

T.C.
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ DR. MÜFERET ERGÜVEN

**PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜLÜ HASTALARIN
KARDEŞLERİNDE VEZİKOÜRETERAL REFLÜ SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ
(PROSPEKTİF ÇALIŞMA)**

Genel Pediatri
UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma DURSUN

İSTANBUL - 2004

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasına olanak sağlayan sayın Prof. Dr. Hasan Erbil'e, ihtisasım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği olan Klinik Şefimiz sayın Uz. Dr. Müferet Ergüven'e, eğitimime katkılarından dolayı başta Klinik Şef yardımcımız sayın Uz. Dr. Olcay Yasa olmak üzere, tüm değerli uzmanlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin fikren oluşumu ve yönlendirilmesinde katkı ve emekleri için tez uzmanım, Uz. Dr. Pediatrik Nefrolog Yasemen User Denizmen'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın bir dönemini paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma sevgi, umut, başarı dolu bir hayat dilerim.

Çalışma ortamımızda bana her zaman yardımcı olan tüm hemşire, sekreter ve personele teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana en büyük desteği veren sevgili eşime ve aileme teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr.Fatma DURSUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	37
SONUÇLAR.....	42
ÖZET.....	44
KAYNAKLAR.....	46

GİRİŞ ve AMAÇ

Vesicoureteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere geri kaçışıdır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) nedeniyle araştırılan çocukların 1/3'ünden fazlasında VUR saptanır. Renal skar ve hipertansiyonu olan çocukların ise %90'ından fazlasında etyolojik neden VUR'dur. Gelişmekte olan ülkelerde böbrek yetersizliğinin en sık nedenini, gelişmiş ülkelerde de dializ ve transplant hastaların renal yetmezliğinin nedeninin %25'ini VUR oluşturur⁽¹⁾. Ülkemizde de böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir.

VUR, sıklığının ve klinik öneminin anlaşılmasından sonra pediatrist, ürolog ve radyologlar tarafından önemli bir konu haline gelmiştir.

VUR'lu hastaların erken yaşta tanı alması gelişebilecek olan reflü nefropati, hipertansiyon ve renal yetersizliğin önlenmesi açısından çok önemlidir. VUR pyelonefrit için bir risk faktörüdür, İYE de VUR tanısında en önemli faktördür.⁽²⁾ İYE olan hastalarda %13-%51 oranında VUR olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden İYE olan hastalarda, voiding sistoüretrogram (VCUG) yapılacak hastaların belirlenmesi tanı açısından çok önemlidir.

İYE olan hastalar dışında VUR açısından riskli diğer bir grup, VUR'lu hastaların kardeşleridir. Genetik geçiş tam olarak bilinmemekle beraber, yapılan çalışmalarda primer VUR'lu hastaların asemptomatik kardeşlerinde de VUR sıklığının normal popülasyondan çok daha fazla olduğu bildirilmektedir⁽¹⁾.

Bu çalışmada amacımız; literatürde farklı oranlarda bildirilen primer VUR'lu hastaların kardeşlerinde VUR sıklığının, bizim hasta grubumuzdaki sıklığını tespit etmek, yaş grubuna göre kardeşlerde VUR dağılımının farklı olup olmadığını saptamak ve VUR'lu hastaların hangi kardeşlerine rutin olarak VUR taraması yapılması gerektiğini tartışmaktır.

GENEL BİLGİLER

MESANE:

ANATOMİ-HİSTOLOJİ:

Mesanenin yeri, durum ve şekli içinde bulunan idrar miktarına bağlıdır. İçinde bulunan idrarın ölçüsünden başka, mesanenin durum ve şekli üzerinde cins ve yaş ayrımlarının da etkisi vardır.

Fetüs ve yenidoğanda mesane dar ve uzun, iğ biçiminde olup karın boşluğunda bulunur. Mesanenin en derin noktasına isabet eden ostium urethrae internum, symphysis pubisin üst kenarı yüksekliğinde ve üreterlerin mesaneye açıldığı delikler crista iliaca yüksekliğinde bulunurlar. Bu durumdan dolayı yenidoğan çocuklarda mesanenin ön-alt yüzü mesane boş olduğu zaman da karın ön duvarı ile peritonsuz olarak komşuluk yapar. Pelvisin büyümesi ve genişlemesiyle, mesane yavaş yavaş aşağı iner ve çocuk 6-7 yaşına geldiği zaman erişkindeki şeklini alır. Çocuklarda mesane kapasitesi yaşla değişmektedir. Normal kapasiteyi tespit için birkaç adet formül bulunmakta olup, 2 yaş üstü çocuklarda $(yaş+2) \times 30$ ve infantlarda $(kg \times 7)$ bunlardan en sık kullanılanlarıdır.^(6,7)

Mesanenin kas tabakasına gevşek bağ dokusu ile yapışmış olan mukoza, kaslar kasıldığı ve mesane küçüldüğü zaman buruşur ve bu şekilde boş mesanenin iç yüzünde mukoza plikaları meydana gelir. Yalnız mesanenin fundusa isabet eden kısmının iç yüzünde üç köşeli bir alanda mesane boş olduğu zaman da plikalar bulunmaz. Bu alanı örten mukozanın rengi de daha soluktur. Trigonum vesicale (Lieutaud üçgeni) denilen bu alanın üst iki köşesinde üreterlerin açıldığı delikler, üçgenin tepesini yapan alt köşede ostium urethra internum bulunur. İki üreter deliği arasında üçgenin tabanını yapan transvers durumda kas demetlerinin meydana getirdiği bir mukoza kabartısı görülür “plica interüreterica”. Üçgenin tepesine yakın kısmında öne ve aşağıya doğru uzanan bir kabartı vardır. Uvula vesicae denilen bu kabartının altında ve biraz önünde mesanenin boşaltıcı deliği “ostium urethra internum” bulunur. Bu delik yuvarlak şekilde olup bir kabartı ile her taraftan sınırlanmıştır (anulus urethralis). Kabartının üzerinde radier durumunda ince mukoza plikaları görülür. Ostium urethrae internum genellikle kapalıdır ve yalnız idrar yapıldığı zaman açılır.

Ostium urethrae internum erkeklerde symphysis pubisin ortası yüksekliğinde ve 2,5-3,5 cm arkasında, kadınlarda ise biraz daha aşağıda ve alt kenarı yüksekliğinde bulunur. Üreterlerin 2-2,5 cm kadar uzunluğunda olan intramural parçaları mesane duvarından eğik olarak geçer. Üreter delikleri “ostium ureteris” oval biçimde olup önde ince bir mukoza plikası ile sınırlanmışlardır.

Üreterler ve mesanenin iç yüzünü örten epitel tabakasının mikroskopik yapısı organların içindeki sıvının ölçüsüne ve mukozanın gerilme derecesine göre çok değişik şekiller göstermektedir. Duvarlar gergin durumda iken alınan preparatlarda hücre katlarının sayısı daha az, gerilmemiş duvarlarda ise daha fazla olarak görülmektedir. Aynı zamanda mukozanın gerginlik derecesine göre hücrenin şekilleri de değişmektedir. Bu değişik görünümlere dayanarak üreterleri ve mesanenin iç yüzlerini örten epitele çok katlı transizyonel epitel adı verilir. Enine ve dikey kesitlerin birarada incelenmesi sonunda yıpranmış ve atılmak üzere bulunan yüzeyel hücreler dışında çeşitli yüksekliklerde görülen bütün hücrelerin protoplazma uzantıları aracılığıyla bazal membranla bağlı oldukları gösterilmiştir. Bazal hücreler yüksekliğinde yapılan enine kesitlerde bazal hücreler arasında bu hücrelere ait olmayan protoplazma uzantılarının kesitleri görülmüştür. Aynı büyüklükteki bir alandan yapılan dikey kesitlerde daha yukarıda görülen hücreler sayılmış ve bu hücrelerin sayısının ve bazisten yapılan enine kesitlerde görülen protoplazma uzantılarının sayısının hemen hemen aynı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular bazal hücrelerin yavaş yavaş şekil ve durumlarını değiştirmek sureti ile mesanenin iç yüzüne doğru uzandıklarını göstermektedir. İdrarla temas eden yüzeyel hücreler zamanla yıpranmakta ve atılmaktadır. Atılan hücrelerin yenilenmesini yalnız devamlı olarak çoğalmakta olan bazal hücreler sağlayabilirler. Bu amaçla bazal hücrelerin çekirdek bulunan parçaları, bazal membran ile bağlantılarını kaybetmeden mukoza yüzeyine doğru uzanırlar. Bu tabakada görülen hücrelere intermediyer hücreler adı verilir. İntermedier hücrelerin uzunlukları özellikle gevşek mukozada değişiktir ve çekirdek bulunan kısımları aynı yükseklikte değildir. Bu durum kesitlerdeki görünüşün epitelin çok katlı olarak kabul edilmesine sebep olmuştur. Sonuç olarak mesane mukozası tek katlı-çok sıralı olarak tanımlanabilir.

“Tunica muscularis vesicae”; mesanenin düz kası detrusor kas olarak adlandırılır. Mukoza tabakası dışında bulunan kas tabakasını kas demetlerinin yönüne göre üç kata ayırmak mümkündür. Stratum eksternum hüzmeleri apeks vesicaeden fundusa doğru longitudinal, stratum mediumun korpus vesicaenin çevresinde sirküler ve iç katın hüzmeleri

tekrar longitudinal uzanırlar. Fakat bu kas tabakalarının kalınlığı mesanenin her tarafında aynı olmadığı gibi, mesanenin bazı kısımlarında bazı tabakalar eksiktir. Örnek olarak ön-alt duvarda stratum longitudinale internum yoktur. Çeşitli katların bazı demetleri kendi yönlerini değiştirerek başka katın kas demetleri arasına karışır ve bu demetlerin yönünü izler. Bu nedenle mesanede longitudinal ve sirküler kas tabakalarını birbirinden tamamıyla ayırmak mümkün değildir. Detrusor kas lifleri aralarında düşük dirençli elektriksel bağlantılar oluşacak şekilde birbirleri ile kaynaşmışlardır. Bu nedenle detrusor kasta yayılan bir aksiyon akımı tüm kesenin aynı zamanda kasılmasını sağlar. Lifleri bütün doğrultularda uzanan kas kasıldığı zaman içindeki basınç 40-60 cm H₂O' ya yükselebilir.

Trigonum vesicae yüksekliğinde kas demetleri daha incedir ve demetler arasındaki bağ dokusu az olduğundan kas tabakası daha sıkıdır. Mukoza tabakası da kas tabakasına sıkıca yapışmıştır. Trigonum vesicae yüksekliğinde bulunan kas tabakasının özelliği ve mesane duvarının başka kısımlarındaki kas tabakasından değişik olması burada bulunan kasların fonksiyonunda farklı olmasından ileri gelmektedir. Bu kaslar mesanenin bu kısmına açılan iç deliğin durum ve fonksiyonu ile ilgilidirler ve demetlerin durum ve yönleri de ona göre ayarlanmıştır.

Ostium urethra internum ve urethranın başlangıç kısmını saran sirküler demetler, 1 cm genişliğinde ve 0.5 cm kalınlığında bir kas meydana getirirler ve bu kas "sphincter vesicae" adını alır. Arkadan ve yukarıdan gelen demetlerden bazıları her iki tarafta ostium urethra internumu yandan dolanarak öne gelir ve deliğin önünde her iki tarafın demetleri birbirine karışırlar. Bu şekilde uretrayı önden ve yanlardan saran bu hüzmeler, sphincter vesicae'yi kuvvetlendirirler. Üçgenin tabanından aşağı ve öne, uvulaya uzanan demetler uvulayı geri çekmek sureti ile uretra deliğinin açılmasına yardım eder.

Mesanenin dolması ve duvarların gerilmesi ile otonom sinir sistemi tarafından idare edilen musculus sphincter vesicae refleksi yol ile gevşer ve uretranın iç deliği açılır. Aynı zamanda uvulaya sokulan demetler uvulayı arkaya çekerek uretra deliğinin açılmasına yardım eder. İdrar yaparken mesane kasları da kasılır ve akıntıyı hızlandırır. Bundan dolayı mesane kaslarının tonusu azalırsa idrar akışı çok yavaşlar. Mesanenin boşaltılmasında karın kaslarının da rolü vardır. Karın kasları kasıldığı zaman dolu mesanenin üzerine basınç yaparak mesanenin çabuk boşalmasına yardım ederler.

Mesanenin iç sfinkterinden başka idrarın akmasına engel olabilen bir de dış sfinkter vardır. Çizgili kaslardan yapılmış olan bu kas “musculus sphincter urethrae” uretranın diafragma parçasının etrafını sarar.İstemli olarak çalışan bu kası harekete geçirerek akmakta olan idrarı durdurabiliriz. Ostium vesicaenin açılıp kapanması otonom sinir sistemi tarafından idare ediliyor ise de irade ile kontrol edilebilir.^(8,9,10)

EMBRİYOLOJİ:

Primitif barsak borusu aşağı kısmında birdenbire bir genişleme gösterir. Barsak borusunun bu geniş kısmına kloaka denir. Kloakaya arka tarafta primer üreter (Wolf kanalı) açılır. Endodermden köken alan kloakanın ventral duvarı embriyonun dış duvarı ektoderme yaslanır. Burada iki membranın birleşmesinden kloaka membranı adı verilen yapı meydana gelir. Bir süre sonra kloaka septum ürorektale adı verilen bir bölme ile ön ve arka olmak üzere iki parçaya ayrılır. Arka parçadan rektum ve daha geniş olan ön parçadan mesane oluşur. Bölünme sırasında Wolf kanallarının kloakaya açıldığı delikler önde, yani sonradan mesanenin gelişeceği parçada kalırlar. Ardından Wolf kanalının aşağı kısmında üreter tomurcukları meydana gelir. Bu tomurcuklar bir boru şeklinde yukarıya ve arkaya doğru uzanarak üreterleri oluştururlar. Wolf kanalından tamamen ayrılarak ayrı ayrı deliklerle mesaneye açılırlar. Kloakayı ikiye bölen septum ürorektale aşağıya doğru uzanır ve kloaka membranına yapışır. Bu şekilde kloaka membranı ön ve arka olmak üzere iki parçaya ayrılmış olur. Ön parçaya ürogenital membran, arka parçaya anal membran denir. Anal membranın yırtılması ile anüs, ürogenital membranın açılması ile de fissura ürogenitalis meydana gelir. Septum ürogenitale ‘nin kloaka membranı ile birleşmesi eksik kalırsa mesane ile rektum arasında konjenital fistüller meydana gelir.^(4,5)

FİZYOLOJİ:

Mesaneyi inerve eden esas sinir pelvik sinirlerdir. Mesanenin iki yan tarafında sempatik ve parasempatik liflerden meydana gelen pleksuslar vardır. Mesane duvarında sinir ağları arasında intramural gangliyonlar vardır. Pleksus vezikalise sempatik lifler pleksus pelvicustan, parasempatik lifler medulla spinalisin sakral parçasından 3. ve 4. sakral sinirler ile çıkar ve bu sinirlerden ayrılarak nervus pelvikusa katılırlar. Sempatik lifler sfinkter kaslarının tonusunu artırır ve aynı zamanda mesane duvarındaki başka kasların tonusunu azaltırlar. Parasempatikler her iki grup kaslar üzerine aksi etki yapar. Sempaticusun refleks merkezi 11. torakal ile 3.lumbal segmentler arasında bulunurlar. Sempatik sistemin etkileri alfa ve beta reseptörleri yardımıyla meydana gelir. Alfa reseptörler klasik bilgi olarak trigon,

mesane boynu ve proksimal üretrada yerleşmişlerdir. Beta reseptörler ise daha yoğun olarak mesane domunda bulunmaktadır. Alfa ve beta reseptörler adrenerjik reseptörlerdir. Alfa reseptör uyarısıyla üretra proksimali ve trigonal kaslarda kasılma meydana gelir. Beta reseptör uyarısıyla primer olarak detrusor kasında gevşeme olur. Spinal refleks mekanizması yolu ile de sempatik sistem parasempatik iletiyi engelleyerek detrusor kontraksiyonlarını baskılar. Parasempatik refleks merkezi ise 2. ve 5. sakral segmentler arasındadır. Parasempatik sistem kolinerjik reseptörler yardımıyla detrusor üzerine etki eder ve daha yoğun olarak da mesane domunda bulunurlar. Parasempatik uyarı kolinerjik reseptörler yardımıyla detrusor kontraksiyonuna sebep olurlar. Pelvik sinirlerin içinde hem duysal, hem motor lifler bulunur. Duysal lifler başlıca idrar torbası çeperinin gerginliğini bildirir. Gerilme sinyalleri özellikle boyun kısmında kuvvetli olup torbayı boşaltıcı reflekslerden sorumludurlar. Pelvik sinirlerdeki motor lifler parasempatik liflerdir. Bunlar boyun çeperinde yerleşmiş gangliyon hücrelerinde sonlanır. Kısa postgangliyoner lifleri de detrusor kası inerve ederler.

Pelvik sinirlerin dışında pudendal sinirin dış sfinktere uzanan motor lifleri de mesane fonksiyonu yönünden önemlidir. Bu, sfinkterin iskelet kasını inerve eden somatik sinir lifleridir. Korteksin de bu refleks merkezleri üzerine etkisi vardır. Gereğinde korteksin karışması ile refleks hareketleri durdurulabilir. Mesanenin kortikal merkezi lobulus parasentraliste bulunur. Bu merkezin etkisi sfinkterlerin açılmasını gerektiren refleksleri durdurur ve hatta sfinkterlerin tonusunu artırabilir. Bu şekilde idrar yapma bir dereceye kadar iradenin kontrolüne alınabilir.

Mesane sempatik zincirden hipogastrik sinirler yoluyla, başlıca L2 segmentinden gelen liflerle de inerve olmaktadır. Bu sempatik lifler kontraksiyonla çok az ilgisi olan kan damarlarını uyarırlar. Bazı duysal sinir lifleri de sempatik sinirler içinde uzanarak dolgunluk duygusunu bazen de ağrıyı iletirler.^(8,9,10,11)

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Üreterler mesaneye normalde komplike bir kapak mekanizmasıyla girerler. Bu mekanizma idrarın mesaneye kolaylıkla geçmesini sağlarken bir taraftanda mesaneden böbreklere olan geri akımı engeller. Bu mekanizmada oluşabilecek herhangi bir malformasyon sonucunda primer VUR oluşur. Bunun yanında mesane çıkım yolu obstrüksiyonlarında ve mesane ile sfinkter arasında uyumsuzluk sebebiyle intravezikal

basıncın arttığı durumlarda, doğumsal üreteral anomalilerde (üreterosel, ektopik üreter orifisi, üreter duplikasyonları), nörojen mesanede ise sekonder VUR meydana gelir.¹² İYE nedeniyle araştırılan hastaların 1/3 ünden fazlasında ve renal skar ve hipertansiyonla gelen hastaların %90 dan fazlasında VUR bulunur. Gelişmekte olan ülkelerde renal yetersizliğin en sık nedeni VUR iken, gelişmiş ülkelerde dializ ve transplant gereken hastaların % 25'ni VUR oluşturur.¹ VUR' un böbreklere birçok zarar verici etkisi vardır. VUR'la ilgili değişiklikler displazi, renal gelişim ve fonksiyon yetersizliği, enfeksiyon, reflü nefropati ve intrarenal reflüyü içerir.

Klinik öneminin ve sıklığının anlaşılmasından sonra reflü pediatri, üroloji, radyoloji ve enfeksiyon hastalıkları için çok önemli hale geldi.

TARİHÇE:

Leanardo-davinci VUR'un neden olduğu anormal sistem anatomisini tarif etmiştir.¹³ İlk defa 1883'de Semblinow anestezi verilmiş tavşan mesanesine basınç ile renkli solüsyon enjekte ederek reflü varlığını gösterdi ve üretere gittiğini gördü.1884'de Harrison reflüyü engelleyen intravezikal üreterin normal oblik yapısını tarif etti ve bu fikir Mayer ve Zuckerlandl tarafından desteklendi.Bu inanış 1898'de Young tarafından daha fazla desteklendi. Young normal üreterovezikal bileşkesi olan hastalarda reflü olmadığını, hatta mesane katater ile zorla gerildiğinde bile reflü olmadığını gösterdi. Pozzi 1893'de nefrektomi sonrasında distal üreterin kesilen ucundan idrar akımı olduğunu farkederek ilk defa bir erkek hastada reflü olduğunu gözlemledi.1899'da Kelly sistoskopi sırasında hava ile gerilmiş mesaneden üreter içine havanın reflü olduğunu belgeledi. 1952'de Hutch paraplejik 300 hastada yaptığı çalışmada reflü sıklığını %31 olarak buldu ve bu çalışmayla reflünün ilk defa klinik farklılıkları olduğunu tanımladı. 1959 'da Hodson İYE'lu hastalarda reflünün daha sık olduğunu gözlemledi ve reflü ile intravenöz pyelografide (IVP) görülen kronik pyelonefrit arasında yüksek bir korelasyon olduğunu saptadı.¹

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ:

Iannaccone ve Panzironi 1955'de 50 sağlıklı çocuktan sadece birinde reflü gösterebildiler ve bunuda ağlamak veya öksürmekten intravezikal basıncın yükselmesine bağladılar. 1957'de Kjellberg sistografi yapılan 100 sağlıklı çocukda hiç reflü olmadığını gösterdi.¹ 1978'de Ransley sağlıklı 535 yenidoğan, infant ve çocukları taradı ve sadece 7 tanesinde VUR saptandı.^{1,3} Bunların 3'ünde ekstraüriner anomali vardı ve 1 vakada mesane

boynu obstrüksiyonundan şüphelenildi. Bu çalışma sağlıklı çocukların %0,5 den daha azında VUR olduğunu gösterdi.¹ Jones ve Headstream 100 sağlıklı çocuktan 1 'inde reflü tespit ettiler.³

İYE olan çocukların %13-51'inde VUR olduğu bildirilmiştir.1958'de Pasquier ve arkadaşları ateş ve piyürisi olan çocukların %13' ünde reflü olduğunu bildirdiler. 1966' da Garret ve Switzer İYE'lu 241 çocuğun % 51 inde reflü buldular.¹

1966'da İYE'u ile birlikte olan reflünün küçük çocuklarda daha sık olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada reflülü hastaların %70'i 1 yaşın altında, %25'i 4 yaş altında, %15'i 12 yaş altında, %5'i erişkindi. Bunun aksine Smellie ve arkadaşları İYE ile gelen VUR'u olan veya olmayan hastalar arasında yaşla ilgili bir fark olmadığını gösterdiler.²

Enfekte olmayan genel popülasyonda VUR insidansı tam olarak bilinmemekte olup, yapılan araştırmalarda sağlıklı çocuklarda VUR sıklığının %1' den az olduğu tespit edilmiştir.^(14,15,16,17,18) Oysa ki İYE'lu çocuklarda bu oran %30-50 lere ulaşmaktadır.^(14,19,20,21) Arant'ın yayınladığı, Rolleston ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obstruktif üropatisi olmayan 1 yaş altı 175 infantda, ilk İYE sonrası erkek çocuklarda VUR sıklığını %53, kız çocuklarda ise bu oranı %45 olarak bildirmişlerdir.⁽¹⁴⁾

Arant'ın yayınladığı, Cremin'in yaptığı çalışmada 12 yaş altı olgularda VUR oranı %37.3 olarak rapor edilmiştir.⁽¹⁴⁾

Snodgrass ise VCUG değerlendirmesi ile kız ve erkeklerde reflü sıklığının eşit olduğunu buldu. Scott da yüksek gradeli reflünün kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta buldu. Avrupa Uluslararası Reflü Çalışma Grubuna göre VUR'lu kız hastaların sayısı erkek hastalardan farklı değildi. Amerika Reflü Çalışma Grubuna göre ise kız hasta sayısı erkeklerin 10 katı fazlaydı. Bu farklılık Avrupa ve Amerika'daki sünnet alışkanlığının farklılığına ve sünnetsiz erkek çocuklarda İYE sıklığının çok yüksek olmasına bağlanabilir. Bir retrospektif çalışmada 281 reflülü hastanın %15'i erkekti.²

VUR' un ırka yönelik ilişkisi üzerine de çalışmalar yapılmış. Manley açık tenli, sarı saçlı ve mavi gözlü çocuklarda reflünün daha sık olduğunu ileri sürmüştür. Buna zıt olarak başka bir çalışmada kızıl saçlı çocuklarda reflü sıklığının daha fazla olduğu gösterildi. Askari

ve Belman beyaz ırktan İYE olan kız çocuklarında, reflünün, zenci İYE olan kız çocuklarına göre 10 kat daha fazla olduğunu bildirdiler.³ Fakat bunun yanısıra, Arant'ın yayınladığı, Keeton ve Hillis'in yaptığı çalışmada, İYE' lu çocuklarda, VUR sıklığında siyah ve beyaz ırk arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁽¹⁴⁾

KARDEŞLERDE REFLÜ:

De Vargas İYE olan çocukların anne babalarında ve kardeşlerinde VUR insidansının beklenenden 10-20 kat yüksek olduğunu bildirdi. Bailey ve Wallace VUR'a sekonder skarlı böbreği olan 42 hastanın ailelerini araştırdılar ve %29 ailede bir veya daha fazla etkilenmiş kişi buldular.

1955'de Stephens her ikisinde de solda megaüreteri olan monoovular ikizlerde reflü bulguları olduğunu bildirdi. Çift yumurta ikizlerinin ise sadece birinde reflü bulundu. 1970-75 arasında Dwoskin 125 reflülü hastanın 204 kardeşini taradı ve asemptomatik kardeşlerin %26,5 inde (54) reflü saptadı. 1982'de Jerkins ve Noe VUR'lu hastaların kardeşlerini sistografi ile inceledi. %32'sinde VUR saptadı, bunların 2/3'ü asemptomatikti. 18 aylıktan küçük kardeşlerde reflü oranı daha fazlaydı ve enfeksiyona sekonder renal skarın en iyi şekilde önlenebileceği grubu gösterdi. 5 yaşın altındaki kardeşlere voiding sistouretragram (VCUG) önerdiler. 5 yaşın altındaki kardeşlere eğer İYE hikayesi veya ürolojik bozukluk ile ilgili semptomu yoksa, renal ultrasonografi (USG), tam idrar tahlili ve idrar kültürü önerilmektedir. VUR'lu hastanın kardeşinde İYE hikayesi olduğunda, standart ürolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir. Dwoskin'in de yer aldığı birçok otör VUR tanısı alan bir çocuğun kardeşlerinde, popülasyona göre daha fazla asemptomatik anatomik anormalliğe sahip olabileceklerinden değerlendirmeye alınması gerektiğini belirtmişlerdir.¹

Genetik geçiş henüz bilinmiyor fakat çoğu araştırmacının düşüncesi poligenik veya multifaktöryel kalıttır. Geçen 10 yılda primer VUR için genetik marker olarak HLA antijenlerinin kullanılma olasılığına dikkat çekildi. Barley ve arkadaşları VUR'lu hastaları kontrol grubu ile HLA antijen ve HLA haplotip sıklığı açısından karşılaştırdı. HLA-A9'un son dönem reflü nefropatili hastalarda normal olanlarla karşılaştırıldığında önemli derecede daha sık olduğunu buldu. Belli haplotiplerin (HLA-A2-B8 ve HLA-A9-b12) reflü nefropatili son dönem böbrek hastalarında tüm diğer nedenlere bağlı son dönem böbrek yetersizliklerinden daha sık olduğu gösterildi.¹ Sengar ve arkadaşları ise 6. kromozom çiftinde bulunan HLA kompleksleriyle bir geçiş düşünmektedir. Middleton ve arkadaşları ise sexe

bağlı bir geçiş olabileceğini sanmaktadırlar. Miller ve Gaspari ise, reflülü çocuklarda sorumlu olarak dominant genden sözötmekteler. Bu fikir, Bailey tarafından doğrulanmış olup, Bailey VUR kalıtımında dominant genin inkomplet penetransını göstermiştir.^(22,23)

PATOGENEZ:

1963'de Tanagho ve arkadaşları erişkin kadın ve erkeklerde seri histolojik parça ve diseksiyonlarla üreterovezikal bileşke anatomisini incelediler. Alt birkaç santimlik üreterin esas olarak liflerinin lümenin uzun aksında yerleşen kas yapısında olduğunu ve ek olarak oldukça iyi gelişmiş obliq ve sirküler liflerin olduğunu gösterdiler. İntramural segment tamamıyla mesane kası ile çevrilmiş ve submukozal kısım sadece mukoz membran ile örtülmüştür. İntramural ve submukozal segmentler tamamen longitudinal kaslardan yapılmıştır; sirküler lifler yoktur. İntravezikal üreterin çatısının longitudinal kas liflerinin üreterik orifisin çevresinden geçerek üreterik taban lifleriyle birleştiği ve onlarla birlikte süperfisyal üreterik trigonal kasları oluşturduğu bulundu. Hutch 50'den fazla mesaneyi üreterovezikal bileşke anatomisini inceleyen çalışmada disseke etti. İntravezikal üreterin uzunluğunun infant ve erişkin mesanesinde ölçülmesiyle, doğumda intravezikal üreterin yaklaşık 0,5 cm, erişkinde 1,3 cm uzunluğunda olduğunu gösterdi. Hutch birçok reflülü çocuğun kendiliğinden iyileşmesini veya reflünün azalmasının en iyi açıklamasının intravezikal üreterin büyümesi ve yaş artışıyla birlikte hijyenin düzelmesi olduğunu belirtti.

Intramural üreter trigonun ve proksimal üretranın hareketine katılır. Normal mesanede intramural üreterin obliqlığı, uzunluk ve çapı, özellikle submukozal segmenti ve intravezikal basınç reflüyü önleyen faktörlerdir. Mesane dolunca tünelin submukozal çatısı basınca maruz kalır ve lümeni kapanır, bu da reflüyü önler. İşeme esnasında intramural üreteri kısaltan, mesane duvarındaki yolunun obliqlığını azaltan veya çapını artıran herhangi bir faktör reflü oluşmasına izin verir. Konservatif tedavi sonuçları değerlendirilen uzun dönem bir çalışmada King farklı tünel uzunlukları ve farklı orifis konfigürasyonu olan reflülü hastalarda spontan düzelme sıklığını yayınladı. 4-10 yıllık takip peryodunda tünel uzunluğu 3-5 mm olanlarda reflünün %50 düzeldiğini ve tünel uzunluğunun 2 mm veya daha az olanlarda ancak %14 düzelme olduğunu buldu.

1975'de Mackie ve Stephens üreteral tomurcuk, wolffian kanalının uygun segmentinden çıkmazsa, orifisin mesane tabanının anormal bir pozisyonunda kalabileceğini belirten üreteral tomurcuk teorisini öne sürdüler. Aynı zamanda tomurcuğun nefrojenik kordla

noktasal teması ektopik olacak ve bu anormal gelişimli veya disgenetik böbrek oluşumuna neden olacaktır. Bu teori hipoplazik ve displazik böbrek bulgularının reflü ile sık birlikteliğini açıklar ve çift böbreklerde üst pol normalken, reflü ile bağlantılı alt polün displastik olmasını kısmen açıklar.

Primer reflü üreterovesikal bileşkenin konjenital anormallığıdır. Nörojen mesane ve çıkış yolu obstrüksiyonlarına sekonder de reflü oluşabilir. Mesane çıkış yolu obstrüksiyonu varlığında, normal üreterovesikal bileşkenin valve benzer mekanizması yetersiz hale gelebilir. Bu erişkinlerde benign prostat hipertrofisinde, çocuklarda posterior üretral valv, konjenital mesane boynu stenozu, üretral darlık, üretral divertikül veya anterior üretral valvde görülebilir. Aslında tüm anatomik distal obstrüksiyonlara sekonder oluşan reflüler erkeklerde meydana gelir.

Nörojen mesaneli hastalarda mesane kontraksiyonları sırasında üriner sfinkter kaslarında patolojik kontraksiyonlar olur. Bu yüksek intravezikal basınçla sonuçlanan bir obstrüksiyona neden olur. Yükselen basınç mesane mukozasının hipertrofik kas bantları arasından herniye olmasına ve divertikül oluşumuna neden olur. Mesanenin en zayıf yeri, üreterik hiatus bu divertiküllerin oluşması için en major yerdir. İlk defa Hutch bu divertikülleri ve paraüreterik keselerin spinal lezyonu olan reflülü hastalarla olan sıkı bağlantısını tanımladı.

VUR NEDENLERİ:

VUR nedenleri primer ve sekonder olarak iki grupta toplanır:

a) Primer nedenler:

- İntravezikal üreterin kısalığı ve yokluğu
- İntravezikal üreterin konjenital kas yokluğu
- Konjenital trigon zayıflığı

b) Doğuştan üreter anomalileri:

- Tam üreter duplikasyonu
- Ektopik üreter ağzı
- Üreterosel

c) Sekonder nedenler:

- Enfeksiyon
- Nörojenik mesane

-Mesane boynunda tıkanıklık

-İatrojenik (üreter, mesane, prostat cerrahisi sonrası)⁽¹⁶⁾

VUR'un DERECELENDİRİLMESİ:

VUR'un derecesinin saptanmasında kullanılan yöntemde tam bir fikir birliği yoktur. Üstelik VUR derecesi, kullanılan tekniğe ve yapan teknisyene bir dereceye kadar bağlıdır.^(24,25)

International Reflux Study grubunun yaptığı derecelendirme bugün kabul görmektedir, şöyle ki;

I. derece: Kontrast materyal üreter içindedir. Ancak renal pelvise kadar uzanmaz ve üreterlerde dilatasyon yoktur.

II. derece: Kontrast materyal renal pelvise ulaşır, ancak toplayıcı sistemde bir dilatasyon ve distansiyon yoktur.

III. derece: Üreter ve pelviste distansiyon, dilatasyon vardır. Ancak kaliksiyel şekil değişikliği ve distansiyon yoktur.

IV. derece: Dilate olan üreterlerde torsiyon vardır ve kaliksiyel genişleme ve küntleşme oluşmuştur.

V. derece: Pelvik, üreteral, kaliksiyel torsiyon, dilatasyon vardır.⁽¹⁸⁾

Retrospektif olarak bütün yaş grupları göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada; grade I reflux: %5-8, grade II reflux: %37, grade III reflux: %25-37, grade IV reflux: %14-24, grade V reflux: %5 olarak belirlenmiştir.⁽¹⁴⁾

VUR'un derecelendirilmesinde etkili olabilecek bazı faktörler bulunmaktadır. Antidiüretik tedavi alan olgularda, üriner akımı fazla olan olgulara göre VUR derecesinin daha fazla olduğu söylenmektedir. Ayrıca akut İYE'lu olgularda VUR derecesinde değişme olabilmektedir. Üroepitelyuma yapışan bakterinin ürettiği endotoksin, üreteral peristaltizm ve tonusu etkiliyerek, VUR' da bağımsız olarak geçici üreteral dilatasyon yapabilmektedir.⁽¹⁸⁾

VUR derecesi, mesane içi basınçla ilgili olup, mesane basıncı, kontrast maddenin mesane içine dolması ve miksiyonla ortaya çıkar. Oysaki infantlarda ve koopere olunamayan VUR' lu olgularda, VUR derecesindeki artış direk olarak mesane basıncındaki değişiklikler

ile ilgilidir. Bu olgularda istenen zamanda miksiyon gerçekleşmeyebileceğinden VUR derecesini belirlemede miksiyonun katkısı olmayabilir.^(24,25)

Ureterovezikal (UV) bileşkesi yeterli, normal olan olgularda, çok yüksek mesane basıncı, geçici olarak minimal VUR oluşturabilir, oysa ki UV bileşkesi defektif, yetersiz olgularda VUR gelişmesi için çok yüksek bir mesane basıncına gerek yoktur.^(18,24,25)

VUR KOMPLİKASYONLARI

1.Renal parankimal skar:

Renal parankimal skarın gelişmesinde, rol oynayan bazı faktörler tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, olgu yaşının, enfeksiyon lokalizasyonu ve sayısının, VUR şiddetinin, intrarenal reflünün renal skar gelişiminde önemli rol oynayabilecekleri rapor edilmiştir.^(14,16,18,24,25,26,27,) Ancak bunun yanında, İYE'nuna neden olan mikroorganizmanın çeşidi ile hastanın cinsiyetinin renal skar gelişiminde belirleyici olmadıkları bildirilmiştir. Çocuklarda renal skarda kız erkek oranı 1' e yakın bulunmuştur.⁽¹⁴⁾ İYE'nuna neden olan çeşitli mikroorganizmalar arasında, gelişen skarın sıklığı bakımından anlamlı bir fark da saptanmamıştır.^(14,15,26)

Renal parankimal skarın gelişmesinde olgu yaşının önemli olduğu bilinmektedir. 5 yaşın üzerinde olan İYE'lu ve VUR'lu olgularda yeni parankimal skar gelişiminin olağan olmadığı bildirilmektedir.^(14,15,28,29,30,31,32) Arant'ın yayınladığı üzere, Rolleston ve arkadaşları hayatın ilk bir yılında olan VUR'lu olgularda renal skar oranını %22 olarak bildirmektedir.⁽¹⁴⁾ Yine Arant'ın yayınladığı gibi, Ditchfield ve arkadaşları ise 1 yaş altı VUR'lu olgularda renal skar oranını %33, 2 yaş üstünde bu oranı %17 olarak belirlemişlerdir.⁽¹⁴⁾ Yaşın artmasıyla, yeni renal skar sıklığında belirgin bir azalma göstermektedir. Yaşın artmasıyla, böbrek parankiminin enfeksiyona direnci artmaktadır. Bunun yanında yaşla beraber VUR'un sıklığı ve derecesi azalmaktadır. Ayrıca yaşla üst üriner enfeksiyona, renal parankimal skara eğilim azalmaktadır. Son olarak yaş arttıkça enfeksiyonun lokalizasyonunu belirlemek daha kolaylaşmakta, bunun sonucunda da olgular daha erken tanı alıp, tedavi edilebilmektedirler.^(14,18)

Renal skar gelişmesinde enfeksiyon varlığı ve sayısında önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalarda asemptomatik bakteriürisi olan olguların %13-20'sinde renal skar saptanmıştır. Bu oran semptomatik İYE'lu çocuklarda %16 olarak bildirilmiştir.⁽²⁷⁾ Enfeksiyonun

tekrarlama sayısının renal skar sıklığında önemli etkisi olup, yapılan çalışmalarda, bir kez akut pyelonefrit atağı geçiren olguların %9'unda renal skar saptanmışken, enfeksiyon sayısı 4 ve daha fazla olduğunda bu oran %58'lere kadar yükseldiği belirlenmiştir. ⁽²⁸⁾ Bunun yanı sıra, enfeksiyonun erken ve doğru tanısı ile efektif tedavisinde renal skar gelişiminde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, İYE' nu geç tanı alan ve tedavi edilen olgularda, erken tanı ve tedavi edilen olgulara göre, renal hasarın 4 kat daha fazla ortaya çıktığı rapor edilmiştir. ⁽²⁷⁾

Renal skar gelişmesinde etkili olan diğer bir faktörde VUR'un derecesidir. Renal skar sıklığı, VUR'un şiddetine bağlıdır. Arant'ın yayınladığı üzere, Rolleston ve arkadaşları grade IV-V VUR'u olan 147 infantta yaptığı çalışmada %59 oranında renal skar bildirmişlerdir. ⁽¹⁴⁾ Yine Arant'ın yayınladığı üzere, Bellinger ve Duckt ise, grade II'de %6-14, grade III' de %25, grade IV' de %37-64, grade V'de %85' e varan oranlar bildirmektedirler. ⁽¹⁴⁾ Bunun yanı sıra Jodal ve arkadaşları da grade I'de skar oranını %10, grade IV'de ise %66 olarak rapor etmişlerdir. ⁽³³⁾ Ancak, İYE'lu çocuklarda VUR olmaksızın da renal skar ortaya çıkabilmektedir. Smellie ve arkadaşları renal skar gelişmiş İYE'lu olguların %17'sinde VUR'a rastlamamışlardır. ⁽³⁴⁾ Bir diğer çalışmada da bu oran %18 gibi bildirilmektedir. ⁽¹⁵⁾ Bu sonuçlarda, İYE' lu çocuklarda, renal skar gelişiminde, VUR'un tek faktör olmadığını doğrulamaktadır.

Renal skar gelişmesinde etkili olan diğer bir faktörde, çoğunlukla mesane boynu obstruksiyonu sonucu gelişen yüksek basınçlı VUR'un ortaya çıkardığı intrarenal reflüdür. ^(14,15,16,18) İlk olarak Hodson tarafından, enfeksiyon olmaksızın, intrarenal reflü ile deneysel koşullarda renal skar geliştirilmiştir. ⁽¹⁴⁾ Daha sonra, Mendoza ve Ransley'in yaptığı deneysel çalışmalarla bu gözlem doğrulanmıştır. Özellikle voiding sırasında intravezikal basıncı yüksek olan VUR' lu olgularda, bu yüksek basınç renal pelvise yansır ve enfeksiyon olmaksızın, idrar kolayca kollektör kanallara ve tubüllere ilerleyerek renal tubulusları ve parankimi zorlayabilir. Bu zorlama sonrasında gelişebilecek irreversibl değişiklikler sonucu ortaya çıkabilir. ^(14,15,16,17,18,35)

2.Hipertansiyon:

Adultlardan farklı olarak, şiddetli hipertansiyonun çocukluk çağında en fazla renal parankimal lezyonlar sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir. ⁽³⁶⁾ 6 yaş üstü ve adolesanlarda kalıcı, şiddetli hipertansiyondan reflü nefropatisinin %20 oranında sorumlu olabileceği, bunun

yanında renal arter stenozunun ancak %3 gibi etkili olabileceği bildirilmektedir.⁽¹⁴⁾ 1 yaş üstü 90 çocukta yapılan bir çalışmada, olguların %24'ünde hipertansiyondan sorumlu olarak reflü nefropatisi saptanmıştır.⁽¹⁴⁾

Sağlıklı adolesanlarda hipertansiyon insidansı %1,2 olarak bildiriliyor.⁽³⁶⁾ Oysaki reflü nefropatili olgularda bu oran çok daha yüksektir. Arant'ın yayınladığı üzere, Simellie ve arkadaşları, reflü nefropatili olgularında izlemde %20 oranında hipertansiyon gelişmiş olgular bildirmektedirler.⁽¹⁴⁾ David'in yayınladığı üzere, Wallace ise bu oranı %13, Lenghan ise %10 olarak rapor etmişlerdir.⁽²³⁾

Reflü nefropatili olgularda, hipertansiyonun daha sıklıkla bilateral renal skar gelişmiş olgularda ortaya çıktığı belirlenmiştir.^(14,18,23)

Arant'ın yayınladığı üzere, Torres ve arkadaşları, 67 reflü nefropatili adolesan içinde 23'ünde (%34) izlem sırasında hipertansiyon saptamışlardır. Bu 23 olgudan 19 tanesinde skar bilateral, 4'ünde ise unilateral olarak belirlenmiştir.⁽¹⁴⁾

Woodart'ın yayınladığı üzere, Wallace ve arkadaşları ise, VUR'u cerrahi olarak düzeltilmiş olgularda 12 yıllık izlemde, bilateral renal skarı olanlarda %18.5, unilateral renal skarı olanlarda ise %11 oranında hipertansiyon gözlemişlerdir.⁽¹⁸⁾

Savage, Gedts ve Dillon, reflü nefropatili olup önemli hipertansiyonu bulunan olgularla, plazma renin aktivitesi (PRA) arasında önemli bir ilişkinin olduğuna dikkat çekmişlerdir. Reflü nefropatili olgularda, ortaya çıkan hipertansiyonun en önemli nedeninin, renal skar ve çevresinden salgılanan renin olduğunu düşünmüşlerdir.⁽²³⁾ Gerçekten de, yapılan çalışmalarda, reflü nefropatili hipertansif olgularda, normal gruba göre PRA'de önemli derecede artış olduğu ortaya konmuştur.^(14,23)

Unilateral skarı olan olgularda, skarlı böbreğin renal ven PRA'nin, normal olan böbreğin renal ven PRA'ne oranının 1,5 üzerinde olması, nefrektomi kararını belirlemede önemli olarak görülmektedir. Bu orana sahip 22 olguda yapılan operasyon sonrası, olguların 14'ünde tam kür, 8'inde ise önemli bir düzelme sağlanmıştır.⁽¹⁴⁾

Sonuç olarak, reflü nefropatili olguların uzun süreli izleminde hipertansiyon sık olarak ortaya çıkmakta, PRA ise potansiyel hipertansif olguları belirlemede önemli olmaktadır.^(14,18,23)

3.Renal büyümede gerileme:

VUR, böbreğin büyümesini olumsuz yönde etkiler.^(14,16,18,23,37) Reflü olan böbrekteki hasarın yaygınlığı, diğer böbreğin durumu, üriner enfeksiyon olup olmadığı, reflü olan böbreğin büyümesini etkileyen etmenlerdir.^(14,15,23) Bunun yanısıra, IVP'de konsantrasyon defekti gösteren reflülü böbreğin büyüme hızı, reflülü olup da konsantrasyon defekti göstermeyen böbreğe göre daha yavaş olarak belirlenmiştir.⁽²³⁾

VUR, cerrahi ya da medikal olarak tedavi edildikten sonra, böbrek de kompensatuar bir büyüme olabilmektedir. Smellie ve arkadaşları VUR'u olan 111 olguda yaptıkları çalışmada, VUR'u tedavi edilen 100 olguda renal büyüme sağlanabilmiştir.⁽²³⁾

David'in yayınladığı üzere, Kelalis ise, VUR ortadan kalktıktan sonra renal büyümenin tekrar başladığını rapor etmiştir.⁽²³⁾

Beetz'in yayınladığı üzere, McCrae ve Willscher ise başarılı üreteral reimplantasyon sonrası renal büyümede hızlanma olduğunu göstermişlerdir.⁽³⁸⁾

VUR ortadan kalktıktan sonra, böbrek büyümesinin normale dönmesi şu etkenlere bağlanmıştır:

- VUR'un cerrahi yada medikal ortadan kaldırılması
- Üriner enfeksiyonun önüne geçilmesi
- Böbreğin konsantrasyon yeteneğinin artması
- Hormonal etkiler
- Hastanın beslenmesinin düzelmesi^(14,38)

4.Renal fonksiyonlarda gerileme:

Reflü nefropatili olgularda renal fonksiyonlarda olumsuz yönde bir etkilenme olduğu bildirilmektedir. David'in yayınladığı, Jones tarafından yapılan bir çalışmada, Glomerular filtrasyon oranı (GFR)' nın, normal çocuklara göre reflü nefropatili çocuklarda anlamlı düzeyde bir düşüş saptamıştır. Reflü nefropatili olgularda GFR (99+24), normal çocuklarda

ise (119+18) olarak belirlenmiştir.⁽²³⁾ Yine, David tarafından yayınlanan, Torres tarafından yapılan çalışmada da reflü nefropatili olgularda GFR' de ortaya çıkan bu düşüklük doğrulanmıştır.⁽²³⁾ Yapılan diğer çalışmalarda ise VUR'un efektif olarak cerrahi ya da medikal olarak tedavi edilmesiyle, GFR' deki bu düşüklüğün ortadan kalktığı ortaya konulmuştur.⁽¹⁴⁾

Convay tarafından yayınlanmış olduğu üzere, Orr ve Helin tarafından unilateral reflüsü olan olgularda, reflünün etkilenmiş böbrek kan akımını değiştirdiği gösterilmiş olup, Mundy ve arkadaşları tarafından ise, VUR' un ortadan kaldırılması ile bu kan akımı değişikliğinin geriye dönüştürülebilir olduğu belirlenmiştir.⁽³⁹⁾

Ayrıca, reflü nefropatide ilerleyen dönemlerde, kreatin klirensinde düşme, renal konsantrasyon yetisinde azalma, belirgin proteinüri ve azoteminin de ortaya çıktığı bilinmektedir.^(23,40,41,42)

5.Kronik Böbrek Yetmezliği(KBY):

VUR erken tanınıp, cerrahi ya da medikal olarak efektif tedavi edilemezse, gelişen reflü nefropati sonrası KBY' ne gidiş kaçınılmaz olabilmektedir. Amerika'da yapılan izlemlerde, reflü nefropatisine sahip çocukların yaklaşık %30'unun, adultların ise %20'sinin KBY ile prezente olduğu belirtilmektedir.⁽¹⁴⁾ Avustralya' da ise bu oran çocuklarda %50'ye yakın olarak saptanmıştır.⁽³⁸⁾

Yaşları 13-57 arası olan 50 KBY'li olgudan oluşan bir çalışmada, olguların %30'unda KBY'ye sebep olarak reflü nefropatisi belirlenmiştir.⁽²³⁾

VUR'lu olgularda KBY'ye gidiş uzun yıllar içinde ortaya çıkmaktadır.Yapılan bir çalışmada bu süre 13 yıl olarak bulunmuştur.⁽⁴³⁾

Arant'ın yayınladığı üzere, Berger ve arkadaşları, yarısı primer VUR olan 908 VUR'lu çocukda 5 yıllık izlemde ancak %1.3 oranında KBY belirlemişlerdir.⁽¹⁴⁾

6.Hastanın Fiziksel Gelişmesinde Gerileme:

VUR sonucu reflü nefropatisi gelişip, KBY sürecine girmiş olan ve KBY gelişmiş olan olgularda, fizik gelişmede ve seksüel gelişmede duraklama veya gerileme olması tartışılmaz bir gerçektir.^(14,15,18)

RENAL SKAR PATOGENEZİ

VUR ve İYE olan olgularda renal skar gelişimi, özellikle 5 yaş altında ortaya çıkmaktadır.^(14,15,18,28,33,44) Ancak, şiddetli VUR olup, tekrarlayan İYE atağı geçiren ve VUR'ı medikal ya da cerrahi olarak tedavi edilmeyen 5 yaş üzerindeki olgularda da yeni renal skar gelişimi ya da skar progresyonu olabilmektedir.^(14,15,28)

Renal skar gelişiminde başlıca, VUR'la beraber yüksek basınçlı intrarenal reflü, enfeksiyon ve immun mekanizmalar suçlanmaktadır.^(14,16,18,23,24,25)

Intrarenal reflü, renal pelvisdeki idrarın, renal papillalara açılan kollektör kanallara retrograd olarak geçiş göstermesi olup, renal skar gelişiminde en önemli rolü oynadığı kabul edilmektedir. Intrarenal reflü'nün ya enfekte idrarı böbrek tubuluslarına taşınması yoluyla, ya da özellikle mesane boynu obstruksiyonu olanlarda voiding sırasında ortaya çıkan yüksek basınçla, direk olarak renal tubulleri hasara uğratması yoluyla renal skara yol açtığı kabul edilmektedir.⁽¹⁸⁾ Yapılan çalışmalarda, intrarenal reflü yoluyla renal parankime taşınan bakterileri yok eden enflamatuvar yanıtın yani nötrofil fagositozunun parankimde irreversible hasara yol açtığı gösterilmiştir.⁽²⁸⁾ Enfeksiyon olmaksızın, idrarın steril olduğu durumlarda da, eğer yüksek basınçlı bir intrarenal reflü söz konusu olduğunda, intratubuler basıncın arttığı, peritubuler kapiller basıncın oluştuğu, buna bağlı meduller iskemi geliştiği, ayrıca yüksek intratubuler basınçla tubuler rüptür meydana geldiği ve bunların sonrasında parankimde irreversible değişiklikler ortaya çıktığı deneysel olarak gösterilmiştir.⁽¹⁸⁾

Intrarenal reflü'nün yanında enfeksiyonunda skar gelişiminde önemli rol oynadığı kabul edilmekte olup, VUR ve intrarenal reflü olmaksızın akut pyelonefrit atakları geçiren olgularda direk olarak renal parankime yerleşen mikroorganizmaların ve bunlara karşı gelişen inflamatuvar yanıtın, renal parankimal irreversible zedelenme oluşturabildiği bilinmektedir.^(15,28)

VUR'u medikal ya da cerrahi olarak ortadan kaldırılan ve enfeksiyon atakları kontrol edilen olgularda da yeni skar oluşumu ve özellikle skar progresyonu olabildiği yapılan çok

sayıda çalışmalar sonucu gösterilmiştir. Corkey' in yayınladığı üzere, Bellinger ve arkadaşları, medikal tedavi altında olan 185 VUR ' lu olguda skar progresyonunu %0.5 olarak bildirmişlerdir.⁽⁴⁵⁾ Ditchfield'in yayınladığı üzere, Smillie ise bu oranı %3 olarak saptamıştır.⁽²²⁾ Ancak yapılan diğer çalışmalarda skar progresyonu çok daha yüksek sıklıkta belirlenmiştir. Buna örnek olarak, Elo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma verilebilir. Corkey'in yayınladığı gibi, Elo, 40 olguda yaptığı izlemde skar progresyonunu %25 olarak bildirmiştir.⁽⁴⁵⁾ Sonuç olarak, VUR ve intrarenal reflü ortadan kaldırılıp, enfeksiyon ataklarının önüne geçilen olgularda da yeni skar veya skar progresyonu gelişebilmektedir. Bu durumdan sorumlu olarak da immunolojik mekanizmalar suçlanmaktadır.^(14,16,23,24,25)

Renal skar en sık olarak böbreğin üst polünde, en az olarak da orta zonunda oluşur.^(14,15,23,28,31,43,46) Özellikle infant ve küçük çocuklarda, üst ve alt polde bulunan ve renal pelvise açılan papillalar konkav olup, barındırdığı kollektör kanallarda renal pelvise direk olarak açılmaktadır. Bu durumda intrarenal reflux' ye zemin hazırlayıp, meyil yaratmaktadır. Oysaki orta zonda bulunan papillalar, konveks yapıda olup, burada bulunan kollektör kanallar obliq olarak renal pelvise açılmaktadır. Bu durumda intrarenal reflü'ye izin vermemektedir.^(14,16,18,23)

Sonuç olarak, gelişen yeni skarlar ve mevcut olan eski skarların progresyonu ile, böbrek fonksiyonlarında bozulma, proteinüri, hipertansiyon ve KBY'ne kadar geniş bir yelpazede tanımlanan reflü nefropatisi gelişmektedir.^(14,16,18)

VUR TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

1. Voiding Sistoüretrografi (VCUG):

VUR tanısında ve evrelendirilmesinde altın standarttır. Spontan iyileşme olasılığı hakkında da bilgi verir.⁽¹⁾ Eğer VUR varsa sadece alt üriner sistem hakkında değil, aynı zamanda üst üriner sistem hakkında da bilgi verebilir.

VCUG fluroskopik ve nükleer olmak üzere iki şekilde yapılabilir:

. **Fluroskopik VCUG:** Mesane, steril olarak kataterize edildikten sonra serum fizyolojik ile % 12-15 oranında dilue edilmiş olan kontrast madde ile doldurulur ve fluroskopik olarak incelenir. Küçük bebeklerde ve süt çocuklarında işeme kontrolü olmadığından inceleme oldukça zordur. Mesane kataterizasyonu sırasında, gelişebilecek bir İYE ve üretra travmasının söz konusu olması ve fluroskopik inceleme sırasında radyasyon bulaşı en önemli riskleridir.⁽⁵⁷⁾ Hastalar ve aileler tarafından en az

sevilen tetkik olduğu gösterilmiştir. Fakat uretra ve mesane hakkında çok yeterli bilgiler verir. Özellikle erkek çocuklarda posterior uretral valv, divertikül, polip, darlık gibi uretra anomalilerini değerlendirmede çok yararlıdır. reterosel, reterin mesane içine ektopik açılımı ve mesaneye prolabe olan reteroselide iyi gösterebilmektedir.⁽⁵⁸⁾ VCUG'nin en yararlı olduğu konu ise VUR'un gösterilmesi ve derecelendirilmesidir.^(57,58) Derecelendirme uluslar arası kabul gören International Reflux Study grubunun belirlediği kriterlerdir.⁽⁵⁹⁾ Grade I VUR'u tanımlamada ve VUR' u derecelendirmede nkleerVCUG' den çok daha duyarlı olduğu bildirilmektedir.⁽⁵⁸⁾

. Nükleer VCUG: Mesane steril olarak kateterize edildikten sonra radyoaktif madde ve serum fizyolojik verilerek mesane doldurulur. & kamera ile mesane dolarken ve işeme sırasında görüntüler alınır. Ve kısa aralarla kayıt yapılabilir. ⁽⁵⁸⁾ Sürekli olarak görüntü alındığı için reflünün çok duyarlı bir göstergesidir. Reflünün oluşma, artma ve azalma dönemlerini de iyi gösterir.⁽⁵⁸⁾ Ancak VUR derecelendirilmesinde uygun bir yöntem değildir. Grade I VUR'uda tanımlayamaz, çünkü mesane arkasında kalan üreter parçasındaki radyoaktiviteyi ayrıca saptamak olası değildir.⁽⁵⁸⁾ üretra değerlendirmesi, üreterosel, taş gibi intravezikal patolojilerin ve her ikisinde de reflü bulunan çift toplayıcı sistemlerin ayrı ayrı görüntülenmesinde de başarılı olamaz.⁽⁵⁹⁾ Bu dezavantajlara karşın hastanın aldığı radyasyon dozunun az olması nedeniyle tercih edilir. Kızlarda nükleer VCUG sırasında overlerin aldığı radyasyon dozu, fluroskopik VCUG' deki dozun %1'i kadardır.^(57,59) Bu nedenle kızlardaki İYE'larında başlangıç tetkik olarak, VUR'u olan kızlarda ve erkeklerde VUR' u izlemek için ve konjenital VUR'un ailevi olduğu bilindiğinden, reflüsü olan çocukların kardeşlerinin taranması için kullanılması önerilmektedir.⁽⁵⁹⁾ Görüntü barsak gazlarından etkilenmediği için, ayrıca bilgisayarlarla elde edilen görüntülerden mesane kapasitesi, residual volüm, işeme hızı ve reflü olan volüm tahmin edilebildiğinden bu yöntemle oldukça yeterli bilgiler edinilebilmektedir.^(59,60)

Ancak klinisyenlerin reflü olan volümden çok reflünün derecelendirilmesini tercih etmeleri ve bu tetkiki yapacak yetişmiş eleman yetersizliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.⁽⁶⁰⁾

2. Ultrasonografi (USG):

USG, riner sistem anatomisi hakkında oldukça yeterli bilgi verir. Böbrekler, ekil, büyüklük, lokalizasyon, pozisyon açısından değerlendirilebilir. Renal parankim ekojenitesi ve kortikomeduller birleşim yerinin görüntüsü diffuz parankimal hastalık ya da zedelenme hakkında ipuçları verir.^(57,59,60) Renal taşlar, hidronefroz, hidroüreter, üreterosel, mesane dilatasyonu ve trabekülasyonu gibi gros anomaliler saptanabilir.^(57,59) Ancak, özellikle küçük boyutta olan skarların belirlenmesinde USG' nin duyarlı olmadığı bildirilmektedir.^(57,59,60)

USG renal fonksiyonları iyi olmayan hastaların üriner sisteminin anatomik değerlendirmesinde oldukça yararlıdır. Akut olarak hastalanmış sepsisdeki bebeklerde enfeksiyon odağı aranırken USG renal parankimi değerlendirmek için öncelikle tercih edilir. Parankimal veya perirenal abselerin tanısında da çok değerlidir.^(59,60) Ayrıca st üriner enfeksiyonlarında grntlediğine ait yayınlar mevcut olup, üst üriner enfeksiyon tanısı alan hastalarda USG' de böbrek byklğindeki %30 oranında artışın akut pyelonefriti desteklediği gösterilmiştir.⁽⁶¹⁾ Ancak VUR' a bağlı hafif derecede toplayıcı sistem dilatasyonları ile normal toplayıcı sistemin ayırımında zorluk çekilebilmektedir.⁽⁶⁰⁾ Retrovezikal reterin intermittan dilatasyonu VUR için ipucu olabilir ama VCUG kadar duyarlı olmadığı gibi, ileri derecede bir reflüyü atlamak da her zaman söz konusu olabilir.^(60,61) Ayrıca USG renal fonksiyonlar hakkında da bilgi vermez.⁽⁵⁸⁾ Bunların yanısıra, invazif olmaması ve radyasyon riskinin bulunmaması en önemli iki avantajıdır.^(58,60,61) Pek çok hekim için, İYE olan hastalarda başlangıç yöntem olarak VCUG ile birlikte kullanılmakta, USG normal ve reflü de yoksa daha ileri inceleme yapılmamaktadır.^(59,61)

Ancak önemle vurgulanması gereken bir konuda, USG'den elde edilecek bilginin tamamıyla yapan kişinin deneyimi ile ilgili olmasıdır.^(57,58,59,60) Klinisyenlerin elde edilen fotoğraflardan değerlendirme yapması mümkün değildir. Bu nedenle, USG'yi birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kabul eden merkezlerin bu önemli konuyu gözönünde bulundurması gerekir.^(57,60)

3. Nükleer Renal Görüntüleme:

Tecnetium 99m dimercaptosuccinic acid (Tc^{99m} DMSA) ile statik, Tecnetium 99m diethylenetriamine pentaacetic acid (Tc^{99m} DTPA) veya Iyod¹²² hippuran ile yapılan dinamik scan ile böbrek parankim yapısı ve fonksiyonları hakkında fikir elde edilebilmektedir.^(59,60)

Nükleer renal görüntülemede esas, radyoizotop maddenin uptake ve sekresyonunun incelenmesidir.

. Tc^{99m} DTPA İncelemesi:

Tc^{99m} DTPA glomerüler filtrasyon ile ekstre edilen ve tubuler rezorbsiyonu ve sekresyonu olmayan bir maddedir. Tc^{99m} gibi bir madde ile de işaretli olduğundan iv olarak verildiğinde nefrogram ve pyelogram fazları oluşur, ardından üreter ve mesane vizualize olur. Böbrek fonksiyonlarını belirlemede çok yararlıdır. Furosemid enjeksiyonundan sonra radyoaktif maddenin böbreklerden mesaneye geçiş zamanı ölçülerek obstruktif olaylar çok iyi değerlendirilebilir.⁽⁵⁷⁾ Relatif renal perfüzyon, glomerüler filtrasyon hızı, renal transit zamanı DTPA ile belirlenebilir.⁽³⁶⁾ Obstruktif ve nonobstruktif hidronefroz ayırımında oldukça duyarlıdır.⁽⁶⁰⁾ Özellikle yenidoğanlarda İYE ve sepsisi olan bebeklerde renal fonksiyonları değerlendirmek amacıyla tercih edilen bir yöntem olmaktadır.⁽⁵⁹⁾ Bir miktarda renal parankim hakkında bilgi vermektedir.^(57,59)

. Tc^{99m} DMSA incelemeesi:

Tc^{99m} DMSA ise glomerüllerden filtre edilir ve renal tubuler hücrelere bağlanır. Bu bağlanma fonksiyon gören renal korteksin değerlendirilmesini sağlayacak görüntüyü verir. Sekresyon yetersiz olduğundan dolayı toplayıcı sistem hakkında bilgi vermez.^(57,60) Yani fonksiyon gören parankim görüntüsünü iyi vermesine rağmen, renal fonksiyonlar hakkında bilgi vermez.⁽⁶⁰⁾

Bugün için renal skarları belirleyen en sensitif yöntem olarak gösterilmektedir.^(28,34,39,57) Yapılan çalışmalarda renal skarları belirlemede sensitivitesi %96, spesifitesi %98 olarak bildirilmektedir.^(62,63) DMSA ile IVP' nin tersine, böbreğin anterior ve posterior bölgesindeki skarlarda görüntülenebilmektedir.^(34,57) Parankimal atrofi ve skarlaşma oluşmadan önce inflame bölgede, azalmış uptake olarak belirlenebilmektedir. Her iki böbrek üzerindeki radyoaktivite sayılarak iki böbrek, patolojik ve fonksiyon gören parankim açısından da karşılaştırılabilir.⁽³⁹⁾

Nükleer renal görüntülemenin en önemli üstünlüklerinden biride gonadların az ışın alması ve barsak içeriğinden görüntünün etkilenmemesidir.⁽¹⁶⁾

VUR'DA TEDAVİYE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

VUR' da tedavi başlıca, cerrahi ve medikal olarak iki grubda toplanabilir. Önceleri cerrahi tedavi önemsenirken, son 15 yılda cerrahi tedavi yanında medikal tedavininde üzerinde önemle durulmaya başlanmıştır. İster cerrahi olsun, ister medikal olsun, VUR'da tedavinin ana amaçları şunlardır:

1. Tekrarlayan İYE' nu ve akut pyelonefrit ataklarının önlenmesi
2. Normal renal ve somatik gelişimin sağlanması
3. Yeni skar gelişimi ve eski skar progresyonlarının önlenmesi
4. Potansiyel riskler içinde yer alan KBY ve hipertansiyondan korunma⁽¹⁴⁾

Medikal tedaviyle, düşük doz uzun süreli profilaktik antibiyotik verilmekte, idrar enfeksiyonundan korunup, steril olarak kalması sağlanmakta, sonuç olarak VUR şiddetinde dereceli olarak spontane bir gerileme meydana getirilmektedir. Profilakside kullanılacak olan antibiyotiğin, kolay uygulanabilir, ucuz, yan etkisiz, yüksek üriner konsantrasyonda bulunma, az direnç geliştirme ve gastrointestinal sistem florasını etkilememe gibi özelliklerinin bulunması gereklidir.^(15,16,47,48) Bugün profilakside, başlıca trimetoprim-sulfametaksazol ve nitrofurantoin kullanılmaktadır.^(15,49,50,51) Her iki ilaç da yüksek üriner konsantrasyonda aktif olarak bulunduklarından dolayı, gece boyunca antibakteriyel etki gösterebilmektedirler. Profilaksi süresi VUR ortadan kalktıktan sonraki 1 yıla kadar sürdürülmekte olup, bu da yılları almaktadır.

Çeşitli çalışmalarda profilaktik antibiyotik uygulanması sonrası spontane VUR rezolüsyonu oranları bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki ortak görüş, profilaktik tedavinin ancak grade I, II ve III VUR'da etkili olduğu, grade IV ve V VUR'da ise pek etkili olmadığı yönündedir. Lenaghan ve arkadaşları, grade I, II VUR olan olgularda profilaktik tedaviyle VUR rezolüsyonu nu %50-65 arasında, grade IV, V olgularda ise bu oranı sadece %9 olarak bildirmişlerdir.⁽⁴²⁾ Arant'ın yayınladığı üzere, Aladjem ve arkadaşları ise 5-11 yıllık izlemde, grade I-II VUR' da %77, grade III-V' de ise %24 olarak spontan rezolüsyonu belirlemişlerdir.⁽⁵²⁾ Yine Arant'ın yayınladığı üzere, Belinger ve Duckett ise profilaktik tedaviyle 3 yıllık izlemde VUR rezolüsyon oranlarını şu şekilde bildirmişlerdir; grade I, II

VUR' da %63, grade III' de %53, grade IV' de %33, grade V'de ise hiç spontan rezolusyon olmamıştır.⁽¹⁴⁾ Profilaktik tedaviye olan yanıtta, sonuçları en iyi olan Smellie ve arkadaşlarıdır. Goldraich'in yayınladığı üzere, Smellie ve arkadaşları, grade I-II VUR' da %85, grade IV-V' de ise %41 olarak VUR rezolüsyonu gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.⁽⁵³⁾ Son olarak, International Reflux Study Group ise, 2 yıllık profilaktik tedaviyle izlem sonrası, grade I VUR'da %42, grade II VUR'da %35, grade III VUR'da ise %12 olarak spontan rezolusyon bildirmişlerdir.⁽³³⁾ Bunun yanında yapılan bu son çalışmada, 1 yıllık izlemde grade I-II VUR'lu olguların %17'sinde VUR derecesinde ilerleme olmuştur.⁽⁴²⁾

Medikal tedavinin yanı sıra , özellikle üreterlerde dilatasyon ve torsiyonun gerçekleştiği grade IV-V VUR'da cerrahi tedavi önerilmektedir.^(14,15,16,33)

Cerrahi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. Grade IV-V VUR'lu olgular
2. Antibiyotik profilaksisine rağmen pyelonefrit epizodlarının devam etmesi.
3. Hastanın medikal tedaviye uyum sağlayamaması
4. Reflü olan üreterin divertiküle açılması
5. Reflünün üreteral obstrüksiyonla beraber olması
6. Medikal tedaviye rağmen VUR derecesinde ilerleme olması
7. Dupleks üreter, ektopik üreter orifisi, üreterosel gibi konjenital anomalinin varlığı^(16,18)

Cerrahi tedavi ile grade I,II VUR'da %98-100, grade III VUR' da %95-99, grade IV-V VUR'da ise %50-60 oranında başarı sağlanabildiği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir.⁽²³⁾

VUR olayına duyulan ilgi, birçok ameliyat yönteminin doğmasına yol açmıştır. Cerrahi girişimleri, intramural üreterin intravezikal veya ekstravezikal olarak uzatılması (suprahiatal yaklaşım); üreter orifisinin mesane boynuna yaklaştırılması (infrahiatal yaklaşım); Kombine yaklaşımlar ve endoskopik yaklaşımlar olarak dört ana grupta toplanabilir.⁽³⁹⁾ Çoğunlukla herhangi bir yonteme katı bir şekilde bağlanmak yerine hastanın bireysel özelliklerine göre yapılacak girişimi belirlemek ve değişik yöntemlerin kombinasyonunu kullanmak benimsenen bir yoldur.^(14,16,18) Bunların yanı sıra, ileri derecede genişlemiş, torsiyone ve künt üreterlerde mesane düzeyindeki bir diversiyon yetersiz olup geçici nefrostomi, üreterokutanostomi veya üreterostomi uygun olur.⁽³⁸⁾

Cerrahi ve Medikal Tedavinin Karşılaştırılması:

Birmingham Reflux Study Grub'un yaptığı bir çalışmada, medikal ve cerrahi tedavi alan skarlı böbreğe sahip VUR'lu olgular 5 yıl boyunca izlenmiş, cerrahi uygulanan grubda %22, medikal tedavi uygulanan grubda ise %25 oranında skar progresyonu saptanmıştır.⁽⁴⁵⁾

Smellie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yeni skar gelişimi ve bulunan eski skarların progresyonu üzerine izlem ve araştırma yapılmıştır. Cerrahi uygulanan olguların %24.1'inde, medikal tedavi uygulanan olguların %20'sinde yeni skar gelişimi belirlenmiştir.⁽²³⁾ Skar progresyonu ise cerrahi uygulanan grubda %10.5, medikal tedavi uygulanan grubda %11.6 olarak saptanmıştır.⁽¹⁴⁾ Yapılan diğer bir çalışmada medikal ve cerrahi tedavi alan gruplarda enfeksiyon sıklığı yönünden bir farklılık varmı diye izlenmiş, 2 yıllık izlemde cerrahi tedavi yapılan olguların % 22' sinde, medikal tedavi alan olguların ise %29'unda tekrarlayan üriner enfeksiyon belirlenmiştir.⁽¹⁶⁾

International Reflux Study Grub'unun yaptığı geniş çaplı bir çalışmada, cerrahi ve medikal tedavi uygulanan olgular, renal fonksiyonlar, renal büyüme, enfeksiyon sıklığı, yeni skar gelişimi ve skar progresyonu yönünden karşılaştırılmış ve yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak hiç birinde de anlamlı bir fark bulunmamıştır.^(14,16,23,54,55,56)

Sonuç olarak grade I, II, III VUR' lu olgulara profilaktik antibiyoterapi uygulanması, 3'er ay aralarla idrar kültürü yapılması ve en az yılda bir kez de VCUG uygulanması önerilmektedir. Eğer VUR derecesinde bir gerileme varsa ya da derecesinde bir değişme yoksa, profilaksiye devam edilmesi gerektiği, ancak profilaksiye rağmen VUR derecesinde ilerleme olanlarda ve grade IV-V VUR' lu olgularda cerrahi tedavinin iyi bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.^(14,16,18,23)

MATERYAL ve METOD

Materyal:

Yaptığımız prospektif çalışmaya aldığımız olgular , SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, Çocuk Nefroloji Polikliniğinde 1994-2003 yılları arasında Primer VUR tanısıyla izlenmiş olguların 20 yaş altı kardeşlerinden oluşmaktaydı.

1994-2003 tarihleri arasında VUR tanısı almış olan 250 olgu taranmış olup, mesane disfonksiyonu yada üriner sistem anomalisi gibi sekonder VUR' u olmayan, 56 primer VUR tanılı hastanın, 20 yaş altı, üriner sistem şikayetleri açısından asemptomatik veya semptomatik kardeşleri çalışmaya alındı. Toplam 56 hastanın 71 kardeşi telefonla çağrılarak değerlendirmeye dahil edildi. Sekonder VUR tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya aldığımız,1'i KBY'li toplam 56 hastanın 41'i kızdı ve 15'i erkekti.VUR 'lu hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 5.5 ± 3.1 'di. Kardeşlerin ise 39'u kız, 32'si erkekti. Kardeş olguların yaş ortalaması ise 8.38 ± 3.95 'di.

Metod:

Çalışmaya alınan 56 Primer VUR'lu hastanın 71 kardeşi prospektif olarak VUR sıklığı açısından değerlendirildi. Hastalara VUR tanısı VCUG bulgularıyla konuldu. Ayrıca kardeş yaşı ile VUR sıklığı arasındaki bağlantıyı saptamak için kardeş olgular 0-6 yaş ;1. grup ve 6-20 yaş; 2. grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İlk grup, olguların %39.4'ünü oluşturdu, geri kalan olgular (%60.6) ise ikinci grubu oluşturdu.

Kardeş olguların yaşları, cinsleri, enürezis özellikleri, İYE hikayesi, özgeçmişleri, tansiyon arteryelleri (TA), somatik gelişimleri değerlendirildi.Tüm hastalarda üre, kreatin, idrar kültürü bakıldı, voiding sistoüretrografi (VCUG) ve renal ultrasonografi (USG) yapıldı. Renal USG 'lerin hepsi aynı radyolog tarafından ve VCUG öncesinde yapıldı. VCUG 'de aynı uzman tarafından değerlendirildi. VUR derecelendirilmesi internasyonal reflü çalışma grubunun skalası kullanılarak yapıldı. VUR saptanan tüm hastalara DMSA ile renal skar değerlendirilmesi yapıldı ve VUR'lu tüm hastalar takibe alındı. Renal skar derecelendirilmesi şu şekilde yapıldı:

G1: Tek böbrek, tek pol

G2: Tek böbrek, iki pol

G3: İki böbrek iki pol veya tek böbrek, ikiden fazla pol

G4: İki böbrek ikiden fazla pol

Ayrıca primer VUR'lu indeks hastaların tanı yaşları, cinsleri, VUR dereceleri, renal skar özellikleri, İYE sıklığı değerlendirildi.

İstatistiksel metod olarak ki-kare testi 2 grubu karşılaştırmak için kullanıldı.

BULGULAR

1-PRİMER VUR'LU İNDEKS HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

.Yaş- Cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan 56 Primer VUR 'lu indeks hastanın tanı anındaki yaş ortalaması 5.4 ± 3.1 (2ay-12 yaş), 41'i kız, 15'i ise erkekti. Yaş ortalaması cinsiyete göre göz önüne alındığında ise, Tablo I 'de görüldüğü gibi kızlarda $5,8 \pm 2,8$, erkeklerde ise $4,2 \pm 3,8$ 'di.

Tablo 1: İndeks olguların cinsiyet ve yaş özellikleri (cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları)

CINS	n	%	Yaş ortalaması $\pm$ sd
Kız	41	%73	$5,8 \pm 2,8$
Erkek	15	%27	$4,2 \pm 3,8$
Toplam	56	%100	5.4 ± 3.1

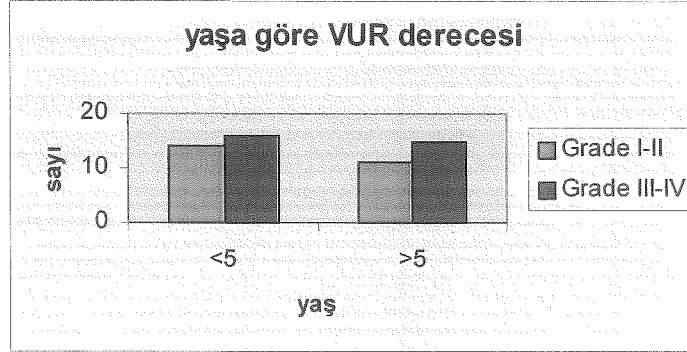
.VUR ve diğer özellikleri

İndeks hastaların 9 (%16.2)'unda sağ VUR, 26 (%46.4)'sında sol VUR , 21(%37.5)'inde ise bilateral VUR mevcuttu. 48 (%85.7)'i tekrarlayan İYE nedeniyle başvurmuş olup, hastaların 19 (%33.9)' unda ise renal skar mevcuttu (Tablo-2). Renal skar olan hastaların 13'ünde grade1 skar, 1'inde grade2, 4'ünde grade 3, 1'inde ise grade4 skar mevcuttu. Skar gelişen hastaların yaş ortalaması $6,78 \pm 2,7$ olarak bulundu.

Tablo-2: İndeks hastaların VUR ve diğer özellikleri

	n	%
Sağ VUR	9	%16,2
Sol VUR	26	%46,4
Bilateral VUR	21	%37,5
Tekrarlayan İYE	48	%85.7
Renal skar	19	%33.9

56 İndeks hastadan, 5 yaş altında Grade I-II VUR' u olan hasta sayısı 14, 5 yaş üstünde ise 11 olarak bulundu. Grade III-IV VUR' u olan hasta sayısı , 5 yaş altında 16 ve 5 yaş üstünde 15 olarak bulundu (şekil-1).



Şekil-1

2-KARDEŞ HASTALAR:

.Çalışmaya alınan kardeş hastaların demografik özellikleri

56 primer VUR' lu hastanın 20 yaş altı 71 kardeşinin 39'u kız, 32' si erkekti.(K/E=1.2) Yaş ortalaması ise 8.38 ± 3.95 (9 ay- 17 yaş)' di. Yaş ortalaması cinsiyete göre ele alındığında ise Tablo-3 'de görüldüğü gibi kızlarda yaş ortalaması $8,5 \pm 4,3$, erkeklerde $8,3 \pm 4,4$ olarak bulundu.

Tablo-3: Çalışmaya alınan kardeş olguların cinsiyet ve yaş özellikleri

CİNS	N	%	Yaş ortalaması $\pm$ sd
Kız	39	54,9	$8,5 \pm 4,3$
Erkek	32	45,1	$8,3 \pm 4,4$
Toplam	71	100	8.38 ± 3.95

Kardeş olguların özgeçmişlerinde 1'inde febril konvülsiyon, 1'inde astım, 1'inde yarık damak, 1'inde nefrotik sendrom, 1'inde tüberküloz hikayesi mevcuttu. Bu hastaların hiçbirinde VUR saptanmadı. 1'inde enürezis diürna, 1'inde enürezis kontinum, 10'unda ise enürezis noktürna hikayesi mevcut olup, 9 hastanın ailesi ise kanıtlanmamış İYE anamnezi verdi (Tablo-4).

Tablo-4: Kardeş olguların özgeçmişi

Özgeçmiş	N
Normal	46
Enürezis noktürna	10
Enürezis kontinum+İYE hikayesi	1
Enürezis diürna	1
İYE hikayesi	8
Febril konvülziyon	1
Astım	1
Yarık damak	1
Nefrotik sendrom	1
Tüberküloz	1

Kardeş olgularda bakılan üre, kreatin değerlerinin hepsi normal sınırlar içindeydi. Hiçbirinin fizik muayenesinde bir özellik saptanmadı. Tüm hastaların tansiyon arteryelleri (TA) , boy ve kiloları yaşlarına uyan normal persentiller arasındaydı.

Kardeş olguların 10 (% 14)'ünde primer enürezis noktürna, 1 (%1,4)'ünde primer enürezis diürna, 1(%1,4) hastada ise enürezis kontinum vardı. Enürezis noktürnası olan hastaların 1 tanesinde bilateral Grade 2 VUR , enürezis kontinum ve İYE hikayesi olan 1 hastada ise bilateral Grade 2 VUR tespit edildi. Daha öncesinde İYE hikayesi olan 9 hastanın 6'sında VUR tespit edilip bunların 3'ünde İK 'de üreme oldu. Hastaların yapılan idrar kültürlerinde 5 (%7) hastada E. Coli üredi. Bu hastaların hepsinde VUR saptandı (Tablo5-6). İdrar kültüründe üreme olan hastaların 1'inde enürezis kontinum, 1'inde ise enürezis noktürna hikayesi mevcuttu (Tablo 6). Enürezis diürna ve kontinumu olan hastalara ürodinami yapıldı, mesane disfonksiyonu saptanmadı.

Tablo-5: Kardeş hastaların üriner sistem semptomları

Semptomlar	n	%	VUR
E ^{**} . noktürna	10	14	1
E ^{**} .diürna	1	1,4	0
İYE [*] +E ^{**} .kontinum	1	1,4	1
İYE [*] hikayesi	9	12,6	5
Toplam	21	29,5	7

*İYE: idrar yolu enfeksiyonu, **E.: enürezis

Tablo 6: İdrar kültüründe üreme olan kardeş hastalarda enürezis ve VUR

SAYI	İK [*]	E ^{**} . noktürna	İYE ^{**} hikayesi	E ^{***} . kontinum	VUR
1	E.coli	yok	var	yok	Sol Grade 3
2	E.coli	yok	Var	var	Bilateral Grade 3
3	E.coli	yok	Var	yok	Sağ Grade 4, sol Grade 3
4	E.coli	var	Yok	yok	Bilateral Grade 2
5	E.coli	yok	Yok	yok	Sağ Grade 2

*İK: idrar kültürü, ** İYE: idrar yolu enfeksiyonu ,***E.: enürezis

Kardeş olguların hepsine USG yapıldı, bunların 1'inde sağ böbrek nonvizualize olup, 1 olguda sağ ektopik böbrek, 4 olguda ise ektazi tespit edildi. Sağ böbrek nonvizualize olan ve ektopik böbrek olan vakalarda, voidingde sol G3 VUR tespit edildi. Ektazi saptanan 4 hastadan 2'sinde ise bilateral VUR, diğer 2'sinde ise normal voiding bulguları saptandı. (Tablo7-8) Normal VCUG saptanan, fakat USG' de G4 ektazi saptanan hastada yapılan nükleer sintigrafi (DMSA) sonucu üreteropelvik junction (UPJ) darlığı tespit edildi.

Tablo-7: Kardeşlerin patolojik USG bulgularının VCUG ile karşılaştırılması

Sayı	USG	VCUG
1	Sağ nonvizualize böbrek	Sol G3 VUR
2	Sağ ektopik böbrek	Sol G3 VUR
3	Bilateral G2 ektazi	Sağ G4,sol G5 VUR
4	Sağ G4 hidroüreteronefroz	Normal
5	Solda G2 ektazi	Sağ G2, sol G4
6	Sol G1 ektazi	Normal

Tablo-8: Kardeşlerin renal USG ve VCUG bulgularının karşılaştırılması

USG	VCUG	HASTA SAYISI
Normal	Normal	59
normal	Reflü	6
ektazi	Normal	2
ektazi	Reflü	2
Sağ nonvizualize	Sol reflü	1
Sağ ektopik böbrek	Sol reflü	1
Toplam		71

3-VUR TESPİT EDİLEN KARDEŞ OLGULARIN ÖZELLİKLERİ:

71 kardeş olgunun 10 (%14)'unda VUR tespit edildi. Bunların yaş ortalaması 8.9 ± 4.3 (3-15 yaş) 'dü. VUR tespit edilen hastaların 7(%9.8)'si kız, 3(%4.2)'ü erkekti (K/E= 2.3). Bunların 4'ü 6 yaş altında, 6'sı ise 6 yaş üzerindiydi (Tablo-9). Hastaların yaş grupları (0-6 yaş ve 6-20 yaş) arasında VUR sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.($p>0,05$)

Tablo-9: VUR' lu kardeş olgularda yaş ve cinsiyet özellikleri

Kardeş olguların yaşı	İncelenen kardeş sayısı(K/E)	Kardeş olgularda VUR%	Kız %	Erkek %
0-6 yaş(1.grup)	28(16/12)	4(% 14.2)	3(%18.7)	1(%8.3)
6-20 yaş(2.grup)	43(23/20)	6(%13.9)	4((%17.3)	2(%10)
Toplam	71(39/32)	10(%14)	7(%17.9)	3(%9.3)

VUR saptanan hastalardan 6'sında kanıtlanmamış İYE hikayesi, aynı hastalardan 1'inde enürezis kontinum,1 hastada ise sadece enürezis noktürna hikayesi mevcuttu, diğerlerinin özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Tüm hastaların üre, kreatin değerleri normal olup, TA ,boy ve kilo persentilleri yaşlarına uygundu. 5 hastanın idrar kültüründe ise E. Coli üredi (Tablo-10).

Tablo-10: VUR tespit edilen kardeş olguların genel özellikleri

hasta sayısı	cinsiyet	yaş	e *.konti num	e *.nokt ürna	İYE**	özge çmiş	İK***	üre mg/dl	kreatin mg/dl	FM****	TA	Kilo (kg)	Boy (cm)
1	e	8	yok	yok	yok	yok	steril	30	0,6	normal	100/60	21	124
2	k	12	yok	yok	var	yok	steril	21	0,6	normal	120/70	41	148
3	k	6	yok	yok	var	yok	E.coli	48	0,8	normal	90/70	14	106
4	k	6	var	var	var	yok	E.coli	20	0,5	normal	100/70	17	105
5	e	15	yok	yok	yok	yok	steril	31	0,8	normal	90/60	58	168
6	k	13	yok	yok	var	yok	E.coli	47	0,7	normal	110/70	42	138
7	k	3	yok	yok	var	yok	steril	21	0,5	normal	80/40	11	92
8	e	3	yok	yok	var	yok	steril	20	0,8	normal	90/50	12	89
9	k	10	yok	var	yok	yok	E.coli	22	0,9	normal	110/60	30	131
10	k	13	yok	yok	yok	yok	E.coli	37	1,1	normal	110/60	42	153

*e.:enürezis, **İYE: idrar yolu enfeksiyonu, ***İK: idrar kültürü, ****FM: fizik muayene

Tüm hastalara VCUG öncesinde USG yapıldı.VUR' lu 10 hastanın 4'ünün USG' de patoloji tespit edildi (Tablo-11).

Tablo-11: VUR'lu hastaların USG bulguları

sayı	yaş	Sağ böbrek boyutu(mm)	Sol böbrek boyutu(mm)	Parankim(sağ/sol)(mm)	ektazi
1	8	78*28	77*31	7,7/8,4	yok
2	12	60*23	61*26	9/9,2	Yok
3	6	nonvizualize	96*50	/13	Yok
4	6	55*27	50*43	6/8	Yok
5	15	Nonvizualize, ektopik	114*44	/14	Yok
6	13	44*23	81*44	12/11	Yok
7	3	60*23	61*26	9/9,5	Yok
8	3	61*24	58*25	9/8,1	Grade2
9	10	78*30	78*42	8/12	Yok
10	13	81*31	81*34	12/15	Sol G2

Hastaların 2'sinde sol G3, 2'sinde solG2, 1'inde sağ G2, 1'inde bilateral G3, 1'inde G2, 1'inde sağ G4 + sol G3, 1'inde sağ G4 + sağ G5, 1'inde sağ G2 + sol G4 VUR tespit edildi.(Tablo-12)

Tablo-12: VUR saptanan kardeş olguların VUR dereceleri

sayı	Yaş(yıl)	cinsiyet	VUR derecesi
1	8	erkek	Sağ Grade2
2	12	kız	Sol Grade2
3	6	kız	Sol Grade3
4	6	kız	Bilateral Grade3
5	15	erkek	Sol Grade3
6	13	kız	SağGrade4,sol Grade3
7	3	kız	Sol Grade2
8	3	erkek	Sağ Grade4, sol Grade5
9	10	kız	Bilateral Grade2
10	13	kız	Sağ Grade2, sol Grade4

Her bir böbrek bir renal ünite olarak değerlendirildiğinde toplam 15 renal ünite VUR saptandı. VUR dereceleri 0-6 ve 6-20 yaş arasında değerlendirildiğinde 1. grupta Grade I-II VUR 1(%6.6) renal ünite, 2.grubda 5(%33.3) renal ünite Grade I-II VUR saptandı. Grade III-V VUR 1. grupta 5(%33.3) renal ünite, 2. grupta ise 4(%26.6) renal ünite tespit edildi. (Tablo-13)

Tablo-13: Yaş gruplarına göre VUR derecesi

Grup	Grade I	GradeII	Grade III	GradeIV	Grade V
0-6 yaş	0	1	3	1	1
6-20 yaş	0	5	2	2	0
Total	0	6	5	3	1

VUR saptanan 10 hastaya renal skar açısından DMSA yapıldı. Bu hastaların 5'inde bir veya daha fazla skar tespit edildi (Tablo-14). VUR'u olan 5 hastanın DMSA'sında skar saptanmadı.(Tablo-15)

Tablo-14:VUR'lu hastaların DMSA bulguları

Hasta sayısı	DMSA bulguları
1	Skar yok
2	Skar yok
3	Sol üst ve alt polde skar(grade2)
4	Sol alt ve üst polde skar(grade2)
5	Skar yok
6	Sol böbrek atrofik,uptake azalmış (atrofik sol böbrek)
7	Skar yok
8	Sağ üst ve alt polde skar(grade2)
9	Skar yok
10	Sol uptake azalmış,alt polde skar, sağ uptake azalmış,alt ve üst polde skar(grade4)

Tablo-15: VUR'lu hastaların VCUG ve DMSA sonuçlarının karşılaştırılması

Sayı	Yaş	VCUG	DMSA	İdrar kültürü
1	8	Sağ G2	Skar yok	Steril
2	12	Sol G2	Skar yok	Steril
3	6	Sol G3	Grade2	E.coli
4	6	Bilateral G3	Grade2	E.coli
5	15	Sol G3	Atrofik sol böbrek	Steril
6	13	Sağ G4, sol G3	Skar yok	E.coli
7	3	Sol G2	Skar yok	Steril
8	3	Sağ G4, sol G5	Grade2	Steril
9	10	Bilateral G2	Skar yok	E.coli
10	13	Sağ G2, sol G4	Grade4	E.coli

Skar tespit edilen 5 hastanın sadece 3'ünde idrar kültüründe üreme oldu (Tablo-15). Fakat İK steril olan bir hastanın daha öncesinde kanıtlanmamış İYE hikayesi mevcuttu. İK steril olan diğer hastanın ise daha öncesinde kanıtlanmamış İYE hikayesi yoktu.

TARTIŞMA

Üreterler mesaneye normalde komplike bir kapak mekanizmasıyla girerler. Bu mekanizma idrarın mesaneye kolaylıkla geçmesini sağlarken bir taraftanda mesaneden böbreklere olan geri akımı engeller. Bu mekanizmada oluşabilecek herhangi bir malformasyon sonucunda primer VUR oluşur. Bunun yanında mesane çıkım yolu obstrüksiyonlarında ve mesane ile sfinkter arasında uyumsuzluk sebebiyle intravezikal basıncın arttığı durumlarda, doğumsal üreteral anomalilerde (üreterosel, ektopik üreter orifisi, üreter duplikasyonları), nörojen mesanede ise sekonder VUR meydana gelir.¹² Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) nedeniyle araştırılan hastaların 1/3 ünden fazlasında ve renal skar ve hipertansiyonla gelen hastaların %90 dan fazlasında VUR bulunur. Gelişmekte olan ülkelerde renal yetersizliğin en sık nedeni VUR iken, gelişmiş ülkelerde dializ ve transplant gereken hastaların % 25'ni VUR oluşturur.¹

VUR erken tanı alıp, etkili ve doğru tedavi edilmediğinde, hipertansiyon, renal skar, KBY liği, fizik gelişme geriliği, renal büyüme ve fonksiyonlarda gerileme gibi önemli komplikasyonlara sebep olabilmektedir.^(14,15,16)

İlk olarak 1955 yılında Stephens ve arkadaşları, VUR'da kalıtsal bir geçişin olduğuna dikkat çekmişlerdir.⁽¹⁵⁾ Çok sayıda yapılan çalışmalarla bu fikir doğrulanmıştır. Genetik geçiş henüz bilinmiyor fakat çoğu araştırmacının düşüncesi poligenik veya multifaktöryel kalıttır. Geçen 10 yılda primer VUR için genetik marker olarak HLA antijenlerinin kullanılma olasılığına dikkat çekilmiştir. Barley ve arkadaşları VUR'lu hastaları kontrol grubu ile HLA antijen ve HLA haplotip sıklığı açısından karşılaştırıp, HLA-A9'un son dönem reflü nefropatili hastalarda normal olanlarla karşılaştırıldığında önemli derecede daha sık olduğunu bulmuştur. Belli haplotiplerin (HLA-A2-B8 ve HLA-A9-b12) reflü nefropatili son dönem böbrek hastalarında tüm diğer nedenlere bağlı son dönem böbrek yetersizliklerinden daha sık olduğu gösterilmiştir.¹ Sengar ve arkadaşları ise 6. kromozom çiftinde bulunan HLA kompleksleriyle bir geçiş düşünmektedir. Middleton ve arkadaşları ise sekse bağlı bir geçiş olabileceğini savunmaktadırlar. Miller ve Gaspari ise, reflülü çocuklarda sorumlu olarak dominant genden söz etmektedir. Bu fikir, Bailey tarafından doğrulanmış olup, Bailey VUR kalıtımında dominant genin inkomplet penetransını göstermiştir.^(22,23)

VUR'u olan çocukların kardeşlerinde VUR görülme sıklığı %8-50 arasında belirtilmektedir.^(22,23,64) Oysaki bu oran sağlıklı çocuklarda %1'den az olarak bildirilmektedir.^(14,15,16,17,18)

Bu çalışmada, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, Nefroloji Polikliniğinde primer veya sekonder VUR tanısı almış 250 hasta içinde, primer VUR' lu 56 hastanın 20 yaş altı 71 kardeşi VUR açısından değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızda başlıca, primer indeks hastalarda VUR özellikleri, kardeş olgularda VUR sıklığı, yaşa göre VUR dağılımı, renal skar sıklığı üzerinde durulmuştur.

71 kardeş hasta VUR açısından taranmış olup, bunların 10'unda (%14) VUR saptandı, bu oran normal populasyondaki VUR sıklığından hemen hemen 14 kat daha fazlaydı (normal populasyonda yaklaşık %1)^(64,65). Genetik geçişi tam olarak tespit edilmemesine rağmen (olasılıkla X'e bağlı, OD veya poligenik), bir ailede bir çocukta VUR varsa, diğer kardeşlerinde yüksek risk altında olduğu saptanmıştır.^(65,66,67)

Kardeşlerde VUR sıklığı çeşitli yayınlarda %4.7-50 arasında bildirilmektedir. Bu farklı sonuçlar incelenen kardeş gruplarının yaş, cinsiyet, İYE semptomlarının varlığı veya yokluğu, ırksal özelliklerden kaynaklanmaktadır.^(68,69,70) Wan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardeşlerde VUR sıklığı %27, Parekh ve arkadaşlarının çalışmasında ise %51 olarak bildirilmektedir.^(65,71) Hollowell'in yaptığı çalışmada; 11 makale değerlendirilmiş ve kardeşlerde ortalama VUR sıklığı %32 olarak saptanmıştır.⁽⁷²⁾

Çalışmaya alınan 71 kardeş olgunun yaş ortalaması 8.38 ± 3.95 'di. VUR tespit edilen 10 hastanın yaş ortalaması ise 8.9 ± 4.3 saptandı. Kardeş yaşı VUR sıklığında önemli bir faktördür⁽⁷¹⁾. Yaş arttıkça VUR sıklığında azalma beklenir. Bizim çalışmamızda VUR sıklığının %14 olup literatürdeki çalışmaların alt sınırına yakın olmasını, kardeş olgu popülasyonumuzun yaş ortalamasının yüksek olmasına bağladık. Hollowell'in yayınladığı çalışmada kardeş yaşları çok büyük değişkenlik göstermekteydi. VUR sıklığının %27 olduğu çalışmada kardeş yaş ortalaması 6.2 yaş, VUR sıklığı %37 olan diğer bir çalışmada ise ortalama yaş 2.8 yaşdı.^(65,69) Noe 'nin çalışmasında ise ortalama yaş bildirilmemekle birlikte kardeş olguların %77'si 5 yaş ve altındaydı.⁽⁷³⁾

Kardeş yaşıyla VUR sıklığı arasındaki bağlantıyı değerlendirmek amacıyla, kardeş olgular 0-6 yaş ve 6-20 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. 0-6 yaş grubu tüm hastaların %39.4'ünü, 6-20 yaş grubu ise tüm hastaların %60.5'ini oluşturmaktaydı. Birçok yayında 6 yaş üzerinde VUR sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir.⁽⁷⁰⁾ Çalışmamızda 0-6 yaş arasındaki kardeş olgu grubunda reflü sıklığı %14.2 olarak bulundu. Diğer çalışmalarda bu oran %9-39 arasında değişmektedir.⁽⁷⁰⁾ 6-20 yaş arası kardeş olgu grubunda ise VUR sıklığı %13.9 olarak bulundu. Wan ve Connolly'nin çalışmalarında bu yaş grubunda VUR sıklığı %4.7-7 oranında bildirilmiştir.^(65,69) Noe'nin yayınladığı çalışmada ise 6 yaş üstünde VUR sıklığı %28, 3 yaş altında %32 olarak bildirilmiştir.⁽⁶⁶⁾ Hollowell'in çalışmasında 2 yaş altında VUR sıklığı %45, 6 yaş üzerinde ise %10 olarak bildirilmiştir. Fakat bizim hastalarımızda 6 yaş altı ve 6 yaş üstü arasında VUR sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bunun nedeninin ise hasta sayımızın 0-6 yaş grubunda daha az olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Kardeş olguların 39'u kız, 32'si erkekti. VUR tespit edilen hastaların ise 7'si (%9.8) kız, 3'ü (%4.2) erkekti. Kızların %17.9'unda, erkeklerin %9.3'ünde VUR saptandı. Parekh'in yayınladığı çalışmada VUR sıklığını kız kardeşlerde %75, erkek kardeşlerde ise %25 olarak bulmuştur.⁽⁷¹⁾ Kuezyńska ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada da kız kardeşlerde VUR %10.9, erkek kardeşlerde %7.7 oranında saptanmıştır.⁽⁷⁰⁾ Bu çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kız kardeşlerde VUR sıklığı daha fazla bulundu. Connolly'nin yaptığı bir çalışmada ise kız ve erkekler arasında VUR sıklığı açısından fark saptanmamıştır.⁽⁶⁹⁾

Çalışmamızda her bir böbrek bir renal ünite olarak değerlendirildiğinde toplam 15 renal ünite VUR saptandı. VUR dereceleri 0-6 ve 6-20 yaş arasında değerlendirildiğinde 1. grupta Grade I-II VUR 1(%6.6) renal ünite, 2.grubda 5(%33.3) renal ünite saptandı. Grade III-V VUR 1. grubda 5(%33.3) renal ünite, 2. grubda ise 4(%26.6) renal ünite tespit edildi. Tüm hastalarda ise Grade I-II VUR %40'ını, Grade III-V VUR ise tüm reflülerin %60'ını oluşturmaktaydı. Grade I-III VUR %73.3'ünde ,Grade IV-V VUR ise %26.6'sında tespit edildi. Kardeş olgularda saptanan VUR' da Grade I-II reflü daha sıktır. 1 yaşın üstündeki kardeş olgularda grade III 'ün üzerinde VUR saptanmasının nadir olduğu bildirilmektedir.⁽⁷²⁾ Wan ve arkadaşlarının çalışmasında kardeş olgularda Grade I-III VUR tüm reflülerin %95'ini oluşturmaktadır.⁽⁶⁵⁾ Kuezyńska'nın çalışmasında ise Grade I-II VUR

oranı %88.9 olarak bildirilmiştir.⁽⁷⁰⁾ Literatürde bildirilen çalışmalardan daha az olmakla birlikte bizim çalışmamızda da Grade I-III reflü sıklığı daha fazla tespit edildi.

71 kardeş olgunun sadece 5 (%7)'inde İK' de üreme oldu. Bu hastaların hepsinde VCUG' de VUR tespit edildi. İK' de üreme olan hastaların hepsi kızdı ve bu hastaların 3'ünde ise daha öncesinde de kanıtlanmamış İYE semptomları mevcuttu. Kardeşlerde İYE riski normal çocuk popülasyonundan farklı değildir.⁽⁷²⁾ Bir çalışmada kardeş olgularda İYE oranı %6 olarak bulunmuş olup, bu oran normal popülasyondan farklı değildir⁽⁷²⁾. Winberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 11 yaş altında İYE sıklığını kızlarda %3 ve erkeklerde %1.1 olarak bildirmişlerdir.⁽⁷²⁾ Daha yeni bir çalışmada ise 7 yaştan önce semptomatik İYE kızlarda %7.8, erkeklerde %1.6 olarak yayınlanmıştır.⁽⁷⁴⁾ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kardeş olgularda İYE sıklığı normal popülasyondan farklı değildi.

VUR saptanan 10 hastaya renal skar açısından DMSA yapıldı. Bu hastaların 5 (%50)'inde bir veya daha fazla skar tespit edildi. Skar tespit edilen hastaların 4'ünde İK'de üreme veya daha öncesinde İYE hikayesi vardı. DMSA' da skar saptanan hastaların hepsinin VUR derecesi Grade III veya üzerindeydi. VUR'lu olgularda, en önemli ve korkulan komplikasyonlardan biri de renal parankimal skardır. Renal skar gelişiminde başlıca VUR' la beraber yüksek basınçlı intrarenal reflü, enfeksiyon ve immun mekanizmalar suçlanmaktadır.^(14,16,24,25) 4 büyük çalışmada kardeş olgularda renal skar oranı %5- %23 arasında bildirilmiştir^(65,73,75,76) . Bu oranlar reflü tespit edilen kardeşlerdeki skar oranı olup tüm kardeşlerdeki oranı yansıtmamaktadır. Tüm kardeşlerdeki skar oranı, sadece reflülü kardeşlerde DMSA yapıldığından dolayı tam olarak bilinmiyor. Bizim çalışmamızda renal skar oranı literatüre göre daha yüksek bulundu. Bunun VUR'lu hastalarımızın reflü derecesinin yüksek olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. VUR'lu kardeş olguların çoğunda İYE hikayesi yoktur. Bu bilgi kardeş olgularda görülen renal skarın enfeksiyöz kaynaklı değil, konjenital displazi veya yüksek dereceli reflüye bağlı olabileceğini göstermektedir.⁽⁷²⁾ Bizim de 2 hastamızda İYE olmadan renal skar gelişti.

Çalışmamızda tüm hastalara USG yapıldı. VUR tespit edilen hastaların %60'ında USG'de herhangi bir patoloji gözlenmedi. Bu bulgu birçok yayında gösterildiği gibi USG' nin VUR tanısında iyi bir diagnostik yöntem olmadığını doğruladı. Blane ve arkadaşları VUR' lu hastaların %73.9'unda USG'de herhangi bir patoloji olmadığını, sadece %26.1'inde pyelokaliektazi olduğunu gösterdiler. Kenda ve arkadaşlarında VUR'lu hastaların 5-15 yaş

arası kardeşlerinde USG'de herhangi bir patoloji saptamadı. Bu sonuçlar kardeş olgularda VUR tanısı açısından USG'nin iyi bir yöntem olmadığını göstermektedir.⁽⁷⁰⁾

Sonuç olarak; VUR'lu hastaların kardeşleri normal pediatrik popülasyona göre 14 kat daha fazla VUR açısından risk altındadır. Çalışmamızda 6 yaş üstü ve altı arasında VUR sıklığı açısından fark olmadığını ve 6 yaşın üstünde de yüksek gradeli VUR olduğunu saptadık. Bu nedenle VUR'lu hastaların ailelerinin, 15 yaş altı kardeşlerde VUR riski açısından uyarılması ve tetkiklerin fayda ve zararlarının anlatılarak bilgilendirilmesi kanaatindeyiz. Semptomu olmayan VUR'lu kardeş hastalarda da erken tanı ve tedavinin reflü nefropati sıklığını azaltacağı unutulmamalıdır. USG, VUR tanısında yeterli olmadığından dolayı, konvansiyonel VCUG'nin yerini alacak noninvaziv ve etkili bir metoda ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Primer VUR tanısıyla izlenen 56 indeks hastanın, 20 yaş altı kardeşlerinde prospektif olarak yaptığımız çalışma sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Gözden geçirilen 250 VUR' lu hastanın 56'sı çalışmaya alındı.
- 2- 56 primer VUR' lu indeks hastanın 71 kardeşinde VUR tarandı.
- 3- 71 kardeş olgunun 10'unda (%14) VUR tespit edildi.
- 4- 56 primer VUR' lu indeks hastanın 41'i kız, 15'i erkekti.
- 5- İndeks hastaların 9'unda sağ VUR, 26'sında sol VUR, 21'inde ise bilateral VUR mevcuttu.
- 6- 56 indeks hastanın 19'unda (%33.9) renal skar vardı.
- 7- 56 indeks hastanın 6'sında mesane disfonksiyonu olup, bunların 5'inde bilateral VUR mevcuttu.
- 8- 71 kardeş olgunun 39'u kız, 32'si erkekti.
- 9- 71 kardeş olgunun yaş ortalaması 8.38 ± 3.95 olup, kızlar dikkate alındığında 8.5 ± 4.3 , erkekler dikkate alındığında 8.3 ± 4.4 'dü.
- 10- 71 kardeş olgunun özgeçmişlerinde 1'inde enürezis diürna, 1'inde enürezis kontinum, 10'unda enürezis noktürna mevcut olup, 9 hastada ise kanıtlanmamış İYE anamnezi vardı.
- 11- 71 kardeş olgunun üre, kreatin değerleri, boy, kilo ve TA persentilleri normal sınırlar içinde bulundu.

12- İdrar kültüründe üreme olan 5 hastanın 5'inde de VUR tespit edildi. Üreme olan hastaların 1'inde enürezis noktürna, 1'inde ise enürezis kontinum hikayesi mevcuttu.

13- 71 kardeş olgunun 6'sında USG' de patoloji tespit edildi. USG' de patoloji tespit edilen hastaların 4'ünde VUR saptandı.

14- USG' de sağ G4 hidroüreteronefroz saptanıp, VCUG normal olan 1 hastada üreteropelvik junction darlığı tespit edildi.

15- VUR tespit edilen 10 hastanın yaş ortalaması 8.9 ± 4.3 'dü.

16- VUR tespit edilen hastaların 7'si kız, 3'ü erkekti.

17- VUR saptanan hastaların 4'ü 6 yaş altında, 6' sı 6 yaş üzerinde olup, yaş grupları arasında VUR sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p > 0.05$)

18- VUR saptanan 10 hastanın 4'ünde VUR Grade I-II, 6'sında ise Grade III-V arasındaydı.

19- VUR' lu 10 hastanın 5'inde DMSA'da bir veya daha fazla skar tespit edildi.

ÖZET

Bu çalışmada, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, Nefroloji Polikliniğinde primer veya sekonder VUR tanısı almış 250 hasta içinde, primer VUR' lu 56 hastanın 20 yaş altı 71 kardeşi VUR açısından değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızda başlıca, primer indeks hastalarda VUR özellikleri, kardeş olgularda VUR sıklığı, yaşa göre VUR dağılımı, renal skar sıklığı üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda kardeş olgularda VUR sıklığı %14 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde belirtilen %5-50 oranlarıyla uyumlu olarak ortaya konmuştur. Genetik geçişi tam olarak tespit edilmemesine rağmen (olasılıkla X'e bağlı, OD veya poligenik), bir ailede bir çocukta VUR varsa, diğer kardeşlerinde yüksek risk altında olduğu saptanmıştır.

Kardeş olguların yaş ortalaması 8.38 ± 3.95 olarak bulundu. Yaş, VUR sıklığında önemli bir faktör olup, yaş arttıkça VUR sıklığında azalma beklenir. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması yüksek olduğundan VUR sıklığını literatürdeki çalışmaların alt sınırına yakın bulduk.

Çalışmamızda, literatürden farklı olarak 6 yaş altı ve üstü yaş gruplarında VUR sıklığı açısından fark olmadığını tespit ettik. Bunun nedeninin ise hasta sayımızın 0-6 yaş grubunda daha az olmasına bağlı olduğunu düşündük.

39'u kız, 32'si erkek olan kardeş olgularımızdan VUR tespit edilenlerin 7'si (%17.9) kız, 3'ü (%9.3) erkekti. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kız kardeşlerde VUR sıklığı daha fazlaydı.

VUR tespit edilen kardeş olguların, VUR derecesi %77.3'ünde Grade I-III, %26.6'sında Grade IV-V 'di. Literatürde bildirilen çalışmalardan daha az olmakla birlikte, bizim çalışmamızda da Grade I-III VUR sıklığı daha fazla tespit edildi.

VUR' lu kardeş olguların 5'inde (%50) DMSA' da skar tespit edildi. Bu oran literatüre göre daha yüksek bulundu.. Bunun VUR' lu hastalarımızın reflü derecesinin yüksek olmasından kaynaklandığını düşündük.

VUR tespit edilen hastaların %60'ında USG'de herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak USG'nin VUR tanısında iyi bir diagnostik yöntem olmadığını doğruladı.

Sonuç olarak; VUR'lu hastaların kardeşleri normal pediatrik popülasyona göre 14 kat daha fazla VUR açısından risk altındadır. Çalışmamızda 6 yaş üstü ve altı arasında VUR sıklığı açısından fark olmadığını ve 6 yaşın üstünde de yüksek gradeli VUR olduğunu saptadık. Bu nedenle VUR'lu hastaların ailelerinin, 15 yaş altı kardeşlerde VUR riski açısından uyarılması ve tetkiklerin fayda ve zararlarının anlatılarak bilgilendirilmesi düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Horowitz M, Glassberg K.I.: Vesicoureteral reflux. *Pediatric Urology*: 440- 452, 1997
2. Gil Rushton JR: Vesicoureteral reflux and scarring. *Pediatric Nephrology*: 851-855, 1999
3. Stephen A. Kramer: Vesicoureteral reflux. *Clinical Pediatric Urology*: 441- 443, 1992
4. Tanagho EA. Embryologic development of the urinary tract. In: AUA Update Series. Ball TP (Eds), American Urological Association, 1982; pp 1-8
5. Tanagho EA. Developmental anatomy and urogenital abnormalities. In *Female Urology*. Raz S (Eds), Saunders, 1983; pp 3-11
6. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1982; 21: 248
7. Faihuist JJ. Bladder capacity in infants. *J Pediatr Surg* 1992; 26:55
8. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In *Smith's General Urology*. Tanagho EA, Mc Aninch JW (Eds). 13th edition, Appleton and Lange, 1992; pp 1-29
9. Hutch JA. Anatomy and Physiology of the Bladder, Trigone and Urethra. Appleton-Century-Crofts, 1972; pp 17
10. Jueneman KP, et al. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. *J Urol* 1988; 139:74
11. Tanagho EA, Schmidt RA, et al: Urinary striated sphincter: What is its nerve supply? *Urology* 1982; 20:415
12. Ashcraft WK. *Pediatric Urology*, WB Saunders Co., 1990; pp: 151-167
13. Lerner GR, Fleischmann LE: Reflux nephropathy. *Ped Clin N Amer* 34: 747-770, 1987.
14. Arant BS: Vesicoureteral reflux and renal injury. *American journal of Kidney Disease* 17: 491-511, 1991.

15. Edelman CM: Urinary tract Infection and vesicoureteral reflux. *Pediatric Annals* 17:568-582, 1988.
16. Lerner GR, Fleischmann LE: Reflux nephropathy. *Ped Clin N Amer* 34: 747-770, 1987.
17. Saul PG, Ehsan A: Vesicoureteral reflux in children with and without history tract infection: A Comparative analysis. *Ped Urology* 40: 339-342, 1992.
18. Woodart JR, Rushton HG: Reflux Uropaty. *Pediatr Clin N. Amer* 5: 1349-1364, 1987.
19. Burns MW; Burn JL, Kireger JN. Pediatric urinary tract infection, diagnosis, classification and significance. *Pediatr Clin N Amer* 5: 1111-1120, 1987.
20. Lebowitz RL Mandell J: Urinary tract infection in children: Putting radiology in its place. *Radiology* 165: 1-9, 1987.
21. Ransome OJ, Thomson PD: Urinary tract infection in childhood. *SAMJ* 70: 417-421, 1986.
22. Abbeele AD, Treves ST, Lebavitz LR et al: Vesicoureteral reflux in asymptomatic sibling of patients with known reflux radionuclide cystography. *Pediatrics* 79: 147-153, 1987.
23. David TM: Preventing Complications of VUR: *Connecticut Med* 50: 659-668, 1986.
24. Robert HF, Monica AR, Diane MC et al: The detection of reflux nephropathy in infants by Tc 99 m Dimercaptosuccinic acid studies. *J Urol* 145, 542-546, 1991
25. Robert LL, Alexander R, Margulis MD: The detection of vesicoureteral reflux in the child. *Clin Radiol* 21: 519-531, 1986.
26. Ross MD, David RR; Edmand TG et al: Vesicoureteral reflux in boys. *J Urol* 140: 1099-91, 1988.

27. Rubin R H, Tolk of Rubin N E, Cotron RS: Urinary tract infection, Pyelonephritis and reflux nephropathy. In Brenne BM Rector FC (eds) *The Kidney* (3 rde ed.) vol 2. Philedelphia: WB. Saunders Co., 1986, PP 1085-1127.
28. Ditchfield MR, Decampo JF, Cook DJ,et al: Risk factors in the development of early renal cortical defects in children urinary tract infections. *American Journal Radiology* 162: 1393-1497, 1994.
29. Hjalmack K, Klöhr G, Tammimen T et al: Surgical result in the international Reflux Study in Children. *J Urol* 148. 1657-1661, 1992.
30. Jacobson SH, Eklö O, Lins LA et al: Long term prognosis of postinfectious renal scarring in relation to radiological findings childhood. *Pediatric Urology* 6: 19-24, 1992.
31. Jay B, Billys SA: Morphological characteristics of segmental renal scarring vesicoureteral reflux. *J Urol* 148: 1712-14, 1992.
32. Krishna A, Gough CS: Evaluation of augmentation cystoplasty in childhood with reference to vesicoureteral reflux and urinary infection. *British J Urol* 74: 465-468, 1994.
33. Jodal U, Koskimieso O, Hanson E et al: Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocatic to operation a long term antibacterial prophylaxis. *J Urol* 148: 1656-1652, 1992.
34. Smellie JM: The DMSA scan and Intravenous urograph in the detection of renal scarring. *Pediat Nephrol* 3: 6-8, 1989.
35. Shresta GK, Ikoma F, Schumorhes Setal: A semptomatic vesicoureteral reflux in children. *Int Urol and Nephrol* 26:283-291, 1994.
36. Ingelfinge JR: Noninvazive evaluation of pediatric hypertansion *Ped Annals*. 18: 551-560, 1989.

37. Eden CS, Kulhaay R, Marild S et al: Urinary Immunoglobulins in healthy individuals and children with acute pyelonephritis. *Scand J Immunol* 21: 305-313, 1985.
38. Beetz R, Hohen R, Schofer O et al: Long term follow up of children with surgically treated vesicoureteral reflux: Renal growth. *Eur Urology* 19: 39-44 1991.
39. Conway JJ: The radiological Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 29: 2025-2029, 1988.
40. Aronson AS, Gustafson B, Sevensnigsen NW: Combined suprapubic aspiration and clean-voided urine examination in infant and children. *Acta Pediat Scand* 62:396-400, 1973.
41. Bell FG, Wilhin TJ, Atwetl JD: Microproteinuria in children with vesicoureteral reflux. *British Journal of Urology* 58: 605-609, 1986.
42. Blickman GJ, Taylor AG, Lebowintz RL: Voiding cystourethrography: The initial radiologic study in children with urinary tract infection. *Radiology* 156: 659-662, 1985.
43. Ben-Ami T, Sinail M, Heriz M et al: Vesicoureteral reflux in boys. *Radiology* 173: 681-684, 1989.
44. Norman NH: The long results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 148: 1739-1742, 1992.
45. Corkey JJ, Gornall P, Shah KJ et al: Prospective trial of operative versus nonoperative treatment of severe vesicoureteral reflux in children: five years observation. *British Medical Journal* 295: 227-241, 1987.

46. Ditchfield MR, Decampo JF, Cook DJ: Vesicoureteral reflux: An accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infections. *Radiology* 190: 413-425, 1994.
47. Andriole VT: Urinary tract infections. *Journal Infection Disease* 156: 865-869, 1987.
48. Leving KC, Rabson WC et al: Urinary tract infection infancy and childhood. *Journal of Pediatrics* 114: 157-285, 1989.
49. Belman AB, Kelalis PP, King LR et al: Genitourinary Infections. *Clinical Pediatric Urology* 2: 235-256, 1985.
50. Eichenwald HF: Some aspects of the diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis* 5: 760-765, 1986.
51. Krugman S, Katz SL, Gershon AA et al: Urinary Tract Infections. In *Infectious Diseases of children* (8 th ed.) St. Lovis: The C.U. Mosby Company, 1985, pp 421-432.
52. Arant BS: Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow up studies of infants and young children. *The Journal of Urology* 148: 1683-1687, 1992.
53. Goldraich NP, Isidora H: Follow up Conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 148: 1688-1692, 1992.
54. Ross RB, Kelvin U, Anne H: Long term follow up of infants with gross vesicoureteral reflux. *J Urol* 198: 1709-1711, 1992.
55. Reos RB: The Management of grade I and II vesicoureteral reflux. *J Urol* 148: 1693-1695, 1992.
56. Rubin S. Specimen collecion and processing. In Howard BJ (ed) *Clinical and Pathogenic Microbiology*. St Lous: The CV. Mosby Company, 1987, pp 207-230.

57. Haycock GB: Investigation of urinary tract infection. Arch Dis Child 61, 1155-1158, 1986.
58. Strife JL, Bisset GS, Kirlks RD et al: Nuclear cystography and renal sonography: Findings in girls with urinary tract infection. AJR 153: 125-119, 1989.
59. Reid BS, Bende TM: Radiographic evaluation of children with urinary tract infections. Radiol Clin N Amer 26: 393-407, 1988.
60. Magill HL: Diagnostic Imaging in children with urinary tract infection: S Med J 80: 1557-1565, 1987.
61. Johnson CE, Debaz BP, Shurin A et al: Renal ultrasound evaluation of urinary tract infection children . Pediatrics 78: 871-878, 1986.
62. Gordon I: Indications for Tcnetium 99 m Dimercaptosuccinic acid scan in children. J Urol 137: 464-467, 1987.
63. Johnson G: Development of renal scars in children: Missed opportunities in management. British Med Journal 301: 1082-1084, 1990.
64. Burger RH, Smith C: Hereditary and familial vesicoureteral reflux. J Urol 106: 845-851, 1971.
65. Wan J, Greenfield SP, Manyan NG et al: Sibling reflux : a dual center retrospective study. J Urol 156: 677-679, 1996.
66. Jerkins G.R. and Noe H.N: Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. J Urol 128: 774, 1982.
67. Peeden JN and Noe HN: Is it practical to screen for familial vesicoureteral reflux within a private pediatric practice? Pediatrics 89: 758, 1992.
68. Kenda RB, Kenig T, Budihna N: Detecting vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of children with reflux by direct radionuclide cystography. Eur J Pediatr 150: 735-737, 1991.

69. Connolly LP, Treves TS, Connolly SA et al: Vesicoureteral reflux in children : incidence and severity in siblings. *J Urol* 157: 2287-2290, 1997.
70. Kuczyńska R, Czerwionka-Szaflarska M: Incidence of vesicoureteral reflux in siblings of children with reflux. *Med Sci Monit* 7(1): 116-120, 2001.
71. Parekh JD, Pope JC, Adams MC et al: Outcome of sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 167: 283-284, 2002.
72. Hollowell JG: Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 168: 2138-2141, 2002.
73. Noe HN: The long-term results of prospective sibling reflux screening . *J Urol* 148: 1739, 1992.
74. Hellstrom A, Hanson E, Hanson S et al: Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 66: 232, 1991.
75. Şahin A, Ergen A, Balbay D, Başar I, Ozen H and Remzi D: Screening of asymptomatic siblings of patients with vesicoureteral reflux. *Int Urol Nephrol* 23: 437, 1991.
76. Kenda R.B and Fettich J.J.: Vesicoureteral reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. *Arch Dis Child* 67: 506, 1992.