitif ürogenital sinüs 3 bölümden oluşur. Üst parça mesanedir. İkinci parça daha dar segment olan pelvik parçadır ve erkeklerde prostatik üretra ve membranöz üretra buradan gelişir. Son parça kalıcı ürogenital sinüs'tür (45) (şekil 2.2.).

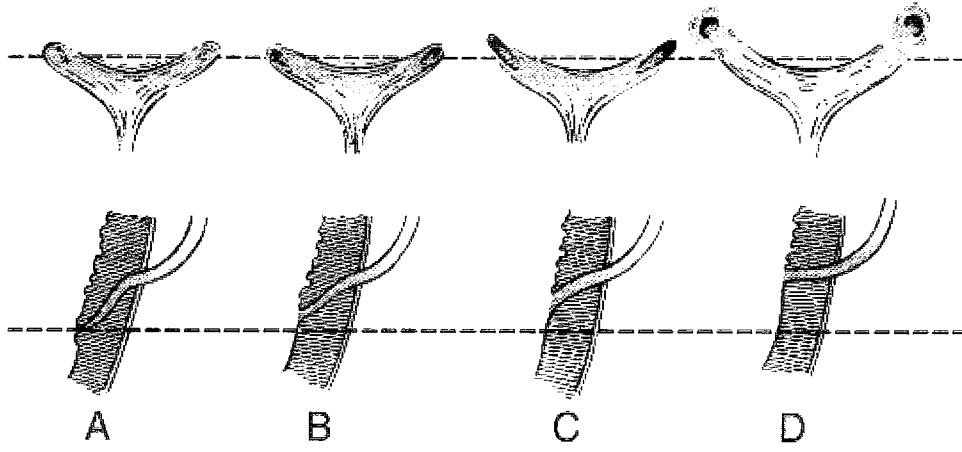


**Şekil 2.2.** Ürogenital sinüs'ün gelişimi (Tanagho EA, McAninch JW, ed. *Smith's General Urology*'den alınmıştır).

Kloakanın bölünmesi sırasında önceden ürogenital sinüse ağzlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları (ortak ekskretuar kanal) mesane duvarı içine doğru emilir . Bu yapıdan mesane tabanı ve trigon oluşur (46). Üreter tomurcuğunun oluştuğu nokta mesane içindeki üreter orifisini oluşturur. Başlangıçta üreter, mezonefrik kanalın bir çıkıntısı iken, ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra mesaneye mezonefrik kanaldan bağımsız girer.

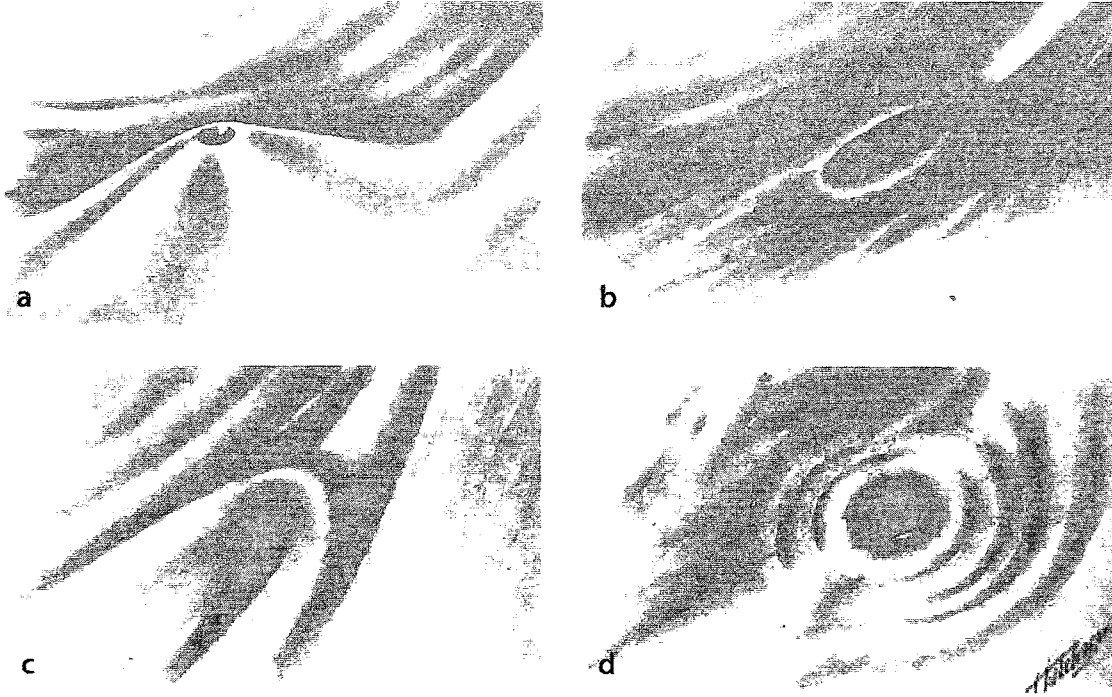
Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin çoğunun mekanizmasını açıklar. Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın nisbeten sabit bir noktasından çıkar. Üreter tomurcuğunun, mezonefrik kanalın daha kaudalinden (distal) yani ürogenital sinüse daha yakın bir noktada çıkması primer VUR ile sonuçlanır. Böylece ortak boşaltım kanalı daha kısa olur ve bu kısa ortak kanalın ürogenital sinüse emilmesiyle üreterin mezonefrik kanaldan ayrıldıktan sonra daha kraniale ve laterale migrasyonuna yol açar. Böylece geniş bir trigon oluşur. Sonuçta normal lokalizasyonuna göre daha lateral ve süperiorde yerleşmiş, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur (47).

1975'de Mackie ve Stephens VUR'un embriyolojisi ile ilgili teorilerinde, üreterin anormal pozisyonu ve dolayısıyla submukozal üreterin kısalığını, üreteral tomurcuğun hatalı bir yerden çıkışına bağlamışlardır. Ayrıca üreteral tomurcuğun renal blastemle karşılaşmasında da hata oluşmakta ve bazı olgularda renal disgenezi gelişmektedir. Nitekim yüksek derecede orifisi olan olguların bir kısmında aynı tarafta renal displazi görülmektedir (48). Eğer üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın daha distalinden kaynaklanırsa üreter orifisi mesane içine daha erken girecek ve migrasyon için daha uzun bir zamana sahip olacaktır. Üreter tomurcuğunun distalden kaynaklandığı durumlarda daha lateral ve kranialde gelişecek olan üreter orifisi sonuç olarak daha kısa submukozal segmente sahip ve daha dik açı ile mesaneye giren bir üretere yol açar. Kısalmış submukozal segment nedeniyle kapak-supap (flap-valve) mekanizması çalışmayacak ve VUR oluşacaktır (49), (şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigürasyonları. *Üst*, endoskopik görünüm. *Alt*, intramural üreterin sagittal kesiti (Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB, ed: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1790.).

Üreter tomurcuğu normalden daha proksimalden kaynaklandığında ise üreter orifisinin mesane içindeki migrasyonu için yeterli süresi olmayacak ve üreter orifisi normalden daha medial ve kaudalde yer alacaktır. Gelişecek üreter tomurcuğunun çevresindeki mezenkimal doku birikimi yetersiz olacaktır ve intramural üreter kas dokusu açısından da yetersiz kalacaktır. Bu durumda ortak ekskretuar kanalın mesane trigonunun muskuler yapısına katkısı da azalacak, sonuçta mesane trigonu yetersiz gelişecek ve VUR'a eğilim artacaktır (**şekil 2.4.**).



**Şekil 2.4.** Normal (a) ve patolojik (b, c, d) üreter orifislerinin endoskopik görünümü.

### 2.1.7. Üreterovezikal Bileşim Yeri Anatomisi

VUR nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi süreci, üreterovezikal bileşim yeri anatomisi çalışmaları ile paralellik gösterir.

Tanagho ve Pugh (1963), Hutch (1973) tarafından yapılan anatomik çalışmalar bu konuya ilginin çekilmesinde özel önem taşır.

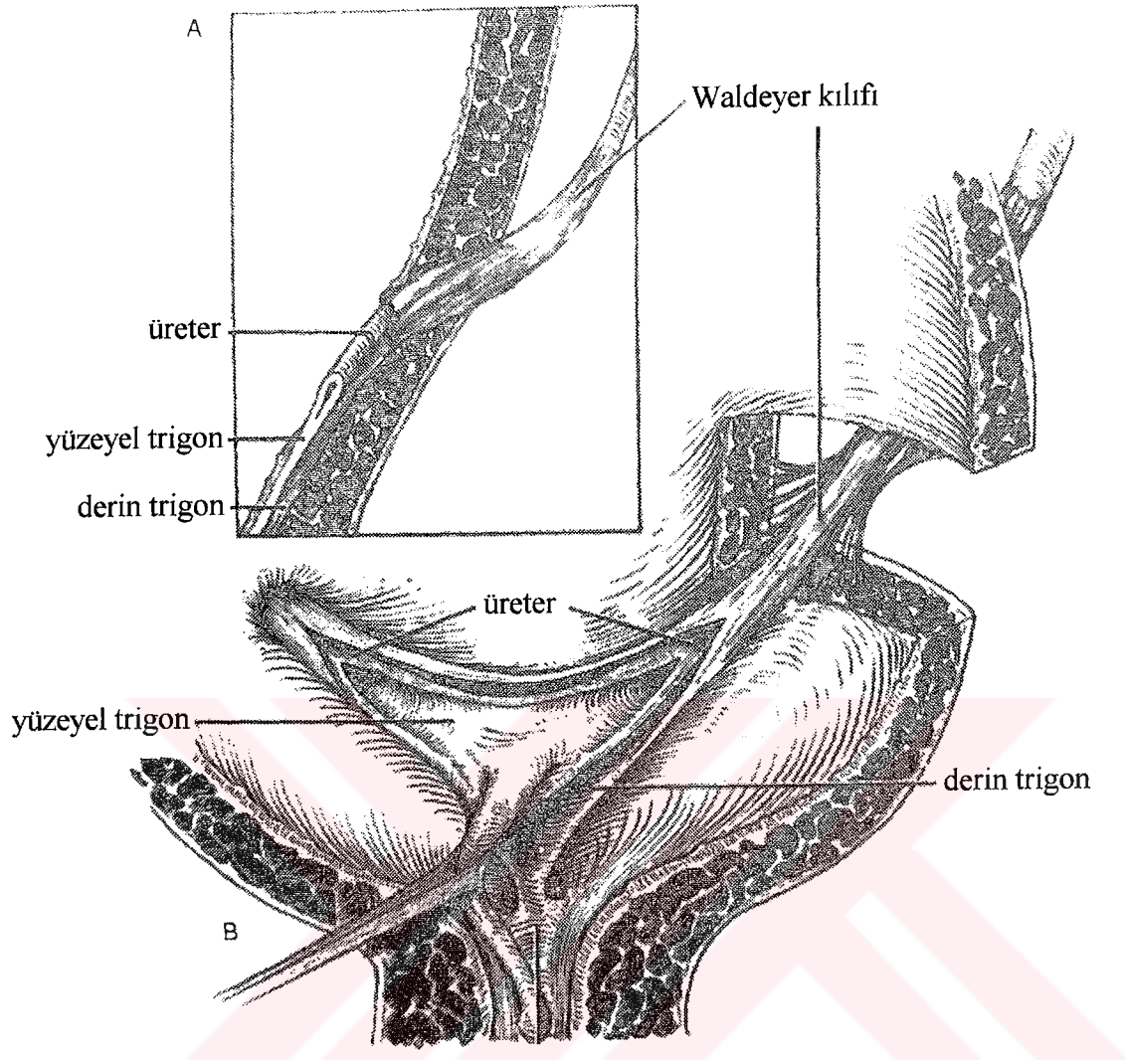
**1. Mezodermal Bileşen:** Mezonefrik kanaldan gelişen mezodermal bileşen sempatik sinirler tarafından kontrol edilen 2 bölümden ibarettir (50).

a. Üreter ve Yüzeysel Trigon: Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstrevezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yapılırlar. Üreter mesane içinde eğimli seyrederek. İntravezikal üreter yalnızca uzunlamasına kas liflerinden oluştuğundan peristaltik aktivite gösteremez. Bu düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça, üreterin çatısını oluşturacak lifler her iki yana ayrılarak tabanı

oluşturanlarla ve diğer üreterin denk kas demetleriyle birleşir ve yüzeysel trigon oluşur. Bu nedenle ureterotrigoal kompleks tek bir oluşumdur.

- b. Waldeyer Kılıfı ve Derin Trigon: Normalde ureter 3 kas tabakasından oluşurken, distal ureterin mesaneye yakın bölümünde, sirküler ve oblik seyreden kas liflerinde longitudinal dönüşüm olur. Böylece bu segment longitudinal düz kas liflerinden oluşur. Histolojik olarak fibromusküler olan bu yapı, Waldeyer kılıfı olarak adlandırılır ve karşı taraf kas lifleriyle birleşerek derin trigonu oluşturur (**şekil 2.5.**).





**Şekil 2.5.** Normal üreterotrigoanal kompleks. Waldeyer kılıfı üreteri mesaneye giriş yerinde sarar ve aşağı doğru derin trigon olarak devam eder. Üreter kası da aşağı doğru uzanarak yüzeyel trigonun oluşumuna katılır (Tanagho EA, Pugh RCB: The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol* 1963; 35:151.).

**2. Endodermal Bileşen:** Endodermal komponent, parasempatik sinirlerle inerve edilen detrüör kasını oluşturur (30).

a. Detrüör : Bu kasın demetleri çeşitli yönlerde seyrederek ve mesane boynunda birleşerek sonlanırlar. Detrüör'ün, üreterin geçişine izin verdiği üreteral hiyatus mesane duvarının en zayıf bölgesidir. Detrüör kası 3 tabakalı yapı gösterir. Bunlar;

(1). İç longitudinal tabaka

(2). Orta sirküler tabaka

(3). Dış longitudinal tabaka

### 2.1.8. Etyopatogenez

Sağlıklı kişilerde üreterovezikal bileşim yerinde idrarın tek yönlü akışına izin veren bu anatomofizyolojik özelliğe kapak-supap etkisi denir. Üreter içindeki idrar hiyatusa yaklaştıkça intravezikal longitudinal kaslar kasılır ve bu kasılmayla üreter orifisi hiyatusa doğru çekilerek intravezikal üreter kısaltılmış ve genişletilmiş böylece de rezistans azaltılmış olur. Genelde 20-35 cmH<sub>2</sub>O arasında değişen üreteral peristaltik basınç, 8-12 cmH<sub>2</sub>O düzeyinde düşük bir istirahat basıncına sahip mesane içine rahatlıkla boşaltılır. İntravezikal üreter, mesane mukozası ve detrüör kası arasında ince ve elastik bir yapı olduğundan koaptasyonu için mesanenin istirahat basıncı yeterli olacaktır. Bu supap etkisi pasif süreçtir ve postmortem incelemelerde reflünün oluşturulamamasıyla gösterilmiştir. İşeme sırasında ise üreterovezikal bileşim yerinin longitudinal kasları orifisi ve submukozal tüneli kapatarak reflüye engel olan kapak-supap etkisinin aktif sürecini göstermiş olur.

Tanagho ve arkadaşları (51) normal trigon tonusunun intravezikal üreteri kapatma eğiliminde olduğunu, reflüsü olmayan köpekleri kullanarak aşağıdaki deneylerle göstermiştir:

- Trigon bütünlüğünün bozulması reflüyle sonuçlandı: Trigona üreter orifisinin 3 cm. altından yapılan bir insizyon intravezikal üreteri kısaltarak üreter orifisinin yukarı ve

dış yana yer değiştirmesine yol açtı. Bu durumda oluşan reflü insizyonun iyileşmesinden sonra kayboldu.

- Tek taraflı yapılan lomber sempatektomi aynı taraf trigonun paralizisiyle sonuçlandı. Böylece üreter orifisi dışyan ve yukarı yer değiştirerek reflüye yol açtı.
- Trigonun elektriksel uyarımı, üreter orifisinin kaudale doğru yer değiştirmesine böylece intravezikal üreterin uzamasına neden oldu. Bu uyarım idrar akımına karşı oluşan direnci arttırdı. İV adrenalin enjeksiyonu da aynı reaksiyona neden oldu. İzoproterenol ise ters etki oluşturdu.
- Mesanenin yavaş yavaş dolması sırasında beklenen ani basınç yükselmesinden birkaç saniye önce intravezikal üreter basıncı aniden arttı ve basınç artışı detrüör kontraksiyonunun durmasından sonra 20 saniye daha sürdü. Bu deney intravezikal yeterliliğin detrüör aktivitesinden bağımsız olduğu, mesane boynunun açılması ve hunileşmesine yardımcı olmak için işemeden hemen önce şiddetle kasılan trigonun tonusuyla yönlendirildiğini göstermiştir. Aynı anda intravezikal üreter önemli ölçüde çekilerek intravezikal basıncın yüksek olduğu fazda orifisin kapalı kalması sağlanır. Trigon ne kadar sert çekilirse intravezikal üreter o kadar sıkılaşır.

Bu deneylerden intravezikal basıncın, intravezikal üreteri arkasındaki kas dokusuna sıkıştırarak üreterovezikal yeterliliği sağlayan ana mekanizma olmadığı kanıtlanmıştır. Trigonun elektriksel ya da farmakolojik yolla uyarılması intravezikal üreterin kapanma basıncında ve üreterdeki aşağı akım direncinde artışa neden olurken trigonun paralizisi veya insizyonu reflüye yol açmıştır. Bu çalışmalar özellikle çocuklardaki reflünün asıl nedeninin üreterotrigonal kompleksin doğumsal yetersizliği olduğunu düşündürmüştür.

Primer reflü hastalarında trigon biyopsisi düz kas dokusunun gelişmesinde belirgin bir yetersizlik olduğunu ortaya koymuştur (51).

Sonuç olarak antireflü mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

- Üreterin mesane duvarına oblik yönde girişi.

- Yeterli uzunlukta bir submukozal tünel oluşturacak şekilde üreterin mesane içinde seyri: Bu uzunluk, üreterin mesane musküler hiyatusundan internal orifise kadar olan bölümünün uzunluğudur. Distal reter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmanın etkinliğini belirleyen temel faktördür. Geniş kalibreli ve kısa submukozal üreterde kapak-supap mekanizması etkili çalışmaz. Normalde 1/5 olan bu oran, VUR tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada 1/1,4 olarak bulunmuştur (52).
- Yüzeyel trigonun, işeme anında kontraksiyonlarıyla üreter orifislerinin mediale çekilmesi.
- Üreterin fiksasyonu için yeterli fibromusküler destek alması (Waldeyer kılıfı).
- İntrevezikal basıncı artışı sırasında submukozal üreterin oklüzyonunu sağlayabilmek amacıyla altında yeterli derin trigon ve detrusör desteği.
- Antegrad yönde üreterin normal peristaltizmi ile idrarın mesane içine boşalması: Direz sırasında gözlenen aktif üreteral peristaltizm de reflüyü önleyen mekanizmalardan biridir (53).
- Eflnn (normal yönde idrar akımı) mesane içine girmesine izin verecek düşük mesane basıncı.
- Normal anatomik yapının oluşturduğu üreterovezikal bileşim yeri, artan mesane basıncına bağlı idrarın geriye kaçışına engel olacak tarzda kapanması.
- Otonom sinir sistemi ve duyuşal inervasyonun yeterli fonksiyon görmesi gerekir.

Tanagho (50) ve Hutch (54) tarafından yapılan çalışmalar sonunda, reterotrigonal yetersizliğin patofizyolojisi anlaşılabilmif ve VUR'un etyolojik sınıflandırılması yapılabilmifdir. Vezikoüreteral reflü etyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir:

**1. Primer VUR:** Embriyolojik gelişim sırasında reterotrigonal bileşimin hatalı gelişimi sonucu oluşan yetersiz valvüler mekanizmanın neden olduğu reflüdür.

Üreterovezikal bileşim yerinde aktif ve pasif rol oynayan bu valv mekanizması, mesane içine giren üreterin oblik olarak submukoza boyunca ilerlemesi ve üreterin longitudinal kas tabakasının detrüsör içinde dağılımı sonucu oluşur (51, 55). Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın daha distalinden ya da proksimalinden çıkması primer VUR ile sonuçlanır (27, 29)

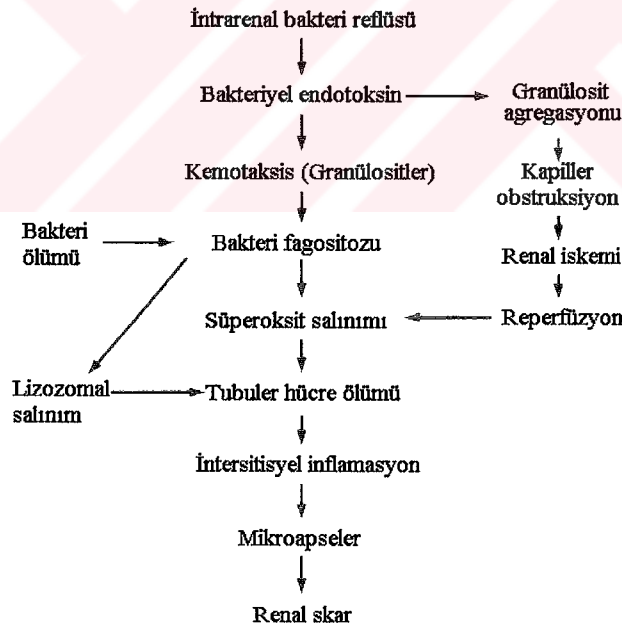
**2. Sekonder VUR:** Mesane obstrüksiyonu veya artmış mesane basıncı sonucu ortaya çıkan VUR tablosudur. Obstrüksiyonun süresi ve şiddeti, reflunün şiddetini doğrudan etkiler. Sekonder VUR'da her iki cinste de fonksiyonel nedenler anatomik obstrüksiyondan önde gelmektedir. Erkek çocuklarda posterior üretral valv anatomik nedenlerin %50'sini oluşturmaktadır. Anatomik obstrüksiyon kız çocuklarda oldukça nadirdir, ancak üreterosel her iki cinste de mesanedeki trigonun yapısını bozarak VUR'a neden olabilir. Fonksiyonel nedenler arasında nörojenik mesane, non-nörojen nörojenik mesane, mesane disfonksiyonu gösterilebilir. Bozulmuş mesane dinamiğine sahip her çocuk risk altındadır. Düşük kompliyans gösteren mesane veya sfinkter-detrüsör uyumsuzluğu çocuklarda VUR'a zemin hazırlar. Spina bifida ve nörojen mesaneye sahip hastalarda VUR görülme sıklığı artmaktadır (56). Diğer bir sorun ise nörolojik olarak normal olan çocuklarda görülen anormal işeme paterni ve mesane disfonksiyonudur. Mesane disfonksiyonu gösteren hastalarda intravezikal basınç artışı belirgindir ve bunun sonucu olarak da VUR sıklığı artar. Koff ve Murtaugh işeme disfonksiyonu nedeniyle ürodinamik olarak araştırdıkları vakaların %50'sinde VUR bildirmiştir (57). Homsy VUR tanısı alan hastalarda en sık görülen ürodinamik bozukluğun inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları olduğunu bildirmiştir (58). Mesane disfonksiyonu sonucu gelişecek olan VUR mesane boşalımının tam olarak gerçekleştirilememesine, dolun ve işeme sırasında mesane basıncının daha da artmasına neden olacak ve üst üriner sistemin kısır döngü altında zarar görmesine yol açacaktır (59). Soygür ve arkadaşları VUR tanısı alan ve eşlik eden ek anomali veya nörolojik problemi olmayan 62 hastanın ürodinamik değerlendirmesi sonucunda vakaların %54'ünde işeme disfonksiyonu bildirmiştir (60). Ayrıca işeme disfonksiyonu bilateral VUR vakalarında unilateral VUR vakalarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Chandra ise VUR tanısı alan ve komplike üriner sistem anomalisi veya nörojen mesanesi olmayan 75 süt çocuğunda yaptığı ürodinamik incelemede vakalarının %79'unda işeme disfonksiyonu olduğunu bildirmiştir (61). Bu çalışmada da bilateral yüksek dereceli VUR vakalarında tek

tarafli veya düşük dereceli VUR vakalarına göre detrusor hiperrefleksiyonunun daha yüksek oranda görüldüğü ve işeme basıncının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Konservatif olarak izlenen ve mesane instabilitesi gösteren 35 vakanın %55'inde 5 yıllık izlem sonunda VUR'un spontan düzeldiğini bildirmiştir. Bu çalışmada normal mesane fonksiyonlu VUR hastalarında ise spontan düzelme oranının %67 olduğu bildirilmiştir.

Üreterovezikal bileşim yerinde tamir edilemez hasar oluşmadıkça sekonder reflünün nedeninin tespiti ve tedavisi sıklıkla VUR'un da spontan düzelmesiyle sonuçlanır.

### 2.1.9. VUR Nefropatisi

VUR'a bağlı bakterinin asendan yolla böbreklere ulaşmasıyla akut piyelonefrit atakları ve buna bağlı piyelonefritik skar gelişebilir (şekil 2.6.).



**Şekil 2.6.** Piyelonefritik skar patogenezi (Roberts JA: Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol* 1983; 129:1102.).

Vezikoüreteral reflünün en önemli uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi, VUR'a sekonder olarak gelişen renal parenkimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder (62).

Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı renal skar gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir.

Hodson tekrarlayan ÜSE geçiren çocuklarda renal skarın önemini ilk tanımlayan kişi olmuş ve renal parenkimal skarlı vakaların %97'sinde VUR varlığını göstermiştir (63). Daha sonraki çalışmalarda VUR vakalarının %30-60'ında reflü nefropatisi rapor edilmiştir (9).

Enfeksiyon ve renal skar arasındaki ilişki açık olmakla birlikte steril reflü sonucu skar gelişimi tartışmalıdır. Hodson (64) ilk olarak domuzlarda, Mendoza ve Roberts (65) ise maymunlarda steril VUR ve yüksek basıncın renal skara yol açabileceğini deneysel olarak göstermiştir. Yüksek intravezikal basınç intrarenal reflü ve sonrasında intersitisyel fibrozise yol açar. Basıncın proksimale yansıtılması postglomeruler kan akımını azaltarak medulla ve kortekste iskemik hasar oluşturur (30). Ransley ve Risdon, Hodson'un çalışmasına benzer deneysel modelde mesane obstrüksiyonu oluşturmadan steril reflü oluşturduklarında renal parenkimal skar oluşmadığını bildirmiştir (66). Smellie'nin çalışmasında profilaksi altındaki komplike olmayan 150 primer VUR tanılı böbrekte yeni skar oluşmaması Ransley ve Risdon'u desteklemektedir (4). Bu nedenle yüksek basınç altında olmadıktan sonra reflünün tek başına renal parenkimal hasar yaptığını söylemek mümkün değildir.

Renal parenkimal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (67). IRSC Avrupa kolunda iki yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında skar gelişimi %23,7 oranında bulunurken, iki-dört yaş arasında tanı alan grupta bu oranı %9,8, beş yaş üzerinde ise %4,6 olarak saptanmıştır (68).

Vezikoüreteral reflü derecesi ile renal parenkimal skar arasında doğrusal ilişki çalışmalarla ortaya konmuştur. Skoog ve arkadaşları grade I VUR vakalarında %5, grade II VUR vakalarında %6, grade III VUR vakalarında %17 ve grade V VUR vakalarında ise %50 oranında renal parenkimal skar bildirmiştir (69). Yüksek dereceli VUR vakaları düşük dereceli vakalara göre daha sık akut piyelonefrit atağı geçirmektedir (22).

Vezikoüreteral reflü tanısı almış çocukların ÜSE öyküsü olmayan ve taramada VUR saptanan kardeşlerinde de renal parenkimal skar görülebilmektedir. Noe (37) yaptığı çalışmada 119 vakanın 10'unda (%8) renal parenkimal skar bildirmiştir.

Papilla konfigurasyonununda üriner sistem enfeksiyonlarında renal parenkimi patojen mikroorganizmalardan koruduğu gösterilmiştir. Düz veya konkav papillalarda konveks papillalara göre intrarenal reflü şansı daha yüksektir. Konveks papillaların anatomik yapısı idrarın geriye doğru böbrek medullasındaki toplayıcı kanallara akımını önlemektedir. Vezikoüreteral reflü tanısı alan süt çocuklarında intrarenal reflü sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir. Süt çocuklarında intrarenal reflünün daha sık görülmesinin nedeninin toplayıcı kanalların göreceli olarak daha geniş olması ve kontrast maddenin renal parenkime daha kolay geçmesi olarak düşünülmektedir. İnsan böbreklerinde yapılan morfolojik çalışmalarda vakaların 2/3'ünde intrarenal reflüye yol açacak yapıda renal papillaların olduğu bildirilmiştir (70). Renal parenkimal skarın gelişmiş olduğu daha büyük çocuklarda fibröz doku intrarenal reflüyü önlemektedir. Deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler renal skar gelişimi için VUR ile beraber intrarenal reflü ve ÜSE'nin bir arada olması gerektiğini düşündürmektedir.

Hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, gebelik komplikasyonları, KBY ve SDBY reflü nefropatisinin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır.

**1. Hipertansiyon:** Çocuk ve genç erişkinlerde hipertansiyonun en sık nedenlerinden biri reflü nefropatisidir. Jacobson ve arkadaşları 27 yıllık izlemde reflü nefropatisine sekonder piyelonefritik skarlı vakalarda HT oranını %23 olarak saptamıştır (12). Smellie çocukluk çağında semptomatik ÜSE geçiren vakaların 18-37 yıllık izlemi sonunda yaptığı taramada HT oranını %7.5 olarak bildirmiştir

(71). Vallee ise 1980'den itibaren yaptığı taramasında HT tanısıyla izlediği hastalarının %4'ünden reflü nefropatisinin sorumlu olduğunu bildirmiştir (13). Bu yayındaki oranların düşüklüğü son 20-30 yılda reflü tarama ve tedavi yöntemleri üzerindeki titiz çalışmaların sonucudur. Kronik piyelonefrite sekonder gelişen HT'un renin-angiotensin sistemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Skar gelişen vakalarda VUR düzeltilse bile hipertansiyona olan eğilim değişmemektedir.

**2. Renal gelişim:** Antibiyotik profilaksisi öncesinde uzun dönem VUR vakalarında renal gelişimin yetersiz kaldığı gözlenmiştir. Ancak üriner enfeksiyon kontrol altına alındığında renal büyümenin normal olarak devam ettiği bilinmektedir.

**3. Böbrek yetersizliği:** Böbrek yetersizliği reflü nefropatisinin ciddi sonuçlarından biridir. Jacobson reflü nefropatisi nedeniyle izlediği vakaların %10'unda SDBY geliştiğini bildirmiştir (12). Vallee ise SDBY ve KBY'lerin içinden %5'inin reflü nefropatisine bağlı olduğunu göstermiştir (13). Ancak günümüzde bu oranın gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmektedir. Sreenarasimhaiah ve Hellerstein 1986-1995 yılları arasında görülen SDBY vakalarının etyolojisini araştırdığında sadece bir vakanın (%1) reflü nefropatisine sekonder böbrek yetersizliğine girdiğini bildirmiştir. Gelişmiş toplumlarda ÜSE'lerin erken tanınip uygun tedavisi, hastalarda ve indeks vakaların kardeşlerinde VUR açısından ileri araştırmanın yaygın olarak yapılması, uzun süreli profilaksi uygulamaları ile reflü nefropatisi ve buna sekonder uzun dönemdeki komplikasyonlar dramatik olarak azalmıştır. Bu toplumlarda reflü nefropatisinin SDBY etyolojisinin %1'inden sorumlu olduğunu bildirir yayınlar çıkarken gelişmekte olan toplumlarda bu oranın %15-20 arasında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde Şirin ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada KBY tanısı ile izlenen çocukların etyolojisinin %32'sinden reflü nefropatisinin sorumlu olduğu saptanmıştır (72).

**4. Büyüme Gelişme:** Özellikle tekrarlayan ÜSE geçiren VUR'lu çocuklar yaşitlarına göre daha küçük kalırlar. ÜSE kontrol altına alındığında normal somatik gelişimi yakalayabilirler.

**5. Gebelik ve VUR:** Gebelikte üriner sistem yapısı hormonal etkilerle değişikliğe uğrar ve bu değişim gestasyonun sonuna kadar artarak devam eder. Gebelik süresince üst üriner sistemdeki idrar miktarı artar ve yavaşlayan drenaj sistemi mikroorganizmaların yerleşmesi için zemin hazırlar, piyelonefrit riskini artırır. Aktif VUR varlığı hamilelikte anne için risk faktörü olacaktır. Heidrick ve arkadaşları son trimesterde 321 gebeye VCUG çekmişler ve VUR saptadıkları vakaların %33'unun piyelonefrit atağı geçirdiğini bildirirken, VUR saptanmayan vakalarda ise piyelonefrit geçirme sıklığını %5 olarak bildirmişlerdir (73). Martinell ve arkadaşları ise çocukluk çağında ÜSE geçirmiş vakaları incelediklerinde; çocukluğunda ÜSE öyküsü olan tüm gebelerde, bakteriüri insidansını yüksek bulmakla beraber renal skar gelişmiş olanlarda ve persistan reflüsü olan vakalarda piyelonefrit ataklarının daha sık olduğunu saptamıştır (74). Çocukluk çağında VUR öyküsü olan kadınlarda gebelik sırasında enfeksiyonla ilişkili morbiditede artış söz konusudur. Bu vakalarda VUR'un düzelmiş olması sonucu değiştirmemektedir.

#### **2.1.10. Tanı**

Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların çoğu başlangıçta ÜSE semptomları ile başvurur. Yenidoğanlarda semptomlar üriner sisteme özgü olmayabilir. Kilo kaybı veya letarji tek bulgu olabilirken, süt çocukları ve küçük çocuklar ateş, kötü kokulu idrar, sık idrar yapma, dizüri, bulantı, kusma semptomları ile karşımıza çıkabilirler. Şikayetlerin genelde çok özgün olmaması nedeniyle ÜSE ve VUR sıklıkla gözden kaçabilmekte, hastaların bu semptomları genelde üst solunum yolu enfeksiyonu, akut otit, gastroenterit olarak değerlendirilebilmektedir. Bunun sonucu olarak da tanıya kadar geçen süre içinde ciddi renal parenkimal hasar gelişebilmektedir. Hastada ÜSE şüphesi varsa, uygun şekilde alınmış idrar kültürü ile enfeksiyonun kanıtlanması gerekir. Bu amaçla kullanılan metodlar arasında üriner kateterizasyon ile idrar örneği, suprapubik aspirasyon veya büyük çocuklarda orta akım idrar örneği alınmasıdır. ÜSE tanısı alan çocuklarda VUR görülme sıklığı %30-50 arasında değişebilmektedir. Bu vakaların %30'unda ise renal parenkimal skar görülebilmektedir (7). Renal skar hasta klinik bulgu vermeden ve tek bir atak sonucunda da gelişebilmektedir. VUR için tanısal yaklaşım çocuğun yaşı, öyküsü, fizik muayene bulgularına göre ele alınmalıdır.

ÜSE tanısı alan beş yaş altındaki tüm çocuklara ileri araştırma mutlaka yapılmalıdır. Bir kez ÜSE geçiren çocukların ikinci kez ÜSE geçirme riski %60-85'tir ve bu vakaların hemen yarısı asemptomatiktir (9). Üst üriner sistemde antenatal dilatasyon gözlenen tüm yenidoğanlar VUR açısından araştırılmalıdır. Beş yaş, üstü çocuklarda ise geçmişteki ÜSE hikayesi, fizik muayene bulguları ve izlemdeki durumuna göre VUR açısından araştırılmasına karar verilmelidir.

### 2.1.11. VUR Seyri

Vezikoüreteral reflü birçok vakada spontan düzelme eğilimindedir. Somatik büyüme ile beraber submukozal üreter boyunun uzaması sonucu tünel boyu ve üreter çapı arasındaki oran artar ve reflü spontan olarak geriler (36). Spontan düzelme oranını VUR'un saptandığı yaş ve reflü derecesi doğrudan etkilemektedir. Bu durum iki teori ile açıklanmaktadır:

1. Somatik büyüme ile beraber intravezikal üreter kısmının ve longitüdinale kas tabakasının uzaması (36).
2. Özellikle yenidoğanlardaki küçük kapasiteli hiperrefleksif mesanenin dinamiğinin çocuğun gelişimi ile birlikte değişerek geniş kapasiteli ve düşük basınçlı hale gelmesi.

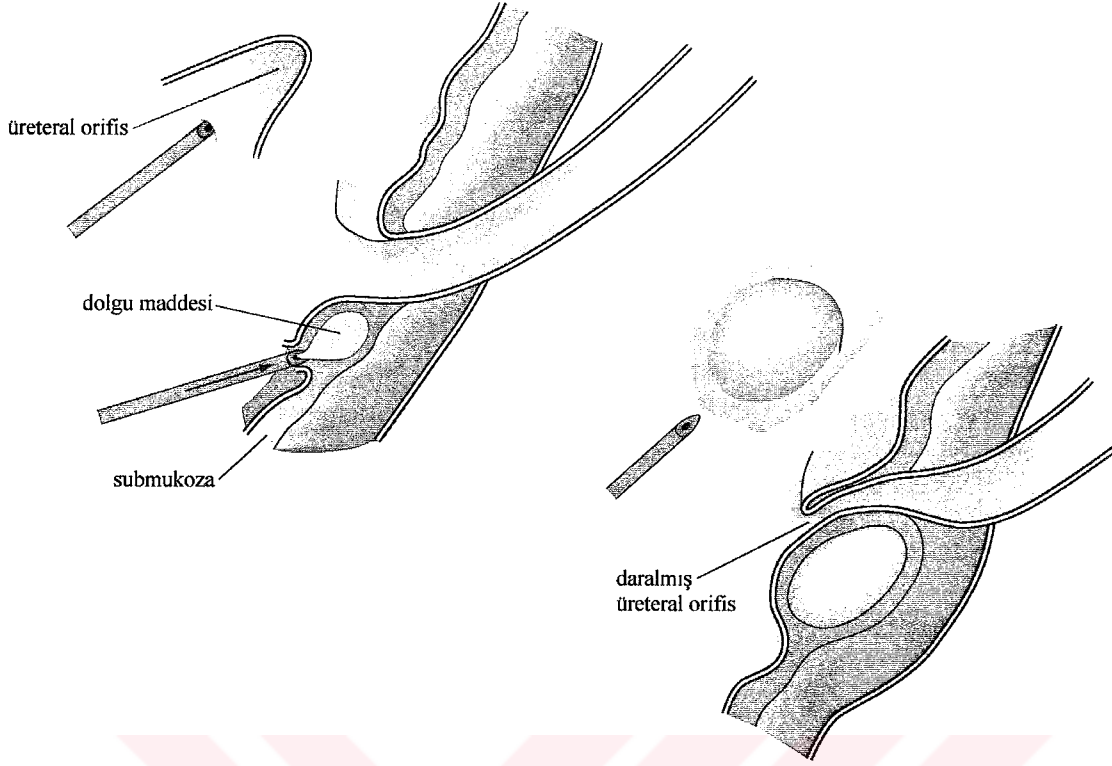
Geniş katılımlı beş-on yıl izlemlerle prospektif çalışmalar birçok “grade” I-III VUR vakasının antibiyotik profilaksisi altında somatik büyüme ile beraber zamanla renal skar oluşmadan spontan düzeldiğini göstermiştir. Skoog ve arkadaşları beş yıllık izlem sonunda uzun dönem profilaksi ile grade I-III VUR'lu vakaların %80 oranında spontan düzeldiğini saptamıştır. Aynı çalışmada bir yaş altında tanı alan vakalarda VUR'un spontan düzelmesi için geçen sürenin bir yaş üstü vakalara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yüksek dereceli VUR vakalarında ise spontan düzelme oranı daha düşüktür. Birmingham Reflux Study Group beş yıllık izlem sonunda grade III ve üzerindeki VUR vakalarının %50'sinin spontan düzeldiğini bildirmiştir. Weiss grade IV VUR vakalarında yıllık düzelme oranını %8 olarak bildirmiştir ki bu Birmingham grubunun yıllık düzelme oranını desteklemektedir. Burge ve arkadaşları antenatal tanı VUR vakalarının üç yıllık izleminde %61'inin spontan düzeldiğini

bildirmiştir. Aynı çalışmada grade III ve üzerindeki VUR vakalarının üç yıllık izleminde %54'ünde spontan düzelme saptanmıştır.

Vezikoüreteral reflü görülme sıklığı yaş küçüldükçe artmakla beraber, bu çocuklarda VUR derecesinden bağımsız olarak spontan düzelme şansı daha yüksektir (51). Cinsiyetin VUR'un spontan düzelmesi üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Medikal izlem persiste eden reflü tedavi tedavisinde cerrahiden yararlanılır. En sık kullanılan yöntem O'Donnell-Puri tekniği ile endoskopik subüretral Teflon (polytetrafluoroethylene) enjeksiyonudur (şekil 2.7.).





**Şekil 2.7.** O'Donnell-Puri tekniğiyle endoskopik VUR tedavisi (Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB, ed: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:1794.).

## 2.2. Radyoloji

Veziköüreteral reflü varlığı klasik olarak VCUG veya “RNC” ile gösterilebilir. Her iki yöntem de steril şartlarda mesane içine kateter ile girilerek radyokontrast veya radyofarmasötik madde ile mesanenin doldurulup görüntü alınması esasına dayanır.

Direkt sistografi olan her iki testin başarısında atravmatik kateterizasyonun önemli yeri vardır. Eksternal üretral mea bölgesi ılık steril su veya serum fizyolojik ardından antiseptik solüsyonla temizlenir. Üriner kateter steril lubrikan kullanılarak üretraya yerleştirilir. Kız çocuklarda kateterizasyon eksternal üretral mea iyice görüldükten sonra tek bir defada ve tereddütsüz olarak yapılmalıdır. Test sırasında çocuğun kooperasyonu için bu durum çok önemlidir. Erkek çocuklarda ise prepisyum ve glans penis steril olarak temizlendikten sonra kateter yavaş ve sürekli

şekilde mesaneye kadar itilir. Kapalı veya spastik sfinkter ileri geri hareketlerle aşılılmaya çalışılmamalıdır. Erkek çocuklarda üretra uzunluğu nedeniyle kayganlaştırma işlemi daha önemlidir. Kateter takıldıktan sonra flaster ile vücut dış yüzeyine tespiti kızlarda uyluk iç yüzüne, erkek çocuklarda ise penis dorsal şaftına yapılır. Sıcak sakin ve loş bir ortamda çocuk masa üzerinde test süresince daha sakin duracaktır. Anestezi altında veya foley kateter ile yapılan çalışmalar statik çalışma halini alır ve reflü taramasında doğru sonuç vermeyebilir.

### **2.2.1. Floroskopik Voiding Sistoüretrografi**

Günümüzde VCUG, VUR şüphesi olan hastalarda en sık başvuru alan standart radyolojik tetkiktir. Mesane kateterizasyonu gerektiren bir tetkik olduğu için olduğu için invaziv ve ağrılıdır. Noninvaziv tanı metodu arayışları sürmektedir (75).

Mesane kateterizasyonunu takiben seyreltilmiş kontrast ajan 70 cm. su basıncı ile mesaneye verilir. İntermitan floroskopi altında hastanın üriner sisteminin dolum ve işleme fazında spot radyografileri alınır ve reflü varlığı incelenir. Tam bir sistogram aynı zamanda üreterovezikal bileşkenin ve üretranın işleme fazındaki görüntüsü ile işleme sonrası mesane görüntüsünü de içerir.

### **2.2.2. Radyonüklid Sintigrafisi**

Radyonüklid sistografi ile direkt radyonüklid sistografi anlaşılır ve floroskopik voiding sistoüretrografinin sintigrafik olarak eşdeğeridir. Kateterizasyon işlemi benzerdir ve RNC de invaziv bir yöntemdir.

Radyofarmasötik ajan Tc (teknesyum)-99m pertecnetate dozu beş yaş altındaki çocuklarda bir mCi (miliCurie), beş yaş üstü çocuklarda iki mCi olarak hazırlanır ve serum fizyolojik içinde 70 cm yükseklikten serbest akım şeklinde üriner kateter aracılığı ile mesaneye verilir. Mesane dolumu ve işleme sırasında gama kamera ile toplanan radyoaktif imajlar bilgisayar ortamında görüntü olarak ortaya konur.

İndirekt RNC, MAG3 (merkaptasetiltriglisin) renogram sonrası istenebilen kateterizasyon gerektirmeyen noninvaziv olarak alternatif ancak duyarlılığı düşük bir diğer sintigrafik yöntemdir.

RNC ile hastaya verilen radyasyon yükü overlere 0,05 mGy, testiküler dozu 0,01-0,02 mGy'dir ve bu miktar VCUG ile alınan dozun yaklaşık %1'i kadardır.

Willi ve Treves 1985'te radyonüklid sistogram ile reflüyü derecelendirmiştir (76).

Grade I: Üreterlere sınırlı reflü.

Grade II: Renal pelvise ulaşan ancak dilatasyon göstermeyen reflü.

Grade III: Renal pelvis ve üreterlerin dilate görünüm aldığı reflü.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik Nefroloji Polikliniği'nden takipli VUR açısından araştırılan VCUG tetkiki endikasyonu koyulmuş 48 çocuk hastada prospektif, randomize olmayan, standart test karşılaştırmalı planlanan klinik çalışma 1 Nisan 2004-30 Ağustos 2004 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hastaların tümüne VCUG ve VUS tetkikleri uygulanarak VUR araştırıldı.

Çalışma için SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Etik Komitesi'nin onayı alındı.

Her vakada çalışma öncesi VCUG ve VUS'un nasıl yapılacağı hakkında aileye yazılı ve sözlü bilgi verildi, ailenin yazılı onayı alındı. Her hasta için öykü, fizik muayene ve radyoloji bulgularını kayıt için hazırlanmış formlar (**FORM-1** ve **FORM-2**) eksiksiz dolduruldu.

## FORM-1

Adı soyadı:  
Doğum tarihi:  
Cinsiyet:  
Adres:  
Tel.no:  
Tanı:  
Şikayet:  
Hikaye:

Tarih:  
SSK sicil:  
Nefroloji dosyası:  
VUS/VCUG randevu:

Fotoğraf: +/-

Özgeçmiş:  
Soygeçmiş:  
Aile durumu/Aile hikayesi (üriner anomali, VUR, ÜSE)/Memleket:  
Sosyal durum:  
Tartı: Boy: TA:  
FM:

Lab. (Tarih): BUN: Cr: Glucose: Hct: Hb: WBC:  
PLT: ESR: CRP:

### ÜRİNER SİSTEM PATOLOJİSİ İÇİN ANLAMLI BULGULAR (Herhangi bir zamanda)

Sık ateşli enfeksiyon:  
Bulantı-kusma:  
Hiperbilirubinemi:  
Beslenme problemi:  
Karın ağrısı:  
Kolik:  
Huzursuzluk:  
Glukozüri:  
Dizüri:  
Pollaküri (frequency):  
Poliüri:  
Konvulsiyon:  
Yan ağrısı:  
Urgency:  
Hesitancy:  
Dribbling:  
Mesane kontrolü:  
Yeni işeme düzeni:  
Karında kitle:  
Polidipsi:  
Alınan ilaçlar:  
İdrar renk-koku değişikliği:  
Hematüri (Makroskopik/Mikroskopik):  
Nitrit:  
Konjenital anomali:  
Hipertansiyon:

İdrar kültüründe üreme:  
İdrarda redüktan madde:  
Parazit:  
Alerji:  
Alkali idrar:  
Enürezis (Noktürna/Diürna):  
Enkoprezis:  
Urge inkontinans:  
Kabızlık:  
Lökositüri:  
Diaper dermatit:  
Perineal irritasyon:  
İshal atakları:  
Bakteriüri:  
Proteinüri:  
Anal/Perineal pruritis:  
İdrar dansite boz.:  
Fekal soiling:  
ÜTH:  
KVAH:  
SPH:  
Silendirüri:  
Büyüme gelişme geriliği:  
Kristalüri:  
Ödem:  
Rahitis:

## FORM-2 (RADYOLOJİ)

### I. KİMLİK BİLGİLERİ:

Adı soyadı:  
Doğum tarihi:  
Cinsiyet:  
Endikasyon/Hikaye:

Tarih:  
Vücut ısı (°C):  
Mesane kapasitesi:  
(tahmini hesap)

### II. BAZAL ÜRİNER SİSTEM US BULGULARI:

|  | Sağ                    | Sol                    |
|--|------------------------|------------------------|
| Böbrek b. (L×W×D <sub>1</sub> ×D <sub>2</sub> )* |                        |                        |
| Pelvis AP çapları                                |                        |                        |
| Parankim kalınlıkları                            |                        |                        |
| Üreter çapları                                   | Prox. .... /Dist. .... | Prox. .... /Dist. .... |

Not: Tablodaki tüm değerler mm biriminde ölçümlerdir.

\*L: Uzunluk; W: Genişlik; D<sub>1</sub>: Longitudinal derinlik; D<sub>2</sub>: Transvers derinlik

Ek Bulgular:

### III. VUS:

| VUR | Grade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----|-------|---|---|---|---|---|
|     | Sağ   |   |   |   |   |   |
|     | Sol   |   |   |   |   |   |

İşlem süresi:  
Mesane kapasitesi:  
İdrar yapma hissi:  
Postmix.rezidü:

Mesane duvar kalınlığı (mm): Boş .... /Dolu ....

Ek Bulgular:

### IV. VCUG:

| VUR | Grade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----|-------|---|---|---|---|---|
|     | Sağ   |   |   |   |   |   |
|     | Sol   |   |   |   |   |   |

İşlem süresi:  
Mesane kapasitesi:  
İdrar yapma hissi:  
Postmix.rezidü:

Ek Bulgular:

### V. DİĞER:

Önceki VCUG (tarih):  
Sintigrafi (tarih):  
Önceki US (tarih):  
IVP (tarih):  
Ürodinami (tarih):  
Yorum/Tanı:  
Öneriler:  
Yan etki geri bildirimi:

### 3.1. HASTA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Çalışma, VUR açısından araştırılan VCUG tetkiki endikasyonu koyulmuş 48 hastada yapıldı. Olguların yaş ortalamaları, cinsiyet ve nefrolojik problemlerinin dağılımı aşağıda gösterilmiştir (tablo 3.1.).

**Tablo 3.1.** Hasta grubunun özellikleri.

|   | n         | %    |
|---|-----------|------|
| Toplam hasta sayısı                     | 48        | -    |
| Hasta popülasyonunun yaş ort. (ay)      | 85,5±56,4 | -    |
| Kız/erkek oranı                         | 34/14     | -    |
| ÜSE nedeniyle araştırılan hastalar      | 35        | 72,9 |
| İzlemedeki VUR hastaları                | 4         | 8,3  |
| Prenatal hidronefroz tanılı hastalar    | 2         | 4,1  |
| Böbrek transplantasyonu öncesi hastalar | 1         | 2,0  |
| Enürezis nedeniyle araştırılan hastalar | 6         | 12,5 |

### 3.2. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Hasta popülasyonunda çalışma öncesi genel durum iyiliği, normal vücut ısısı, idrar kültürünün steril kalması ve idrarda redüktan maddenin negatif olması gibi şartlar arandı ayrıca tüm hastalara yaşına ve vücut ağırlığına uygun antibiyotik profilaksisi uygulandı. Her bir çalışma günü için bir hastaya randevu verildi, aynı gün içinde VCUG ve hemen sonrasında VUS tetkiki tamamlandı.

Ağrılı ve invazif bir işlem olması nedeniyle prensipte mesane kateterizasyonu bir kez yapılacak şekilde çalışma düzeneği oluşturuldu. Hastalara midazolam etken maddesi içeren benzodiazepin preparatı olan Dormicum® 15 mg/3 ml ampul (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) ile 0,2-0,3 mg/kg dozunda intranasal yoldan bilinçli (bazal) sedasyon uygulandı. Eksternal üretral meatus ve çevresine ılık steril su veya serum

fizyolojikle ön temizliğin ardından alkol içermeyen iritan olmayan uygun bir antiseptik solüsyon (Zefiran®, Batticon® v.s) uygulandı. Tüm işlem basamaklarında sterilite şartlarına uygun bir şekilde lokal anestetik ve antiseptik özellikli cerrahi lubrikan (Cathejell®) kullanılarak 6 F “feeding” tüp ile transüretal mesane kateterize edildi varsa rezidü idrar boşaltıldı. İşlemler sırasında kolaylık sağladığı için feeding tüpün vücut dışında kalan ucuna yine steril şartlarda üçlü musluk takıldı. VCUG işlemi sonrası yerinde bırakılan kateter üzerinden VUS işlemide tamamlandı.

Çalışmaya katılan dört radyoloji hekimi çalışma sonuna kadar birleşmemek üzere VUS çalışma grubu ve VCUG çalışma grubu şeklinde iki eşit gruba ayrıldı. Ünite içinde grupların birbirinden habersiz ve bağımsız çalışabilecekleri iki farklı ortam sağlandı.

## **A. FLOROSKOPİK VOIDİNG SİSTOÜRETROGRAM**

Günümüzde VCUG, VUR şüphesi olan hastalarda en sık başvuru alan standart radyolojik tetkiktir. Mesane kateterizasyonu gerektiren bir tetkik olduğu için olduğu için invazif ve ağrılıdır. İnvazif olmayan tanı metodu arayışları sürmektedir (75).

VCUG mesaneye ince bir feeding tüp (5-8 F) aracılığıyla transüretal X-ışını kontrast maddesi içeren sıvı verilerek doluş ve işeme fazında floroskop altında X-ışını kullanılarak radyografik görüntülerin elde edilmesidir. Dijital radyolojik metodları kullanmak görüntü kalitesini artırır ve radyasyon etkisini azaltır.

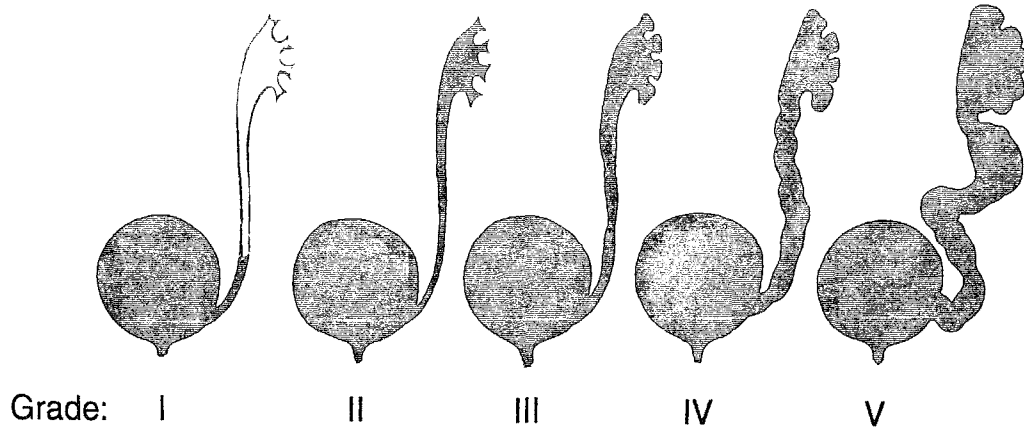
Bu çalışmada X-ışını kontrast maddesi olarak iyonik grupta yeralan, suda eriyebilen, iyot içerikli (370 mg I/ml), Urografin® %76 (Schering AG, Berlin, Germany) kullanıldı. Kontrast madde steril şartlarda 1:2 oranında serum fizyolojik (SF) ile dilüe edilerek infüzyon sıvısı oluşturuldu. Oda ısısında yeterli süre bekletilen infüzyon sıvısıyla hasta yatağından 70 cm yükseğe yerleştirilen setten damla infüzyonu ile feeding tüpteki üçlü musluk aracılığıyla boş mesane dolduruldu. Mesanenin dolumuna önceden hesaplanan tahmini mesane kapasitesi dikkate alınarak hastanın sözlü ifadesi, küçük çocukların vücut dili veya infüzyon sıvısının akımının yavaşlayıp durması ile karar verildi.

Tahmini mesane kapasitesi aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir (77):

1 yaş altında:  $7 \times \text{ağırlık (kg)}$

1 yaş üstünde:  $[\text{yaş (yıl)} + 2] \times 30$

Radyolojik görüntüleme Polystar™ Fluorospot H (Siemens, Erlangen, Germany) dijital floroskopi cihazı ile yapıldı. İnceleme sırasında grafi alınmadı. Görüntüler “Last Image Hold (LIH)” tekniği ile dondurulmuş floroskopik imajın, dijital alanda arşivlenmesi ile elde edildi. Grafi elde edilmeyip sadece skopi dozu ile görüntü alındığından ve tüm floroskopi süresi 0,1-0,4 dakika sürdüğünden maruz kalınan radyasyon dozu minimize edildi. Ayrıca ALARA konsepti dikkate alınarak sadece incelenen alan üzerinde çalışıldı (78). Cihaz maksimum koruma programına alındı ve çocuk dozları kullanıldı. Üriner sistem mesane dolum fazı ve işeme fazında incelendi. Hastaların işeme öncesi mesane kateterleri çekilmedi, işemenin fizyolojik şartlara yakın olarak kapalı feeding tüp üzerinden (feeding tüple üretra arasında kalan boşluktan) aktif mesane kasılmalarıyla gerçekleşmesi sağlandı. Yerinde bırakılan mesane kateteri sayesinde ideal çekimlerin başarılamadığı şüpheli durumlarda mesane tekrar doldurularak siklik VCUG uygulamaları yapılabildi ve ayrıca VUS öncesi tekrar kateterizasyon ihtiyacı ortadan kaldırılmış oldu. Hastanın önce supine pozisyonda daha sonra sağ, sol ve oblik olarak tüm üriner sistemi incelendi. VCUG sonuçları IRSC kriterlerine göre değerlendirildi (9). VUR, VCUG sonuçlarına göre 5 derece olarak sınıflandırmıştır (şekil 3.1.).



**Şekil 3.1.** VUR grade sistemi.

Aşağıda IRSC reflü sınıflamasının açıklaması verilmiştir:

**Grade I:** Sadece dilate olmayan üretere reflü.

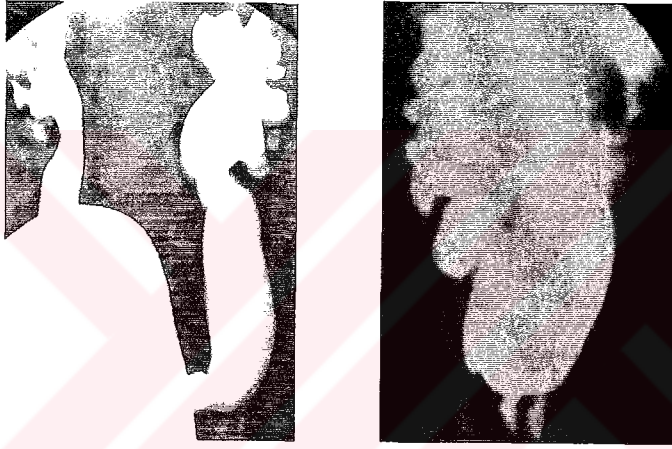
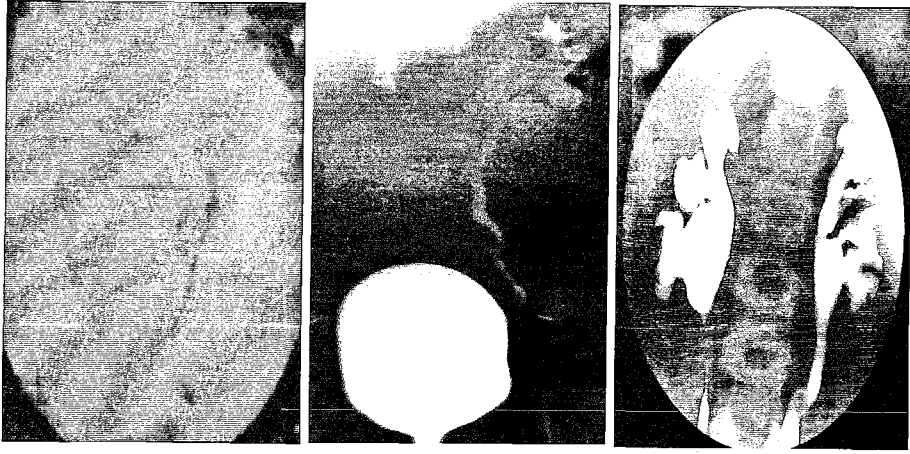
**Grade II:** Üreter, renal pelvis ve kalikslere kadar reflü. Ancak dilatasyon yok ve kaliks forniksleri normal.

**Grade III:** Hafif orta derece dilate ve tortüöz üreter; hafif orta dilate renal pelvis. Ancak kaliks fornikslerinde küntleşme yok veya çok hafif.

**Grade IV:** Orta derece dilate ve tortüöz üreter, orta derece dilate pelvis ve kaliks fornikslerinde keskin açılarının kaybı (obliterasyon). Ancak kalikslerin çoğunda papiller görünüm korunmuş.

**Grade V:** Belirgin derece dilate ve tortüöz üreter, belirgin derece renal pelvis ve kalikslerin çoğunda papiller görünüm yok.

Aşağıda değişik derecelerde VUR saptanan VCUG örnekleri verilmiştir (**şekil 3.2.**):



**Şekil 3.2.** Değişik derecelerde VUR saptanan VCUG örnekleri.

## B. VOIDING ÜROSONOGRAFİ

VUS, VUR tanısında VCUG ve RNC tetkiklerine görece yeni bir tetkiktir. Eko-kontrast maddelerin kullanıma girmesiyle VUS, Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da VUR teşhisinde kullanılmaya başlamıştır (79).

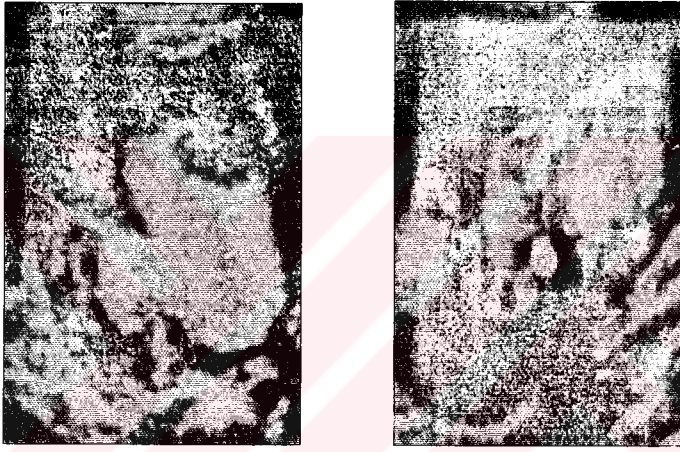
VCUG ve VUS'u kapsayan bu çalışma tek bir mesane kateterizasyonu ile tamamlanarak etik açıdan ilave hasta yükünden sakınılmış oldu. Ultrason çalışmalarında Sonoline™ G60 S (Siemens, Erlangen, Germany) cihazının gri skala B-modu ve 500 MHz konveks probu kullanıldı.

Eko-kontrast madde olarak galaktoz bazlı mikrobaloncuk (%99'u <12 µm, %95'i <8 µm) sağlayan SH U 508 içeren Echovist-200® ultrason kontrast maddesi (Schering AG, Berlin, Germany) kullanıldı. Eko-kontrast maddelerin sağladığı mikrobaloncuklar için en büyük sorun stabilizasyon süresidir ve bu süreyi uzatan palmitik asit ilave edilmiş ürünlerde (SH U 508 A) mevcuttur.

Tahmini mesane kapasitesi dikkate alınarak hazırlanmış ve oda ısısında yeterli süre bekletilmiş steril serum fizyolojik kateter aracılığıyla boş mesaneye hasta yatağından 70 cm yükseğe yerleştirilen setten damla infüzyonuyla verildi. Hemen işlem öncesi hazırlanan eko-kontrast madde hasta kateterinin üçlü musluğundan işeme öncesi serum fizyolojik ile dolmak üzere olan mesaneye steril şartlarda ve uygun miktarda (300 mg/ml konsantrasyonda hazırlanan eko-kontrast maddeden serum fizyolojik miktarının 1/10'u kadar) verilerek mesane içindeki sıvının mikrobaloncuklar sayesinde USG ile görünülebilirliği artırıldı.

VUR tanısı üst üriner sistemde eko-kontrast madde verilmesi sonrasında ve işeme süresince USG ile real-time mikrobaloncuk görülmesiyle konu (şekil 3.3.). Derecelendirme VCUG yönteminde olduğu gibi IRSC kriterleri esas alınarak koyuldu.

Kateterizasyona bağlı mukozal iritasyona ait beklenen hafif şikayetler dışında kullanılan eko-kontrast madde ile ilgili olabilecek bir yan etki bildirilmedi.



**Şekil 3.3.**Üst üriner sistemde hiperekojen mikrobaloncukların görüldüğü değişik derecelerde VUR saptanan VUS örnekleri.

### 3.3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada çocukluk çağında VUR'un saptanmasında VUS ve VCUG'un başarı oranları değerlendirildi ve karşılaştırma yapıldı.

Veriler SPSS 11.5 bilgisayar paket programında elektronik ortama aktarılmış ve analiz edilmiştir. Analizlerde sıklık dağılımlarının yanı sıra ortalama karşılaştırmalarında bağımlı gruplarda kıkare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Yöntemlerin uyumları için kappa katsayıları hesaplanıp ayrıca lambda simetri katsayısı ve kontenjans sayıları denetlenmiştir.



## 4. BULGULAR

VUR açısından araştırılan 48 hastanın 93 böbrek-üreter ünitesinde (üç hastada tek böbrek mevcuttu) VCUG ve VUS sonuçları değerlendirildi. 48 hastanın 18'inde (%37,5) VUR saptandı. Dört vaka yalnız VCUG ile tanı alırken iki vaka yalnız VUS ile tanı aldı (**tablo 4.1.**). VCUG ile 11 vakada tek taraflı, beş vakada çift taraflı VUR tanısı kondu. VUS ile 11 vaka tek taraflı, üç vaka çift taraflı VUR tanısı aldı. VUR derecelerine göre sonuçlar değerlendirildiğinde 93 böbrek-üreter ünitesinde yedi grade I, sekiz grade II, beş grade III, iki grade IV, bir grade V VUR saptandı.

**Tablo 4.1.** Hasta populasyonunda VCUG ve VUS sonuçlarının değerlendirilmesi.

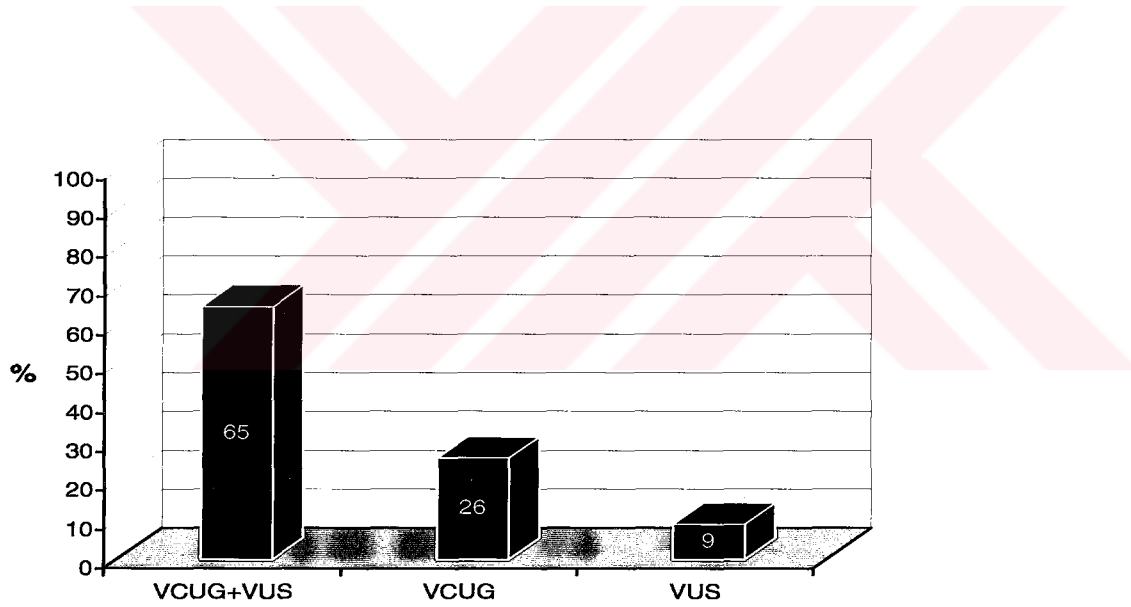
|         | VUS     |         | Toplam |
|---------|---------|---------|--------|
|         | Reflü + | Reflü - |        |
| VCUG    |         |         |        |
| Reflü + | 12      | 4       | 16     |
| Reflü - | 2       | 30      | 32     |
| Toplam  | 14      | 34      | 48     |

Toplam 93 böbrek-üreter ünitesinde VCUG ve VUS sonuçları incelendiğinde 23 böbrek-üreter ünitesinde (%24,7) VUR saptandı. VUR tanısı alan böbrek-üreter üniteleri incelendiğinde VCUG ile 21/23 (%91,3), VUS ile 17/23 (%73,9) oranlarında VUR saptandı (**tablo 4.2.**). VCUG ve VUS'un böbrek-üreter ünitelerinde VUR saptanmasındaki tutarlılık oranı (kappa katsayısı,  $\kappa$ :0,736) %73,6 bulundu. Her iki yöntem arasında böbrek-üreter ünitelerinde VUR saptanması açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.2.** Tüm böbrek-üreter ünitelerinde VCUG ve VUS sonuçlarının karşılaştırılması.

| VCUG    | VUS     |         | Toplam |
|---------|---------|---------|--------|
|         | Reflü + | Reflü - |        |
| Reflü + | 15      | 6       | 21     |
| Reflü - | 2       | 70      | 72     |
| Toplam  | 17      | 76      | 93     |

VUR saptanan 23 böbrek-üreter ünitesinin altısı yalnız VCUG ile, ikisi yalnız VUS ile 15'i her iki tetkiklede tanı aldı (**şekil 4.1.**).



**Şekil 4.1.** VUR saptanan böbrek-üreter ünitelerinin yöntemlere göre tanı alma oranları.

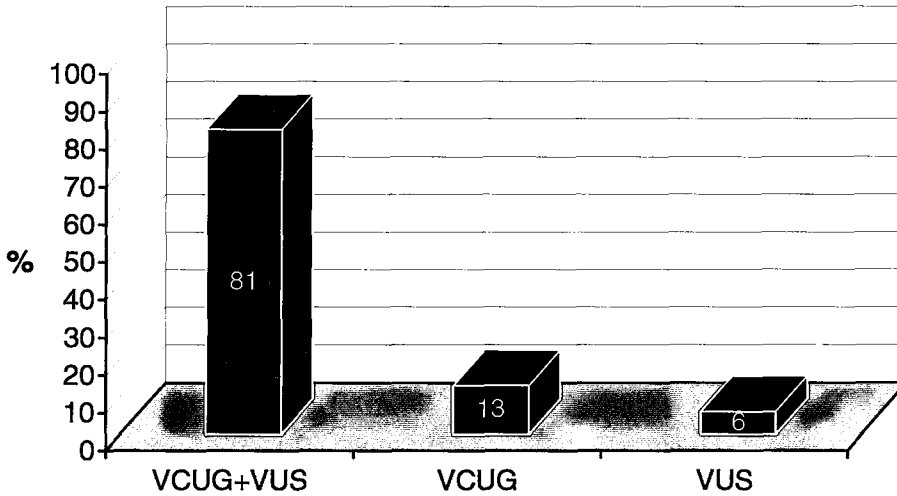
Çalışmada renal pelvise ulaşamayan reflü derecesi olan grade I VUR saptanan yedi böbrek-üreter ünitesi çalışma dışı bırakıldığında kalan 86 böbrek-üreter ünitesinin 16'sında (%18,6) VUR saptandı. Grade I VUR dışında reflü tanısı alan 16 böbrek-üreter ünitesi incelendiğinde VCUG ile 15/16 (%93,7), VUS ile 14/16 (%87,5) böbrek-üreter ünitesinde VUR saptandı (**tablo 4.3.**). Grade I vakaları çalışma dışı bırakıldığında her

iki yöntemin VUR saptanmasındaki tutarlılık oranının (kappa katsayısı,  $\kappa$ :0,876) %87,6'ya yükseldiği saptandı. Yöntemler arasında böbrek-üreter ünitelerinde VUR saptanması açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.3.** Grade I VUR saptanan böbrek-üreter üniteleri hariç tutulduğunda kalan böbrek-üreter ünitelerinde VCUĞ ve VUS sonuçlarının karşılaştırılması.

|               | VUS       |           | Toplam    |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
|               | Reflü +   | Reflü -   |           |
| <b>VCUG</b>   |           |           |           |
| Reflü +       | 13        | 2         | 15        |
| Reflü -       | 1         | 70        | 71        |
| <b>Toplam</b> | <b>14</b> | <b>72</b> | <b>86</b> |

Grade II ve üzeri VUR saptanan 16 böbrek-üreter ünitesinin ikisi yalnız VCUĞ ile, biri yalnız VUS ile 13'ü her iki tetkiklede tanı aldı (**şekil 4.2.**).



**Şekil 4.2.**  $\geq$  Grade II VUR saptanan böbrek-üreter ünitelerinin yöntemlere göre tanı alma oranları.

VUR tanısı alan 23 böbrek-üreter ünitesinde VCUG tetkikinin başarısı değerlendirildiğinde 21 böbrek-üreter ünitesinin tanı aldığı iki böbrek-üreter ünitesinin atlandığı görüldü (**tablo 4.4.**). VCUG tetkikinin duyarlılığı %91,3; özgüllüğü %100 saptandı.

**Tablo 4.4.** Tüm böbrek-üreter ünitelerinde VCUG sonuçlarının değerlendirilmesi.

|         | VUR     |         | Toplam |
|---------|---------|---------|--------|
|         | Reflü + | Reflü - |        |
| VCUG    |         |         |        |
| Reflü + | 21      | 0       | 21     |
| Reflü - | 2       | 70      | 72     |
| Toplam  | 23      | 70      | 93     |

Grade I VUR saptanan böbrek-üreter üniteleri hariç tutulduğunda VUR tanısı alan 16 böbrek-üreter ünitesinde VCUG tetkikinin başarısı değerlendirildiğinde 15 böbrek-üreter ünitesinin tanı aldığı bir vakanın atlandığı görüldü (**tablo 4.5.**). VCUG tetkikinin duyarlılığı %93,7; özgüllüğü %100 olarak hesaplandı.

**Tablo 4.5.** Grade I VUR saptanan böbrek-üreter üniteleri hariç tutulduğunda kalan böbrek-üreter ünitelerinde VCUG sonuçlarının değerlendirilmesi.

|         | VUR     |         | Toplam |
|---------|---------|---------|--------|
|         | Reflü + | Reflü - |        |
| VCUG    |         |         |        |
| Reflü + | 15      | 0       | 15     |
| Reflü - | 1       | 70      | 71     |
| Toplam  | 16      | 70      | 86     |

VUR tanısı alan 23 böbrek-üreter ünitesinde VUS tetkikinın başarısı değerlendirildiğinde 17 böbrek-üreter ünitesi tanı aldığı altı böbrek-üreter ünitesinin atlandığı görüldü (**tablo 4.6.**). VUS tetkikinın duyarlılığı %73,9; özgüllüğü %100; yanlış negatif oranı %26,1; yanlış pozitif oranı %0; pozitif önerme değeri %100; negatif önerme değeri %92,1 olarak saptandı. VUS sonuçları ile gerçek sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p:0,41 McNemar testi).

**Tablo 4.6.** Tüm böbrek-üreter ünitelerinde VUS sonuçlarının değerlendirilmesi.

|         | VUR     |         | Toplam |
|---------|---------|---------|--------|
|         | Reflü + | Reflü - |        |
| VUS     |         |         |        |
| Reflü + | 17      | 0       | 17     |
| Reflü - | 6       | 70      | 76     |
| Toplam  | 23      | 70      | 93     |

Grade I VUR saptanan böbrek-üreter üniteleri hariç tutulduğunda VUR tanısı alan 16 böbrek-üreter ünitesinde VUS tetkikinın başarısı değerlendirildiğinde 14 böbrek-üreter ünitesinin tanı aldığı iki vakanın atlandığı görüldü (**tablo 4.7.**). VUS tetkikinın duyarlılığı %87,5; özgüllüğü %100 olarak hesaplandı.

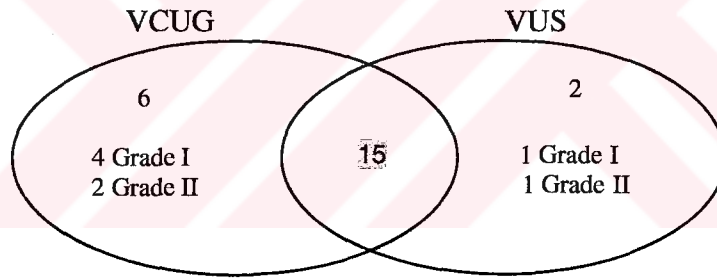
**Tablo 4.7.** Grade I VUR saptanan böbrek-üreter üniteleri hariç tutulduğunda kalan böbrek-üreter ünitelerinde VUS sonuçlarının değerlendirilmesi.

|         | VUR     |         | Toplam |
|---------|---------|---------|--------|
|         | Reflü + | Reflü - |        |
| VUS     |         |         |        |
| Reflü + | 14      | 0       | 14     |
| Reflü - | 2       | 70      | 72     |
| Toplam  | 16      | 70      | 86     |

**Tablo 4.8.** Böbrek-üreter ünitelerindeki VCUG ve VUS sonuçları.

| Yöntem                     | Tüm üniteler |      | Grade I VUR dışındaki üniteler |      |
|----------------------------|--------------|------|--------------------------------|------|
|                            | n            | %    | n                              | %    |
| Her iki yöntem ile reflü + | 15           | 16,1 | 13                             | 15,1 |
| Her iki yöntem ile reflü - | 70           | 75,3 | 70                             | 81,4 |
| Yalnız VCUG ile reflü +    | 6            | 6,5  | 2                              | 2,3  |
| Yalnız VUS ile reflü +     | 2            | 2,1  | 1                              | 1,2  |

Grade I VUR'un hariç tutulduğu değerlendirmelerde tetkiklerin duyarlılıklarının arttığı gözlemlendi. Bu artış özellikle Grade I VUR tanısında yetersiz görünen VUS tetkikinde daha belirgindi. Yalnız VCUG ile VUR saptanan altı böbrek-üreter ünitesinin dördü grade I VUR, ikisi grade II VUR tanısı aldı. Yalnız VUS ile tanı konan iki böbrek-üreter ünitesinin biri grade I VUR, diğeri grade II VUR tanısı aldı (şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** VUR saptanan böbrek-üreter ünitelerinin tanı yöntemine göre şematik sınıflaması.

Yalnız VCUG ile VUR saptanan altı hastanın özellikleri şunlardır:

Birinci vaka ÜSE nedeniyle araştırılan kız hastaydı. VCUG ile sağ grade I VUR saptandı. Hastanın USG'de toplayıcı sistemde dilatasyon, DMSA incelemesinde skar bulgusu mevcuttu. İkinci vaka yine ÜSE nedeniyle araştırılan kız hastaydı. VCUG ile sağda grade II, solda grade I, VUS ile sağda grade II VUR saptandı. USG de bilateral reflü lehine bulguları olan hastanın DMSA incelemesinde sağda skar bulgusu tespit edildi. Üçüncü vaka izlemdeki VUR hastasıydı. VCUG ile sağ grade II, sol grade III VUR ; VUS ile yalnızca sol grade III VUR saptandı. DMSA da bilateral skar bulgusu

olan hastanın USG bulguları patolojikti. Diğer üç vakada ÜSE tanısıyla araştırılmakta olup VCUG ile unilateral düşük grade VUR saptandı. Bu üç hastanın DMSA ve USG incelemelerinde anormallik saptanmadı.

Yalnız VUS ile VUR saptanan iki hastanın özellikleri şunlardır:

ÜSE tanılı birinci vakada VUS ile sağ grade I VUR saptandı. Enürezis tanısıyla takipli ikinci vakada VUS ile solda grade II VUR saptandı. USG de reflü lehine bulgular saptanan hastaların DMSA tetkiki yapılmamıştı.

Nefrolojik problemlerine göre gruplandırdığımız hastalarımızda VUR saptanma oranları şu şekilde bulundu:

ÜSE nedeniyle araştırılan 35 hastadan 13'ünde VUR saptandı (%37). VUR tanısıyla izlemde olan dört hastadan ikisinde (%50), altı enürezisli olgunun birinde (%16,7), iki prenatal hidronefroz saptanan hastanın her ikisinde (%100) VUR saptandı. Renal transplantasyon adayı bir hastada ise VUR saptanmadı (%0).

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı üriner sistem hastalıklarının başında VUR yer alır ve bu sistemin en sık görülen anatomik bozukluğudur (16). Tedavi edilmediğinde reflü nefropatisi ÜSE ile beraber hipertansiyon ve böbrek yetersizliği gibi ciddi sonuçlar doğurabilmektedir (12).

ÜSE tanısı alan çocuklarda VUR görülme sıklığının %30-50, tekrarlayan ÜSE'li çocuklarda bu oranın ortalama %35, ÜSE olmayan çocuklarda ise %0,4-1,8 arasında olduğu bildirilmiştir (2, 3). Rolleston 350 süt çocuğunda yaptığı çalışmada vakaların %42'sinde VUR saptamıştır. Vakaların 276'sı ÜSE nedeniyle, 74'ü ailede VUR hikayesi veya tek umbilikal arter gibi enfeksiyon dışı nedenlerle araştırılmıştır (82). Bizim çalışmamızda ise vaka sayısı az olmakla birlikte ÜSE nedeniyle araştırılan 35 hastadan 13'ünde VUR saptandı (%37).

VUR çocuklarda hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, böbrek yetersizliği gibi önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde VUR açısından ileri tetkikin yaygınlaşması ve VUR hastalarının yakın takibi ile reflü nefropatisi morbiditesinde belirgin azalma sağlanmıştır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde reflü nefropatisi ve buna bağlı morbidite halen yüksek seyretmektedir. Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının etiyolojisinde %5-12 oranında reflü nefropati saptanmış olup bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (9, 10). VUR tanılı vakalarda tanı anında %30-60 oranında renal parenkimal skar tespit edilmiştir (9). Goldraich çalışmasında ÜSE nedeniyle araştırdığı ve VUR tanısı koyduğu 314 böbrekten 137'sinde (%44) tanı anında reflü nefropatisi gelişmiş olduğunu bildirmiştir (83). Bizim çalışmamızda DMSA yapılan 25 ÜSE tanılı hastanın 11'inde (%44) renal parenkimal skarla uyumlu sonuç bulunmuştur. Yine çalışmamızda ÜSE ve aynı zamanda VUR'u olan 11 hastada DMSA yapılmış yedi vakada (%63,6) renal parenkimal skar saptanmıştır. Tanı anında skar oranlarının yüksekliği ülkemizde ÜSE ve VUR'un önemli oranda atlandığını ve halen önemli bir sağlık sorunu olduğunu düşündürmektedir. İşlek ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada KBY tanısıyla izlenen hastaların etyolojisi araştırılmış, 137 hastanın 24'ünde (%17,5) etyolojinin reflü

nefropatisi olduğu bildirilmiştir (84). Şirin ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada KBY tanısıyla izlenen 459 çocuğun 149'unda (%32) reflü nefropatisine sekonder böbrek yetersizliği geliştiği saptanmıştır (72). Yapılan deneysel çalışmalar,VUR ve yüksek intravezikal basınç birlikteliğinin enfeksiyon olmadan da reflü nefropatisine yol açabildiğini göstermiştir (8). Yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan VUR'un tanısı önem taşımaktadır. Görüntüleme çalışmaları, ilk kez dökümente edilen ÜSE tanılı tüm erkek çocuklar, beş yaş altı kız çocuklar ve pyelonefrit geçiren veya reküren enfeksiyonu olan beş yaş üstü kız çocuklarda önerilmektedir (85).

Çalışmamıza katılan her hastaya bazal üriner sistem ultrasonografisi yapıldı. 18 VUR'lu hastanın 12'sinde (%66,7) USG'de anormallik saptandı. USG reflü tanısında yol gösterici oldu. Fakat USG renal parenkimal skar değerlendirilmesinde yetersiz olarak kabul edilmektedir.

VUR tanısında VCUG yaygın olarak kullanılan ve altın standart kabul edilen bir tetkiktir (14). Bu tetkikin görece yüksek gonadal radyoaktivite ve intermitan görüntü alabilmesi en önemli dezavantajlarıdır.

VCUG ile hastanın maruz kaldığı radyasyon dozuna ilişkin çalışmalarda Kaude, gonadların maruz kaldığı radyasyon dozunu ortalama olarak kızlarda 269 erkek çocuklarda ise 105 mRad olarak ölçmüştür (86). Bu nedenle bazı araştırmacılar alternatif tanı yöntemlerini tercih etmektedirler. Bunlardan iyi bilinen radyonüklid sistografi ile çocuklarda yapılan çalışmalarda mesanenin maruz kaldığı radyasyon dozu 18-27 mRad, overler için bu doz 1-2 mRad olarak ölçülmüştür (87). RNC ile gonadal radyasyon dozunu 50-100 kat azaltmak mümkündür (76). Rothwell ÜSE nedeni ile araştırılan ve izlemdeki VUR hastalarında RNC ve VCUG'u karşılaştırdığında VUR'un tanı ve takibinde RNC'ninde VCUG kadar başarılı olduğunu göstermiş ve düşük radyasyon dozu, rezidü idrar volumünün tam hesaplanabilmesi nedeniyle RNC'yi önermiştir (88). Detaylı anatomik bilgi vermemesi RNC'nin en önemli dezavantajını oluşturur. Bu nedenle özellikle takipteki reflü hastalarında iyi bir seçimdir.

Vezikoüreteral reflünün intermitan özellik gösterebildiğinden ilk mesane dolumu ve işeme sonrası VUR gözlenmeyen hastalarda iki veya üç kez tekrarlanan aynı işlemlerle (sıklık VCUG) reflü gösterilebilir (89). Gelfand ÜSE nedeniyle araştırdığı vakalarda

aynı seansta ikinci kez VCUG ile VUR insidansının %9 oranında arttığını, VUR nedeniyle izlediği hastalarda ikinci siklik VCUG ile VUR görülme sıklığında %24 artış saptanmıştır (20). Paltiel tekrarlanan çekimler sonrası VUR tanısının %12 oranında artış bildirmiştir (90). Neel ve Shillinger VUR nedeniyle izlenen ve spontan düzelme tespit edilen vakalarda 12-18 ay sonra yapılan RNC'lerinde 85 vakanın 25'inde (%29) tekrar VUR saptamıştır. Bu vakaların 18'i (%72) grade II ve üzeri VUR idi (91). Bu nedenle VUR tanısını ekarte etmek için veya düzeldiğini göstermek için tek bir görüntüleme yönteminin yeterli olmadığı düşünülür. Tekrarlayan görüntüleme USG anormalliği, izlemdeki VUR hastalarında devam eden ÜSE, konjenital malformasyon gibi bilinen risk faktörlerine sahip vakalarda özellikle düşünülmelidir (92). Literatürde hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli VUR vakalarının tek seans ile atlanabileceği bildirilmektedir (91, 92).

VUR tanısında birincil yöntemler VCUG ve RNC'dir. Radyasyona maruziyeti azaltmak için alternatif yöntem olarak VUS geliştirilmiştir. VUS'un VUR tanısında yüksek tanı değeri gösterilmiştir ve önceden tanımlı reflü hastalarının takibinde VCUG ve RNC'nin yerini alabilir (79, 93). VUS primer olarak kız çocuklarında ve yüksek risk gruplarında tarama prosedürü olarak kullanılabilir (94). Valentini ve arkadaşları çalışmalarında renkli Doppler US kullanarak VUS ile VUR tanısında ilave düzelme kaydetmişlerdir (95).

Çalışmamızda VCUG ve VUS'un her ikisinde VUR tanısı alan böbrek-üreter ünitesi oranı 15/23'tür (%65,2). Grade I VUR vakaları çalışma dışı bırakıldığında bu oran, 13/16'ya (%81,2) yükselmiştir.

VUR genellikle mesane içi basınç belli bir seviyeye ulaştıktan sonra ortaya çıkar ve dolun fazının sonuna kadar VUR derecesinde artma görülebilir, reflü volümü intermitan olarak artıp azalabilir. Bazı vakalarda ise VUR mesane dolumu veya miksiyonun herhangi bir anında ortaya çıkabilir veya şiddeti değişebilir (64). Bu nedenle aynı seans içinde VCUG tekniğinde siklik görüntüleme çalışmaları gereklidir. Bu ek radyasyon yükü demektir. Üstelik VCUG çalışmaları hatalı uygulamalar sonucu klinik pratikte VUR izleminde kümülatif radyasyon dozuna dikkat edilmeyerek kolay tekrarlanabilmektedir. Real-time görüntü alınabilen radyolojik yöntemlerden olan VUS,

radyasyona maruziyeti ortadan kaldırdığı için izlemdeki VUR hastalarında avantaj sağlayabilir.

Yaptığımız çalışma sonucunda VUR tanısında VUS'un VCUG kadar başarılı olduğu saptanmıştır. VUS özellikle antireflü cerrahinin değerlendirilmesinde, izlemdeki yüksek grade VUR hastalarının takibinde, VCUG ve RNC uygulanmasının kontrendike olduğu kümülatif radyasyon yükü riskinde alternatif bir teknik olarak tercih edilebilir. Ayrıca primer olarak kız çocuklarında, yüksek risk gruplarında tarama prosedürü olarak önerilebilir.



## 6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 48 hastanın 93 böbrek-üreter ünitesinden (üç vakada tek böbrek mevcuttu) 23'ünde VUR saptandı. Altı böbrek-üreter ünitesinde yalnız VCUG ile VUR tanısı kondu. İki böbrek-üreter ünitesinde yalnız VUS ile tanı kondu. VUR tanısında VCUG ve VUS'un tutarlılık oranı %73,6 olarak saptandı. VUR tanısında VCUG ile VUS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sadece VCUG ile tanı alabilen altı böbrek-üreter ünitesinin dördü grade I VUR tanısı aldı. Sadece VUS ile tanı alan iki böbrek-üreter ünitesinin biri grade I VUR tanısı aldı. Grade I VUR vakaları çalışma dışı bırakıldığında VCUG ile VUS'un VUR tanısındaki tutarlılık oranı %87,6 olarak saptandı. Renal pelvise ulaşan VUR vakalarının saptanmasında VCUG ile VUS yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle araştırılan 35 hastada VUR sıklığı %37,1 olarak bulundu.

DMSA yapılan 25 ÜSE tanılı hastanın 11'inde (%44,0) renal parenkimal skarlarla uyumlu sonuç bulundu. Yine DMSA yapılan ÜSE ve aynı zamanda VUR tanılı 11 hastanın yedisinde (%63,6) renal parenkimal skar saptandı.

VUR saptanan 18 hastanın başlangıçta yapılan bazal üriner sistem ultrasonografisinin 12'sinde (%66,7) anormal bulgu veya bulgular saptandı.

Çalışmanın sonunda tüm böbrek-üreter ünitelerinde VUS tetkikinin duyarlılığı %73,9; özgüllüğü %100; yanlış negatif oranı %26,1; yanlış pozitif oranı %0; pozitif önerme değeri %100; negatif önerme değeri %92,1 olarak saptandı. VUS sonuçları ile gerçek sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p:0,41 McNemar testi).

## 7. ÖZET

VUR mesane içindeki idrarın patolojik olarak üst üriner sisteme geri kaçmasını tanımlar ve genitoüriner sistemin en sık görülen anatomik bozukluğudur. VUR'un toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1'dir. İnsidansı yaş küçüldükçe artar. ÜSE tanısı alan çocuklarda ise VUR oranı %30-50 arasında değişmektedir. VUR'un çocuklarda hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, böbrek yetersizliği gibi önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu saptanmıştır.

Günümüzde VUR tanısı için kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen teknik, VCUG'dur. Ancak iyonize radyasyona maruziyet nedeniyle sınırlı kullanımı en önemli dezavantajdır. Bazı merkezlerde, VUR tanısında rutin kullanıma girmiş olan VUS, iyonize radyasyonun kullanılmadığı görece yeni ve güvenilir alternatif bir tetkiktir.

Bu çalışmada VUR açısından tetkik edilen hastalara VCUG ve VUS yöntemleri uygulanmış, VUR varlığının ortaya konmasında her iki yöntemin tutarlılığı değerlendirilmiştir.

Çalışma SSK Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniği'nden takipli 35 ÜSE, altı enürezis, dört VUR, iki prenatal hidronefroz, bir böbrek transplantasyon adayı hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm böbrek-üreter ünitelerinin VUR açısından değerlendirilmesinde VCUG ile %91,3, VUS ile %73,9 böbrek-üreter ünitesinde VUR saptandı. Her iki yöntemin tutarlılık oranı %73,6 olarak saptanmıştır ve her iki yöntem arasında böbrek-üreter ünitelerinde VUR saptanması açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Renal pelvise ulaşan reflü vakalarını değerlendirmek amacıyla grade I VUR vakaları çalışma dışı bırakıldığında ise her iki yöntemin tutarlılık oranı %87,6'ya yükselmiştir. Yine yöntemler arasında böbrek-üreter ünitelerinde VUR saptanması açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Toplam 48 hastanın 93 böbrek-üreter ünitesindeki VUR tarama sonuçları incelendiğinde 23 böbrek-üreter ünitesinde (%24,7) VUR saptandı. VUS tetkikinin

duyarlılığı %73,9; özgüllüğü %100; yanlış negatif oranı %26,1; yanlış pozitif oranı %0; pozitif önerme değeri %100; negatif önerme değeri %92,1 olarak saptandı. VUS sonuçları ile gerçek sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak VCUG, VUR tanısında yaygın olarak kullanılan ve altın standart kabul edilen bir tetkiktir. Bu tetkikin görece yüksek gonadal radyoaktivite ve intermitan görüntü alınabilmesi en önemli dezavantajlarıdır. Radyasyona maruziyeti azaltmak için alternatif yöntem olarak VUS geliştirilmiştir. VUS'un VUR tanısında yüksek tanı değeri gösterilmiştir ve önceden tanı almış özellikle yüksek grade reflü hastalarının takibinde, antireflü cerrahinin değerlendirilmesinde VCUG ve RNC'nin yerine kullanılabilir. Ayrıca primer olarak kız çocuklarında, yüksek risk gruplarında tarama prosedürü olarak önerilebilir.



## 8. KAYNAKLAR

1. Wallace DMA, Rothwell DL, Williams DI: The long term follow up of surgically treated vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1978; 50:479-84.
2. Burger RH, Smith C: Hereditary and familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 1971; 106:845-51.
3. Ransley PG: Vesicoureteric reflux: Continuing surgical dilemma. *Urology* 1978; 12:246-55.
4. Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N: Vesicoureteral reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975; 8:65-72.
5. Blickman JG, Taylor GA, Lebowitz RL: Voiding cystourethrography as the initial radiologic study in children with urinary tract infection. *Radiology* 1985; 156:659-62.
6. Gök F, Kalman S: Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu. In: *Güncel Çocuk Ürolojisi* (Dayanç M, ed.). Bölüm 4. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004: 69-84.
7. Jerkins GR, Noe HN: Familial vesico-ureteral reflux: A prospective study. *J Urol* 1982; 128:774-8.
8. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, et al: Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patient with known reflux: Radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987; 79:147-53.
9. Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981; 67:392-400.
10. Yıldırım İ, Dayanç M: Vezikoüreteral reflü. In: *Güncel Çocuk Ürolojisi* (Dayanç M, ed.). Bölüm 8. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004: 145-88.

11. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R: Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr* 1996; 129:815-20.
12. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 1989; 299:703-6.
13. Vallee JP, Vallee PD, Greenfield SP, Wan J, Springate J: Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53:812-5.
14. Sheldon CA, Wacksman J: Vesicoureteral reflux. *Pediatr Rev* 1995; 16:22-7.
15. Mentzel HJ, Vogt S, Patzer L, et al: Contrast-enhanced sonography of vesicoureterorenal reflux in children: Preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:737-40.
16. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al: Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000; 105:800-4.
17. Schultheiss D, Grunewald V, Jonas U: Urodynamics in the anatomical work of Leonardo da Vinci (1452-1519). *J Urol* 1999; 17:137-43.
18. Kramer SA: Vesicoureteral reflux. In: *Clinical Pediatric Urology* (Kelalis PP, et al, ed), 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders company, 1992: 224-35.
19. Walsh PC, et al (ed): *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998.
20. Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH, et al: Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 1999; 213:118-20.
21. Baker R, Maxted W, Maylath J, et al: Relation of age, sex and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966;

95:27-32.

22. Elder JS: Vesicoureteral reflux. *American Urological Association* 2002.
23. Weiss RA: Update on childhood urinary tract infections and reflux. *Semin Nephrol* 1998; 18:264-9.
24. Hellstrom M, Jacobsson B: Diagnosis of vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:3-12.
25. Yıldırım İ, Dayanç M: Vezikoüreteral Reflü. In: *Güncel Çocuk Ürolojisi* (Dayanç M, ed). Bölüm 8. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004: 145-188.
26. Elder JS: Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1750-4.
27. Silver RI: High-Grade VUR in the Neonate: *Surveillance and Surgical Management*. Volume 24, Number 3, 2001.
28. Arena F, Romeo C, Crucetti A, et al: Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir* 2001; 23:31-4.
29. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, et al: Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993; 152:523-5.
30. Tanagho EA: Vezikoüreteral reflü. In: *Smith Genel Üroloji* (Türkçe çev ed: Kazancı G), 14. baskı. Bölüm 12. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999: 186-200.
31. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al: Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int* 1999; 55:1486-90.
32. Lama G, Russo M, De Rosa E, et al: Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:205-10.

33. Askari A, Belman AB: Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982; 127:747-8.
34. Skoog SJ, Belman AB: Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 1991; 87:538-43.
35. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, et al: Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997; 157:2287-90.
36. Noe HN: The long term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148:1739-42.
37. Wan J, Greenfield SP, Ng M, Zerlin M, Ritchey ML, Bloom D: Sibling reflux: a dual center retrospective study. *J Urol* 1996; 156:677-9.
38. Shapiro E, Elder JS: The Office management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urol Clin North Am* 1998; 25(4):725-34.
39. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN, et al: The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 148:1869-71.
40. Anonymous. Vesicoureteral reflux: All in the genes? Report of a meeting of physicians at the Hospital for Sick Children (clinical conference). *Lancet* 1996; 348:725-28.
41. Gruss P, Walther C: Pax in development. *Cell* 1992; 69:719-22.
42. Keller SA, Jones JM, Boyle A, et al: Kidney and retinal defects (Krd), a transgene induced mutation with a deletion of Mouse chromosome 19 that includes the Pax 2 locus. *Genomics* 1994; 23:309-20.
43. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P: Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995; 121:4057-65.

44. Osathanondh V, Potter EL: Pathogenesis of polycystic kidneys. Survey of results of microdissection. *Arch Pathol* 1964; 77:510-2.
45. Sadler TW: Ürogenital sistem. In: *Langman's Medikal Embriyoloji* (Türkçe çev ed: Başaklar C), 7. baskı. Bölüm 15. Ankara: Palme Yayıncılık, 1996: 260-97.
46. Tanagho EA: Embryology of the genitourinary system. In: *Smith's General Urology* (Tanagho EA, McAninch JW, ed), 14. edition. Chapter 2. Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 17-30.
47. Caldamone AA: Embryology. In: *Pathophysiologic Principles of Urology* (Sant GR, ed). Blackwell Science Company. Instructional/Postgraduate and AM/PM Course Handouts. Annual report. Vol. 1.pdf.p. 177-220, 2001.
48. Ander AH: *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998.
49. Mackie GG, Stephens FD: Duplex kidneys: a correlation of renal displasia with position of the ureteral orifis. *J Urol* 1975; 114:274-80.
50. Tanagho EA, Pugh RC: The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol* 1963; 35:151-65.
51. Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON Jr: Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. *J Urol* 1965; 93:165-76.
52. Paquin AJ Jr: Ureterovesical anostomosis. The description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959; 82:573-83.
53. Ekman H, Jacobsson B, Kock NG, et al: High diüresis: A factor in preventing vesicoureteral reflux. *J Urol* 1966; 95:511-15.
54. Hutch JA: The mesodermal component: its embryology, anatomy, physiology and role in prevention of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1972; 108:406-10.

55. Stephens FD, Lenaghan D: The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1962; 87:669-80.
56. Bauer SB, Colondny AH, Retik AB: The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol* 1982; 128:102-5.
57. Koff SA, Murtagh DS: The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983; 130:1138.
58. Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B et al: Effects of oxybutinin on vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1985; 134:1168-71.
59. Koff SA: Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992; 148:1703-5.
60. Soygür T, Arıkan N, Yeşili Ç, Göğüş O: Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology* 1999; 54:905-8.
61. Chandra M, Maddix H: Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J. Pediatr* 2000; 136:754-9.
62. Bailey RR: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropaty. *Clin nephrol* 1973; 1:132-41.
63. Hodson CJ: The radiologic diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 1959; 52:669-72.
64. Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG: The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol Suppl* 1975; 13:1-26.
65. Mendoza JM, Roberts JA: Effects of steril high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. *J Urol* 1983; 130:602-6.

66. Ransley PG, Risdon RA: Reflux nephropathy: Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; 20:773-42.
67. Winberg J: Commentary : progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 1992; 148:1733-4.
68. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, et al: Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148:1653-6.
69. Skoog SJ, Belman AB, Majd M: A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138:941-6.
70. Tamminen TE, Kaprio EA: The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. *Br J Urol* 1977; 49:345-54.
71. Smellie JM, Edwards D, Normand IC, Prescod N: Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981; 56:593-600.
72. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge İ, Tanman F: Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:549-52.
73. Heidrick WP, Mattingly RF, Amberg JR: Vesicoureteral reflux in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967; 29:571-8.
74. Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G: Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *BMJ* 1990; 300:840-4.
75. Mevorach RA, Cilento B, Zahorian S, et al. A noninvasive test for vesico-ureteric reflux in children. *BJU Int* 2001; 87(6):467-72.
76. Willi UV, Treves ST: Radionuclide voiding cystography. In: *Pediatric Nuclear Medicine* (Treves ST, ed). New York: Springer-Verlag, 1985:105-120.

77. Zerlin JM, Chen E, Richtey ML, Bloom DA: Bladder capacity as measured at voiding cystourethrography in children: relationship to toilet training and frequency of micturition. *Radiology* 1993; 187:803-6.
78. Willis CE, Slovis TL: The ALARA concept in pediatric CR and DR: dose reduction in pediatric radiographic exams-a white paper conference executive summary. *Pediatr Radiol* 2004; 34:162-4.
79. Bosio M: Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 1998; 28:250-5.
80. Fritsch T, Maaß B, Müller B, Schöbel C, Siegert J, Stevens K: Composition and tolerance of galactose-based echo contrast media in new dimensions of contrast media. *Proceedings of the second international symposium on contrast media*. Osaka: 1990 (1991):156-62.
81. Blomley MJK, Cooke JC, Unger EC, Monaghan MJ, Cosgrove DO: Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ* 2001; 1222-5.
82. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WLF: Follow up of vesico-ureteric reflux in the newborn. *Kidney Int* 1975; 8:59-64.
83. Goldraich NP, Goldraich IH: Follow up of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: A prospective study. *J. Urol* 1992; 148:1688-92.
84. İşlek İ: Çocukluk yaş grubu kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik faktörler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 12:113-20.
85. Sparrow MM. Nephrology. In: *The Harriet Lane Handbook* (Gunn VL, Nechyba C, ed), 16 th ed. Chapter 18. London: Mosby, 2002: 397-416.
86. Kaude JV, Lorenz E, Reed JM: Gonad dose to children in voiding urethrocytography performed with 70 mm image intensifier fluorography.

*Radiology* 1969; 92:771-74.

87. Treves ST, Gelfand M, Willi UV: Vesicoureteric reflux and radionuclide cystography. In: *Pediatric Nuclear Medicine* (Treves ST, ed). New York: Springer-Verlag, 1995: 411-429.
88. Rothwell DL, Constable AR, Albrecht M: Radionuclide cystography in the investigation of vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 1977; 1072-4.
89. Polito C, Moggio G, La Mana A, Cioce F, Cappabianca S, Di Toro R: Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:39-41.
90. Paltiel HJ, Rupich RC, Kiruluta HG: Enhanced detection of vesicoureteral reflux in infants and children with use of cyclic voiding cystourethrography. *Radiology* 1992; 184:753-5.
91. Neel KF, Shillinger JF: The prevalence of persistent vesicoureteral reflux after 1 negative nuclear medicine cystogram. *J Urol* 2000; 164:1067-9.
92. Jequier S, Jequier JC: Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux. *AJR* 1989; 153:807-10.
93. Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ: Vesicoureteral reflux: Diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 2001; 221:359-65.
94. Darge K: Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:52-60.
95. Valentini AL, Salvaggio E, Manzoni C, et al: Contrast-enhanced gray-scale and color Doppler voiding urosoundography versus voiding cystourethrography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux. *J Clin Ultrasound* 2001; 29:65-71.