



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE
ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**EĞİTİM EĞRİSİNİ TAMAMLAMIŞ BİR KLİNİKTE
VEZİKOÜRETERAL REFLÜNÜN MİNİMAL İNVAZİV
TEDAVİSİNDE BAŞARI ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

Dr. Kadir Cem Günay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ şİşLİ HAMİDİYE
ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ**

**EğTİM EğRİSİNİ TAMAMLAMIş BİR KLİNİKTE
VEZİKOÜRETERAL REFLÜNÜN MİNİMAL İNVAZİV
TEDAVİSİNDE BAşARI ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

Dr. Kadir Cem Günay

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kaya Horasanlı
Op. Dr. Cemil Kutsal**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2022

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca gerek bilgi, gerek klinik tecrübelerinden yararlandığım hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Kaya Horasanlı' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Soner Güney, Prof. Dr. Nurettin Cem Sönmez ve Doç. Dr. Serdar Arisan' a,

Bilgisi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan hocalarım Doç. Dr. Ayhan Dalkiliç ve Op. Dr. Nihat Türkmen' e,

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel ve cerrahi açıdan gelişmemi sağlayan abilerim Op. Dr. Cemil Kutsal, Op. Dr. Cumhuriyet Yeşildal ve Op. Dr. Abdullah Hızır Yavuzsan'a,

Beraber çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum sayın hocam ve abim Doç. Dr. Sinan Levent Kireççi'ye,

Hem mesleki hem de özel hayatımda ayrı yeri olan dostum Op. Dr. Ahmet Tefik Albayrak' a,

Asistanlık eğitimim süresince beni şekillendiren ve benimle şekillenen asistan arkadaşlarıma, destekleri ve yardımlarından dolayı minnettar olduğum klinik ve ameliyathane hemşireleri ve personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme ve beni her zaman koşulsuz destekleyen eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kadir Cem Günay

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ.....	3
2.2. TANI.....	5
2.2.1. Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Çocuklarda VUR.....	7
2.3. TEDAVİ.....	7
2.3.1. Medikal Tedavi.....	7
2.3.1.1. Hasta takibi.....	8
2.3.1.2. Antibiyotik Profilaksisi.....	8
2.3.2. Cerrahi Tedavi.....	9
2.3.2.1. Subüreterik madde enjeksiyonları.....	9
2.3.2.2. Açık cerrahi teknikleri.....	10
2.3.2.3. Laparoskopik ve robotik cerrahi.....	11

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	19
6. SONUÇ.....	22
7. KAYNAKLAR.....	23
8. ÖZGEÇMİŞ.....	26
9. EKLER.....	28
EK- 1: ETİK KURUL ONAYI.....	28

KISALTMALAR

AÜS Alt üriner sistem

AÜSD Alt üriner sistem disfonksiyonu

AÜSS Alt üriner sistem semptomları

BBD Mesane barsak disfonksiyonu

DMSA Dimerkaptosüksinik asit

HÜN Hidroüreteronefroz

İYE İdrar yolu enfeksiyonu

MAG-3 Merkaptoasetiltriglisin

PUV Posterior üretral valv

RKÇ Randomize kontrollü çalışma

RN Reflü nefropatisi

STING Subüreterik transüretral enjeksiyon

USG Ultrasonografi

UVJ Üreterovezikal bileşke

VCUG İşeme sistoüretrografisi

VUR Vezikoüreteral Reflü

TABLO DİZİNİ

Tablo-1:Uluslararası Reflü Çalışma Komitesine göre VCUG üzerinde VUR derecelendirme sistemi

Tablo-2: Subüreterik enjeksiyon sonrası değişkenlerin çok yönlü analizi

Tablo 3: Subüreterik enjeksiyon başarısı üzerine etki eden faktörlerin incelenmesi

Tablo 4: BBD varlığına göre parametrelerin analizi, 3 yaş ve üzeri hastalar



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil- 1: Yeni skar oluşumu ve enjeksiyon başarısı sonuçları

Şekil- 2: Preoperatif böbrek sintigrafisi sonuçları

Şekil- 3: BBD saptanmasına göre enjeksiyon başarısı



ÖZET

Amaç: Çocuklarda prevalansı %1- 2 arası olan vezikoüreteral reflü (VUR), bu yaş grubunda en yaygın saptanan ürolojik anomalidir. VUR'un tedavisinde kullanılan endoskopik enjeksiyon yönteminin başarısını etkileyen faktörler tam olarak belirlenememiştir. Biz de bu çalışmamızda VUR'da uygulanan minimal invaziv tedavinin eğitim eğrisini tamamlamış bir klinikteki başarısını etkileyen prediktör faktörleri ortaya koymayı amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2010-2021 yılları arasında dekstranomer-hyalüronik asit ile enjeksiyon yapılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif değerlendirmede anatomik bozukluklar için üriner ultrasonografi, taraf ve reflü derecelendirilmesi için VCUG, diferansiyel fonksiyon ve skar tayini için böbrek sintigrafisi, mesane ve barsak fonksiyonlarının tayini için işeme bozuklukları semptom skoru ve bristol dışkı skalası kullanıldı. Cerrahi girişim sonrası 3- 6. ayda yapılan kontrol görüntülemelerde reflü görülmemesi tek başarı kriteri olarak kabul edildi. Tedavi başarısına etki eden faktörlerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışma 72 erkek, 145 kız çocuğu olmak üzere toplam 217 hasta ve 314 renal ünite ile tamamlandı. VUR derecesi, barsak disfonksiyonu, ateşli İYE öyküsü, renal skar varlığı, yeni skar oluşumu, preoperatif ve postoperatif renal separe fonksiyonlarda düşüklük olmasının enjeksiyon tedavisinin başarısı üzerinde etkili olduğu görüldü. Regresyon analizi ile yeni skar oluşumunun enjeksiyon başarısında bağımsız prediktör faktör olduğu saptandı. Bunlara ek olarak, işeme ve barsak disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar ayrı 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. BBD olanlarda ateşli İYE öyküsü, skar varlığı ve yeni skar oluşumunun anlamlı derecede daha sık görüldüğü sonucuna ulaşıldı. BBD varlığında subüreterik enjeksiyon başarısının anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç: VUR'da yaygın olarak kullanılan enjeksiyon tedavileri artan deneyim ve başarı oranlarına rağmen hala ideal bir tedavi yöntemi değildir. Tedavi başarısına en çok etki eden prediktör faktörler ile ilgili ortak bir görüş hala oluşmamıştır. Biz

Çalışmamızda literatürde de yer alan birtakım faktörlerin yanında takiplerde yeni skar gelişiminin enjeksiyon başarısı üzerinde negatif bağımsız bir prediktör faktör olduğunu saptadık . VUR tedavisinde endoskopik yaklaşım hasta bazında risk değerlendirmesi yapılarak alınması gereken bir karardır.

Anahtar kelimeler: Vezikoüreteral reflü, endoskopik tedavi, mesane barsak disfonksiyonu



ABSTRACT

Aim: Vesicoureteral reflux (VUR) with a prevalence of 1-2% in children is the most common urological anomaly in this age group. The factors affecting the success of the endoscopic injection method used in the treatment of VUR have not been fully determined. In this study, we aim to reveal the predictive factors that affect the success of minimally invasive treatment in VUR in a clinic that has completed its education curve.

Materials and Methods: The data of the patients who were treated endoscopically with dextranomer-hyaluronic acid in our clinic between 2010-2021 were evaluated retrospectively. In the preoperative evaluation, urinary ultrasonography for anatomical disorders, VCUG for laterality and reflux grading, kidney scintigraphy for differential function and scar determination, voiding dysfunction symptom score and bristol stool scale for determination of bladder and bowel functions were used. The only success criterion was the absence of reflux in the control imaging performed at the 3rd- 6th month after the surgical intervention. Statistical analysis of the factors affecting treatment success was performed using the SPSS 20.0 program.

Results: The study was completed with a total of 217 patients, 72 boys and 145 girls, and 314 renal units. It was observed that the grade of VUR, bowel dysfunction, history of febrile UTI, presence of renal scar, new scar formation, and low preoperative and postoperative renal separating functions were effective on the success of the injection therapy. Regression analysis revealed that new scar formation was an independent predictor of injection success. In addition, patients with and without voiding and bowel dysfunction were divided into 2 separate groups and compared. It was concluded that the history of febrile UTI, presence of scar and new scar formation were significantly more common in patients with BBD. It was observed that the success of subureteric injection was significantly lower in the presence of BBD.

Conclusions: Injection treatments, which are widely used in VUR, are still not an ideal treatment method, despite increasing experience and success rates. There is still no consensus regarding the predictor factors that most affect treatment success. In our study, we found that new scar development during follow-up was a negative independent predictor factor on injection success, in addition to some previously defined factors in the literature. The endoscopic approach in the treatment of VUR is a decision that should be evaluated on a patient basis.

Keywords: Vesicoureteral reflux, endoscopic treatment, bladder bowel dysfunction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda prevalansı %1- 2 arası olan vezikoüreteral reflü (VUR), bu yaş grubunda en yaygın saptanan ürolojik anomalidir. Akut piyelonefrit, renal skar ve renal fonksiyon kaybı için en sık karşılaşılan predispozan faktördür (1). VUR hastalarında böbrek hasarı konjenital veya enfeksiyon sonrası ortaya çıkabilir. Bu hastaların yönetiminde amaç idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gelişiminin ve buna bağlı olarak renal skar oluşumu ve renal fonksiyon kaybının önüne geçmektir. Maalesef VUR her hastayı aynı ve eşit şekilde etkilememektedir. Bu sebeple VUR yönetiminde her vaka kişisel özellikleri ile kendi içinde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Endoskopik enjeksiyon tedavileri yapılmaya başlandığı günlerden itibaren, minimal invaziv, iyi tolere edilen ve düşük komplikasyon oranına sahip bir yöntem olarak açık üreteral reimplantasyona popüler bir alternatif olmuştur (2). Hacim oluşturan bir maddenin enjeksiyonu ile endoskopik tedavi ilk kez 1981 yılında Matouschek tarafından tanımlanmıştır (3). Daha sonra bu yöntem O'Donnel ve Puri tarafından geliştirilmiş ve 1984' te yayınladıkları ve dolgu maddesi olarak Teflon kullandıkları çalışmaların sonuçları sonrasında endoskopik yöntem popülerlik kazanmıştır (4). Günümüze gelinceye kadar çeşitli dolgu materyalleri denenmiş ancak çoğu terk edilmiştir. Günümüzde dolgu materyali olarak genellikle hyalüronik asit polimerleri içeren preparatlar kullanılmaktadır. Girişim gereken durumlarda birinci basamak tedavi olarak endoskopik enjeksiyon önerilmektedir (5). Endoskopik enjeksiyona cevapsız olgularda her zaman üreteral reimplantasyon seçeneğinin devam ediyor oluşu ilk tercih olmasında önemli bir sebeptir (5). Ayrıca tüm seçenekler anlatıldığında ailelerin tercihi de endoskopik yöntemlerden yana olabilir (6). Açık reimplantasyon yöntemlerinde açıklanan maksimum başarı oranı %98, enjeksiyonda ise kısa dönem kür oranı %94'tür (7). Enjeksiyonda kür oranı zaman geçtikçe %80 civarına gerilese de, uzun dönem etkinlik ve geç komplikasyonlar son yıllarda yöntemin faydasının sorgulanmasına sebep olmuştur (2). Geç dönemde gelişen üreter obstrüksiyonu nadir fakat enjeksiyondan yıllar sonra görülebilen bir

komplikasyondur (7). Endoskopik enjeksiyon tedavisi uzun dönem sonuçları bakımından daha iyi değerlendirilmeye ihtiyaç duymaktadır.

Endoskopik enjeksiyon tedavisinin başarısı kısa dönemde değerlendirilmektedir. Bu alandaki çoğu çalışma enjeksiyondan üç ay sonra yapılan tetkikleri baz almaktadır. Takip süreleri daha uzun tutulduğunda rekürrens daha yüksek saptanabilir (8). Enjeksiyonu takiben birinci yılda %26, ikinci yılda %54'e varan rekürrens oranları bildirilmektedir (8). Literatürde ayrıca tek taraflı tedavi sonrası karşı tarafta reflü gelişen olgular da mevcuttur (5,9). Tekrarlayan veya hiç geçmeyen VUR varlığı çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve potansiyel renal fonksiyon kayıplarına zemin hazırlamaktadır. Enjeksiyon tedavisinin başarısını etkileyen faktörler tam olarak belirlenememiştir (10). Yapay zeka kullanımı ile dahi hangi faktörlerin başarı ve sonuçlar üzerinde en çok etkiye sahip olduğuna karar verilememektedir (11). Biz de bu çalışmamızda VUR'da uygulanan minimal invaziv tedavinin eğitim eğrisini tamamlamış bir klinikteki başarısını etkileyen prediktör faktörleri ortaya koymayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

Vezikoüreteral reflü, mesanenin anatomik veya fonksiyonel bozukluğu sonucu mesanede idrarın üreter veya böbreğe retrograd kaçışı durumudur. Normal anatomiye sahip bir bireyde, üreterler detrusör kasını oblik bir seyirle geçer ve mukoza altında tünel oluşturarak trigona açılır. Normal fonksiyon ve anatomiye sahip bir mesanede dolum arttıkça üreterovezikal bileşke kapanarak üst üriner sisteme geçişi önler.

1. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Vezikoüreteral reflü renal skar, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sonuçlar doğurma potansiyeli olan anatomik veya fonksiyonel bir bozukluktur. Öte yandan da VUR görülen popülasyonun önemli bir bölümünde renal skar gelişmez ve muhtemelen herhangi bir müdahaleye ihtiyaç duymadan hayatlarını geçirebilirler. VUR, %1'e yakın insidansı ile çocuklarda yaygın bir ürolojik anomalidir. Ana yönetim hedefi, piyelonefrit riskini en aza indirerek böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Her hasta için risk faktörlerini (yaş, cinsiyet, reflü derecesi, alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD), anatomik anormallikler ve böbrek durumu) tanımlayarak ve analiz ederek, İYE ve renal skar gelişme riski yüksek olan hastaları belirlemek mümkündür. VUR'un optimal yönetimi, özellikle tanı prosedürlerinin seçimi, tedavi (medikal, endoskopik veya cerrahi) ve tedavinin zamanlaması konusunda tartışmalar devam etmektedir. Birçok çocuğun İYE semptomları olmadan başvurması ve invaziv tanı prosedürlerinin sadece klinik olarak endike olduğunda yapılması sonucu VUR'un kesin prevalansı bilinmemektedir. Bununla beraber, semptomatik olmayan çocuklarda VUR prevalansının %0.4- 1.8 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. ABD'de prenatal olarak hidroüreteronefroz (HÜN) tanısı almış infantlarda VUR prevalansı %16.2'dir (%7-35). VUR'lu çocukların kardeşlerinde VUR saptanması riski %27.4 (%3-51) iken, VUR'lu ebeveynlerin çocuklarında insidans %35.7'ye (%21.2- 61.4) yükselmektedir. VUR insidansı en az bir kez İYE geçirmiş olan çocuklarda çok daha yüksektir (yaşa bağlı olarak %30-50). Anatomik

farklılıklar nedeniyle idrar yolu enfeksiyonları kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Bununla birlikte, İYE ile prezente olan tüm çocuklar arasında erkeklerde VUR görülme olasılığı kızlara göre daha yüksektir (%29'a karşı %14). Erkek çocuklarda VUR'un spontan rezolüsyon şansı daha yüksek olmasına rağmen, daha küçük yaşlarda daha yüksek derecede VUR tanısı alma eğilimindedirler. AÜSD ve VUR birlikteliği net olarak gözlemlenmektedir. Alt üriner sistem disfonksiyonu; dolum ve/ veya boşaltım fazında olabilen ve barsak problemleriyle birlikte görülebilen, urgency, urge inkontinans, zayıf akım, hesitancy, frequency ve İYE'leri içeren alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) varlığını ifade eder. Bazı çalışmalarda AÜSD'li çocuklarda VUR prevalansı %40- 60 olarak bildirilmektedir. İsveç kaynaklı bir VUR çalışması hastaların %34' ünde AÜSD olduğunu göstermiştir ve çocuklara özgü gruplara ayrılarak %9' unda izole aşırı aktif mesane ve %24' ünde işeme fazı disfonksiyonu görülmüştür. VUR'un spontan rezolüsyonu başvuru yaşı, cinsiyet, reflünün derecesi, lateralite, klinik prezentasyon şekli ve anatomi ile ilişkilidir. VUR'un spontan rezolüsyonu başvuru anında bir yaşımdan küçük olanlarda, düşük dereceli reflülerde (grade I- III), prenatal hidronefroz tanısı alanlarda, kardeşinde VUR saptanmış olanlarda ve asemptomatik olgularda daha olasıdır. Konjenital yüksek dereceli VUR'da yaşamın ilk yıllarında spontan rezolüsyon oranı yüksektir. Birkaç VUR çalışmasında, yüksek dereceli VUR için tam rezolüsyon oranı > %25 olarak bildirilmiştir; bu bebeklik döneminden sonra tespit edilen VUR'un rezolüsyon oranından daha yüksektir. Renal kortikal bozukluk, mesane disfonksiyonu ve profilaksi altında geçirilen ateşli İYE'lerin varlığı spontan reflü rezolüsyonu için negatif prediktif faktörlerdir. VUR'a sekonder gelişen HÜN, akut piyelonefrit ve renal skar gelişme riskini artırır. Tedavi edilmeyen ve tekrarlayan İYE'ler, çocuğun büyüme ve gelişmesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Semptomatik VUR'lu çocukların %10- 40' ında, sporadik enfeksiyonlara bağlı renal skar oluşumu izlenmektedir. Farklı hasta gruplarında skar oluşma oranları farklılık göstermektedir. Daha yüksek dereceli VUR'lu hastalarda renal skar görülme oranı daha yüksektir. Prenatal hidronefrozu olanlarda hastaların %10' unda renal skar oluşur, AÜSD'si olan hasta grubunda ise bu oran %30' a kadar çıkabilir. Renal skar, böbrek büyümesini ve fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir ve bilateral skar varlığı renal yetmezlik riskini artırır. Reflü nefropatisinin (RN) çocukluk çağı

hipertansiyonunun en sık nedeni olduğu düşünülmektedir. Takip çalışmaları, RN' li çocukların %10- 20' sinde hipertansiyon veya son dönem böbrek yetmezliği geliştiğini göstermiştir.

2. TANI

VUR ön tanısı ile yapılan muayene ve tetkikler çocuğun genel sağlık ve gelişimini, İYE'lerin varlığını, böbrek durumunu, VUR varlığını, derecesini ve AÜS fonksiyonunu değerlendirmeyi amaçlamalıdır. Temel bir değerlendirme ayrıntılı bir tıbbi öyküyü (aile öyküsü ve AÜSS taraması dahil), kan basıncı ölçümünü içeren fizik muayeneyi, idrar tahlilini, idrar kültürünü ve bilateral renal parankimal anormallikleri olan hastalarda serum kreatinin değerini içerir. Standart görüntüleme testleri üriner USG, işeme sistoüretrografisi (VCUG) ve nükleer renal tetkikleri içerir. VUR tanısında altın standart, özellikle ilk incelemede VCUG' dur. Bu tetkik hem anatomik özellikleri ortaya koyar hem de VUR'un derecelendirilmesine olanak tanır.

Günümüzde VUR'un sınıflandırılması için 1985 yılında Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi'nin önerdiği sistem kullanılmaktadır (Tablo 1). Reflü saptamaya yönelik yapılan radyonüklid sintigrafiler, VCUG'dan daha düşük radyasyon içerirler. Ancak elde edilen anatomik ayrıntılar çok daha azdır. VUR'da teşhise yönelik alternatif görüntüleme modalitelerinden voiding USG ve manyetik rezonans VCUG ile de iyi sonuçlar elde edilmektedir. Mesaneye çeşitli ultrason kontrast ajanlarının instilasyonu ile geliştirilen işeme ürosonografisinin, iyonizan radyasyon maruziyetini önlerken geleneksel VCUG ile benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, iyonizan radyasyon ve ilgili endişelere rağmen, geleneksel VCUG hala altın standart olmaya devam etmektedir. Çünkü VUR derecesinin (tek veya çift böbrekte) daha iyi belirlenmesine, mesane ve üretra anatomisinin değerlendirilmesine aynı anda olanak sağlamaktadır.

Tablo 1: Uluslararası Reflü Çalışma Komitesine göre VCUG üzerinde VUR derecelendirme sistemi (12).

Grade 1	Reflü renal pelvise ulaşmaz; değişen derecelerde üreteral dilatasyon
Grade 2	Reflü renal pelvise ulaşır; toplayıcı sistemde genişleme yok; normal forniks yapısı
Grade 3	Üreterin bükülme ile veya bükülme olmadan hafif veya orta derecede genişlemesi; toplayıcı sistemde orta derecede genişleme; normal veya minimal deforme olmuş forniksler
Grade 4	Üreterin bükülerek veya bükülmeden orta derecede genişlemesi; toplayıcı sistemde orta derecede genişleme; künt forniksler, ancak papilla izlenimleri hala görülebilir
Grade 5	Üreterde dilatasyon ve bükülme, toplayıcı sistemde belirgin dilatasyon; papillalar artık görünmez; intraparankimal reflü

Dimerkaptosüksinikasit (DMSA), kortikal dokuyu ve her iki böbrek arasındaki işlev farkını görselleştirmek için en iyi nükleer ajandır. DMSA, proksimal renal tübül hücreleri tarafından alınır ve renal parankim fonksiyonunun iyi bir göstergesidir. Akut inflamasyon veya skar alanlarında DMSA alımı zayıftır ve soğuk noktalar olarak görülür. DMSA böbrek sintigrafisi bu nedenle renal skarlaşmayı tespit etmek ve izlemek için kullanılır. Teşhis sırasındaki temel bir DMSA taraması, takip sırasında sonraki taramalarla karşılaştırmak için kullanılabilir. DMSA ayrıca şüpheli akut piyelonefrit atakları sırasında bir tanı aracı olarak da kullanılabilir. Akut İYE sırasında normal DMSA taraması olan çocukların böbrek hasarı riski düşüktür. Videoürodinamik çalışmalar sadece spina bifidalı veya VCUG' un posterior üretral valv (PUV) düşündürdüğü erkek çocukları gibi sekonder reflüden şüphelenilen hastalarda önemlidir. AÜSS varlığında, tanı ve takip non- invaziv testlerle (örn. İşeme çizelgeleri, USG veya üroflowmetri) sınırlı olabilir. Tedaviyi etkileyebilecek

infravezikal obstrüksiyon veya üreter anomalileri dışında sistoskopinin reflü değerlendirmesinde sınırlı bir rolü vardır.

2.1. Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Çocuklarda VUR

AÜSD' nin saptanması, VUR'lu çocukların tedavisinde esastır. Bu hasta grubunda AÜSD' nin giderilmesi ile reflünün daha hızlı rezolüsyona uğraması beklenmektedir. AÜSD' si olan hastalar İYE ve renal skar gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır. VUR' u olan her hastada AÜSD birlikteliği araştırılmalıdır. AÜSD' yi düşündüren semptomlar varsa (örn. urgency, idrar kaçırma, kabızlık veya tutma manevraları), işeme çizelgeleri, üroflovetri ve rezidüel idrar tayini dahil olmak üzere kapsamlı öykü ve muayene ile altta yatan AÜSD ortaya konmalıdır. Tuvalet eğitimi almış çocuklar arasında izole VUR saptananlara kıyasla hem AÜSD hem de VUR' u olanlarda rekürren İYE geçirme riski daha yüksektir. AÜSD' li hasta grubunda VUR genellikle düşük derecelidir ve USG bulguları normal ise her hasta için VCUG endikasyonu yoktur. Ancak ateşli İYE geçirenler ayrıntılı şekilde tetkik edilmelidir. AÜSD ve VUR' un bir arada bulunduğu durumlarda videoürodinami gibi iki durumu da kapsayan bir test yapmak daha avantajlıdır. Ayrıca AÜSD' si standart tedaviler ile düzeltilemeyen her çocuğa ürodinamik çalışmalar yapılmalıdır. Bu aşamada, bir ürodinamik çalışmanın VCUG ile kombine şekilde kullanılması tavsiye edilir.

3. TEDAVİ

Cerrahi ve medikal tedavi olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir.

3.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavinin amacı ateşli İYE ve buna bağlı renal skar oluşumunun önlenmesidir. VUR, düşük dereceli reflüsü olan genç hastalarda çoğunlukla kendiliğinden düzelir. Beş yıllık takiplerde, grade 1-2 reflü olgularında spontan

rezolüsyon oranı yaklaşık %80 ve grade 3- 4 olgularda %30- 50' dir. Bilateral yüksek dereceli reflü için spontan iyileşme oranı düşüktür. Enfeksiyon atağı geçirmeyen ve normal AÜS fonksiyonuna sahip hastalarda VUR böbreğe zarar vermez. Küçük renal skarların hipertansiyona, böbrek yetmezliğine veya hamilelik sırasında sorunlara neden olabileceğine dair bir kanıt yoktur. VUR'a sekonder görülebilen bu komplikasyonlar, yalnızca bilateral ciddi skar gelişen durumlarda görülmektedir. Konservatif yaklaşım, AÜSD'li hastalarda watchful waiting, aralıklı veya sürekli antibiyotik profilaksisi ve mesane/ barsak rehabilitasyonunu içerir. Erken bebeklik döneminde sünnnet, normal çocuklarda dahi İYE riskini azalttığı için konservatif yaklaşımın bir parçası olarak düşünülebilir.

3.1.1. Hasta takibi:

Görüntüleme çalışmaları ile düzenli takip (VCUG, nükleer sistografi veya DMSA böbrek sintigrafisi), spontan rezolüsyon ve böbrek durumunu izlemek için konservatif yönetimin bir parçasıdır. Koruyucu tedavi, profilaksiye rağmen İYE gelişmesi halinde bırakılmalı ve müdahale düşünülmelidir.

3.1.2. Antibiyotik profilaksisi:

Vezikoüreteral reflü, özellikle AÜSD birlikteliğinde İYE ve renal skar riskini artırır. Birçok prospektif çalışma ile tekrarlayan İYE ve renal skar oluşumunun önlenmesinde sürekli antibiyotik profilaksisinin (SAP) rolü incelenmiştir. Her reflü hastasında antibiyotik profilaksisinin gerekmediği açıktır. Klinik çalışmalar, düşük dereceli reflüde SAP' ın faydasının olmadığını veya çok az olduğunu göstermektedir. SAP, grade 3 ve 4 reflü hastalarında rekürren İYE'leri önlemede faydalıdır, ancak yine de böbrek hasarını önlemede yararı kanıtlanmamıştır. Tuvalet eğitimi almış çocuklar ve AÜSD'li çocuklar SAP' tan çok daha fazla yarar sağlar. Bu alanda yapılmış en büyük randomize kontrollü çalışma olan RIVUR çalışması, profilaksinin, antimikrobiyal direnç gelişmesi riskine rağmen, tekrarlayan İYE riskini %50 oranında azalttığını, ancak renal skar ve buna sekonder gelişen komplikasyonları

(hipertansiyon ve böbrek yetmezliği) azaltmadığını göstermiştir. Normal AÜS fonksiyonuna sahip grade 3 veya 4 VUR' lu hastalarda profilaksinin yararı gösterilememiştir. Bu verilere dayanarak profilaksiden fayda sağlayacak yüksek risk grubu (sünnetsiz erkekler; mesane barsak disfonksiyonu (BBD) olanlar ve yüksek dereceli reflüsü olanlar) tanımlanmıştır ve bu hastalarda selektif profilaksi önerilir. Ancak profilaksiye ihtiyacı olmayan hastaları seçmek zor ve riskli olabilir. Bu sebeple çoğu durumda SAP kullanmak güvenli bir yaklaşım olacaktır. Karar verme aşamasında, genç yaş, yüksek dereceli VUR, tuvalet eğitimi, AÜSD, cinsiyet ve sünnet durumu gibi İYE için risk faktörü olarak tanımlanmış durumlar göz önüne alınmalıdır. Literatür, reflü hastalarında profilaksinin süresi hakkında güvenilir bir bilgi vermese de, pratik bir yaklaşım antibiyotikleri çocuklar tuvalet eğitimini tamamlayana kadar kullanmak ve AÜSD olmadığından emin olmak olacaktır. AÜSD ve reflünün birlikte görüldüğü olgularda sürekli antibiyotik profilaksisi zorunludur. Profilaksi kesildikten sonra İYE' nin aktif gözetimi gereklidir.

3.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi yöntemleri üreter reimplantasyonu ve bulking ajanlarının endoskopik enjeksiyonu olarak iki başlık altında incelenebilir.

3.2.1. Subüreterik madde enjeksiyonları:

Biyolojik olarak parçalanabilen dolgu maddelerinin çıkışı ile endoskopik subüreterik enjeksiyonlar, VUR tedavisinde profilaksi ve açık cerrahi müdahaleye alternatif bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntemde sistoskop kullanılarak, üreterin intramural kısmında submukozal alana hacim artırıcı bir madde enjekte edilir. Enjekte edilen ajan üreter ağzını ve distal üreteri yükseltir, böylece orifis açıklığı azalır. Bu, antegrad idrar akışına izin verirken üretere geri akışı önleyen daha dar bir lumen oluşmasına neden olur. Son yirmi yılda, politetrafloroetilen (PTFE veya Teflon), kollajen, otolog yağ, polidimetilsiloksan, silikon, kondrositler, dekstranomer/ hyaluronik asit çözeltisi ve daha yakın zamanda poliakrilat-

polialkolkopolimerhidrojel de dahil olmak üzere çeşitli hacim artırıcı ajanlar kullanılmaktadır. En iyi sonuçlar PTFE ile elde edilmiş olmasına rağmen, partiküllerin migrasyonu ile ilgili kaygılar nedeniyle PTFE' nin çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. Biyouyumlu olmalarına rağmen, kolajen ve kondrositler gibi bileşiklerle iyi sonuçlar elde edilememiştir. İlk klinik deneyler, endoskopik enjeksiyon yöntemlerinin reflü tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Ancak uzun takip süresi içeren çalışmalar, ilk iki yılda %20' ye kadar ulaşabilen yüksek bir nüks oranı olduğunu göstermiştir. Bir meta- analizde 5.527 hasta ve 8.101 renal ünitenin verileri incelenmiş, grade 1 ve 2 reflü için tek enjeksiyon sonrası reflü rezolüsyon oranı %78.5, grade 3 için %72, grade 4 için %63 ve grade 5 için %51 olarak saptanmıştır. İlk enjeksiyon başarısız olursa, ikinci tedavi %68 ve üçüncü tedavi %34 başarı oranına sahiptir. Bir veya daha fazla enjeksiyonla toplam başarı oranı %85' tir. Başarı oranı, duplike (%50) sistemlerde ve nöropatik (%62) mesanelerde anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Reflü endoskopik olarak düzeltildikten sonra takiplerde üreterovezikal bileşkede (UVJ) obstrüksiyon gelişebilir. Yüksek dereceli reflü ve dilate üreterleri olan hastalar geç dönem obstrüksiyon riski altındadır. Bulking ajanı olarak PTFE kullanıldığında daha sık gözlemlenmektedir.

3.2.2. Açık cerrahi teknikleri:

Reflünün cerrahi olarak düzeltilmesi için çeşitli intra ve ektravezikal teknikler tarif edilmiştir. Farklı tekniklerin birbiri ile kıyaslandığında çeşitli avantajları ve komplikasyonları olmasına rağmen, hepsinin temelinde üreterin submukozal gömülmesi yoluyla intramural kısmının uzatılması prensibi ortaktır. Tüm tekniklerin düşük komplikasyon oranı ve mükemmele yakın başarı oranları (%92- 98) ile güvenli olduğu gösterilmiştir. En popüler ve güvenilir açık teknik, Cohen tarafından tanımlanan çapraz trigonal reimplantasyondur. Bu tekniğin en büyük dezavantajı, çocuk büyüdüğünde gerekirse üretere endoskopik erişimin zorluğudur. Diğer tanımlanmış teknikler, suprahialal reimplantasyon (Politano-Leadbetter) ve infrahiatal reimplantasyondur (Glenn-Anderson tekniği). Ektravezikal bir yaklaşım (Lich-Gregoir) planlanıyorsa, mesane mukozasını ve üreter orifislerinin pozisyon ve k

öncesi sistoskopi yapılmalıdır. Bilateral reflüde intravezikal anti-reflü cerrahileri ön plana çıkmaktadır, çünkü eşzamanlı bilateral ektravezikal reflü onarımı, ameliyat sonrası geçici idrar retansiyonu riskini artırır. Genel olarak, tüm açık cerrahi teknikler yüksek ve benzer başarı oranları sunar.

3.2.3. Laparoskopik ve robot yardımcı cerrahi:

Laparoskopik ve robot yardımcı tekniklerin uygulanabilirliğini gösteren önemli sayıda transperitoneal, ektravezikal ve pnömovezikoskopik intravezikal üreteroneosistostomi vaka serileri mevcuttur. Robotla çeşitli anti-reflü ameliyatları yapılmıştır ve en sık kullanılan ektravezikal yaklaşımdır. Literatürde robotik yöntemlerin başarı oranları geniş çeşitlilik içerir. Sonuç olarak açık teknikler ile kıyaslandığında daha aşağıda kalmaktadır. Robot yardımcı teknikler ile ameliyat süreleri, maliyetleri ve sekonder girişim ihtiyacı doğuran komplikasyon oranları daha yüksektir. Ancak ameliyat sonrası ağrı ve hastanede yatış süresi açık cerrahiye göre daha azdır. Ayrıca, laparoskopik veya robot yardımcı teknikler, endoskopik girişimden daha invazivdir ve açık cerrahiye kıyasla avantajları hala tartışılmaktadır. Bu nedenle günümüzde laparoskopik yaklaşım rutin bir işlem olarak önerilmemektedir. Deneyimli merkezlerde hastalara alternatif olarak sunulabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 28/12/2021 tarihli 1967 numaralı onayı sonrasında başlandı. Kliniğimizde 2010- 2021 yılları arasında dekstranomer- hyalüronik asit ile enjeksiyon yapılan 354 hastanın kayıtları incelendi. Üriner sistem dışı anomalisi olan, 18 yaşından büyük, nörojen mesane tanılı hastalar ve verilerinde eksiklik saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 217 hastanın verileri 314 renal ünite olarak değerlendirildi. VUR tanısı tüm hastalarda işeme sistoüretrografisi ile Uluslararası VUR Çalışma Grubu' nun oluşturduğu sınıflandırma sistemi kullanılarak konuldu. İYE varlığına idrar kültürü sonuçlarına bakılarak karar verildi. Preoperatif değerlendirmede anatomik bozukluklar açısından üriner ultrasonografi, lateralite ve reflü derecelendirilmesi için VCUG, diferansiyel fonksiyon ve skar tayini için DMSA veya MAG-3 (merkaptasetiltriglisin) böbrek sintigrafisi ve mesane fonksiyonlarının değerlendirilmesi için videoürodinami sonuçları baz alındı. Barsak fonksiyonları ve alt üriner sistem semptomları anamnez kayıtlarından işeme bozuklukları semptom skoru (İBSS) ve bristol dışkı skoru kullanılarak değerlendirildi. İBSS' de dokuz puan ve üstü işeme disfonksiyonu olarak, bristol skalasında ise 1 ve 2. gruba girenler barsak disfonksiyonu olarak kabul edildi. BBD tespit edilen olgular olgu bazında değerlendirildi. Buna göre mesane ve/ veya barsak dinamiklerini düzenleyici tedaviler uygulandı. Bu yaklaşıma karşın reflüsü sebat eden hastalara subüreterik enjeksiyon tedavisi bir seçenek olarak sunulmuştur. Semptomatik olan ve yüksek dereceli reflüsü olan (IV- V) olgularda mutlaka koruyucu antibiyoterapi uygulandı. Düşük dereceli reflüsü olan ve asemptomatik hastalar için antibiyotik profilaksisi, avantaj ve dezavantajlarıyla aile ile tartışılarak uygulandı.

Persistan reflü varlığı, profilaksi altında İYE gelişmesi, separe fonksiyonlarda gerileme, yeni skar oluşumu ve ebeveyn tercihi minimal invaziv girişim için endikasyon olarak kabul edildi. Cerrahi girişim sonrası kontrol görüntülemelerde reflü görülmemesi tek başarı kriteri olarak kabul edildi. Bütün enjeksiyonlar hasta genel anestezi altında ve litotomi pozisyonunda iken yapıldı. Her hastaya hemen işlem öncesinde profilaktik antibiyotik uygulandı. Enjeksiyonlar 8/11F pediyatrik rijit

sistoskop aracılığıyla gerçekleştirildi. Klasik STING yöntemi ile subüreterik alana dolgu maddesi enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında üreter orifisinde hilal görünümüne ulaşılmaya çalışıldı.

Her hasta ayrı bir birey olarak kendisine ve ailesine ilişkin tüm faktörlerin göz önünde tutulduğu çok yönlü bir analize tabi tutuldu. Tüm hastalarda işlem sonrası değerlendirme üçüncü ayda yapılan VCUG ile gerçekleştirildi. Persistan reflü saptanan hastalara profilaksi devamı, tekrar enjeksiyon ve reimplantasyon seçenekleri sunuldu. Tekrar enjeksiyon yapılan hastaların kontrol VCUG değerlendirmesi yine işlemi takiben üç ve altıncı aylar arasında gerçekleştirildi. Reflü rezolüsyonu saptanan olgularda antibiyotik profilaksisi kesildi.

Sürekli değişkenlerin kıyaslanması için t- test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Ki-kare veya Fisher's exact test kullanıldı. Preoperatif bulguların operasyon başarısına etkisini ortaya koymak için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Analizler için IBM- SPSS 20.0 programı kullanıldı.

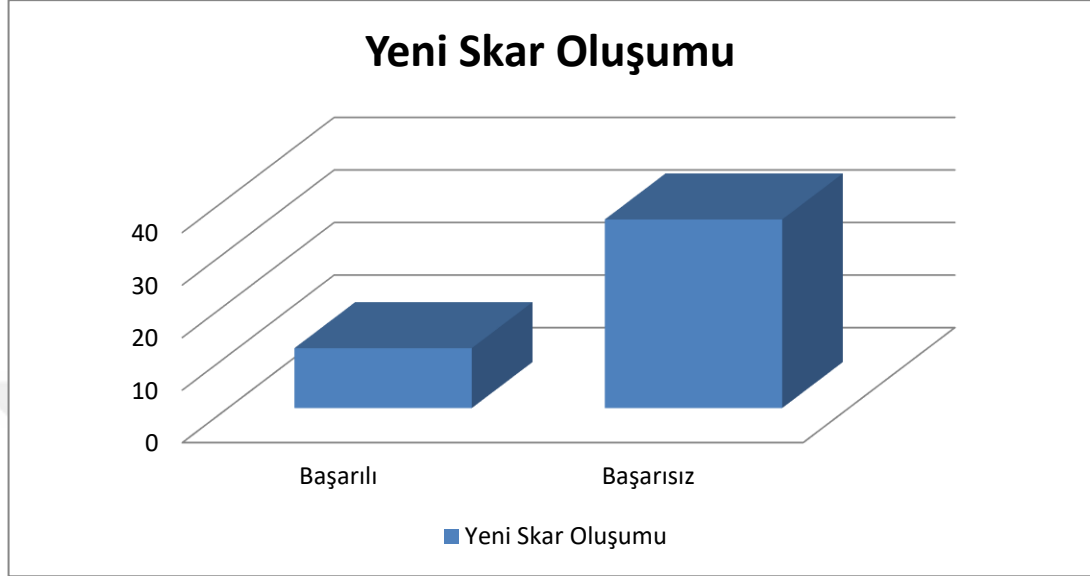
4. BULGULAR

Dahil etme ve hariç tutma kriterlerinin uygulanmasından sonra çalışmamıza 72 erkek, 145 kız çocuğu olmak üzere toplam 217 hasta 314 renal ünite olarak dahil edildi. Ortalama takip süresi 62 ay (11- 122 ay) olarak hesaplandı. Bu grupların demografik verileri ile ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar tetkikleri ile görüntüleme sonuçları Tablo 2' de gösterilmektedir.

Tablo 2. Subüreterik enjeksiyon sonrası değişkenlerin çok yönlü analizi

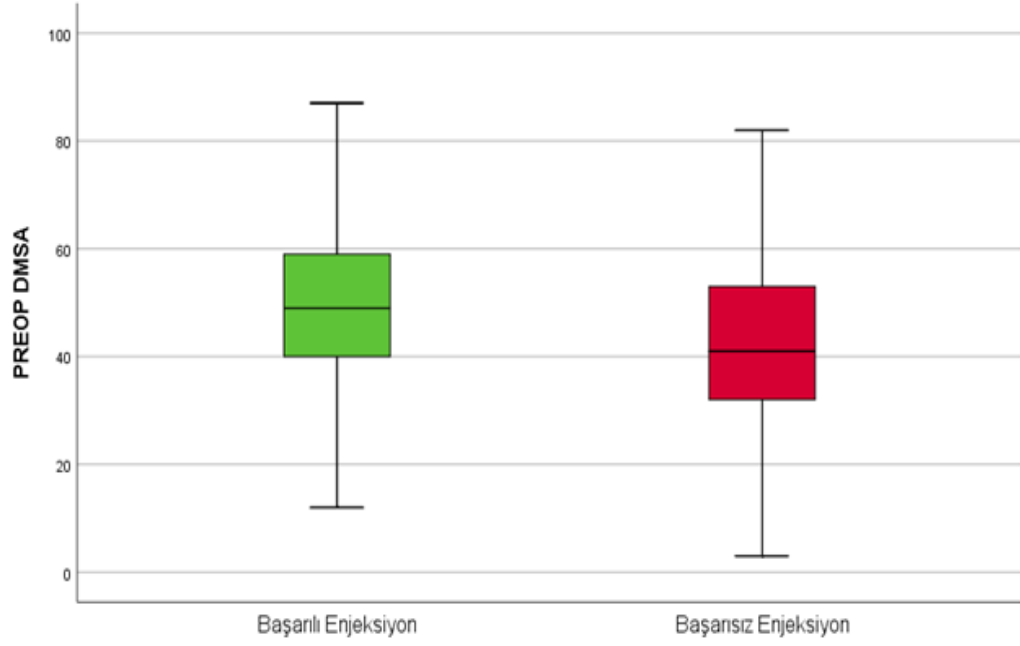
Değişkenler	Başarılı (n=158)	Başarısız (n=156)	Total (n=314)	p değeri
Yaş (yıl), median (IQR)	6 (3,9-8,5)	5,9 (3,4-8,6)	6 (3,6-8,5)	0,305
Cinsiyet, n(%)				0,405
Erkek	50 (31,6)	57 (36,5)	107 (34,1)	
Kadın	108 (68,4)	99 (63,5)	207 (65,9)	
VUR grade, median (IQR)	3 (2-3)	3 (3-4)	3 (2-4)	<0,001
Taraf, n(%)				0,737
Sağ	80 (50,6)	76 (48,7)	156 (49,7)	
Sol	78 (50,6)	80 (51,3)	158 (50,3)	
Urgency, n (%)	89 (56,3)	103 (66)	192 (61,1)	0,083
İnkontinans, n(%)	80 (50,6)	85 (54,5)	165 (52,5)	0,500
İşeme disfonksiyonu, n (%)	83 (52,5)	94 (60,3)	177 (56,4)	0,174
Barsak disfonksiyonu, n(%)	71 (44,9)	93 (59,6)	164 (52,2)	0,01
Ateşli İYE öyküsü, n (%)	95 (60,1)	122 (78,2)	217 (69,1)	0,001
Enjeksiyon öncesi skar varlığı, n (%)	83 (52,5)	109 (69,9)	192 (61,1)	0,002
Yeni skar oluşumu, n (%)	18 (11,4)	56 (35,9)	74 (23,6)	<0,001
Enjeksiyon öncesi renal fonksiyon, median (IQR)	49 (40-59)	41 (32-53)	45 (35-58)	<0,001
Enjeksiyon sonrası renal fonksiyon, median (IQR)	49 (39-61)	38,5 (28,7-53,2)	44 (32-58)	<0,001

Median yaşı 6, çeyreklerarası mesafe 3.6- 8.5 olarak hesaplandı. Hastaların 97' sinde bilateral, 61 sol ve 59 sağ olmak üzere 120 unilateral VUR mevcuttu. Enjeksiyon yapılan 314 renal ünitenin 156'sı sağ taraf ve 158'i sol tarafta olarak bulundu.



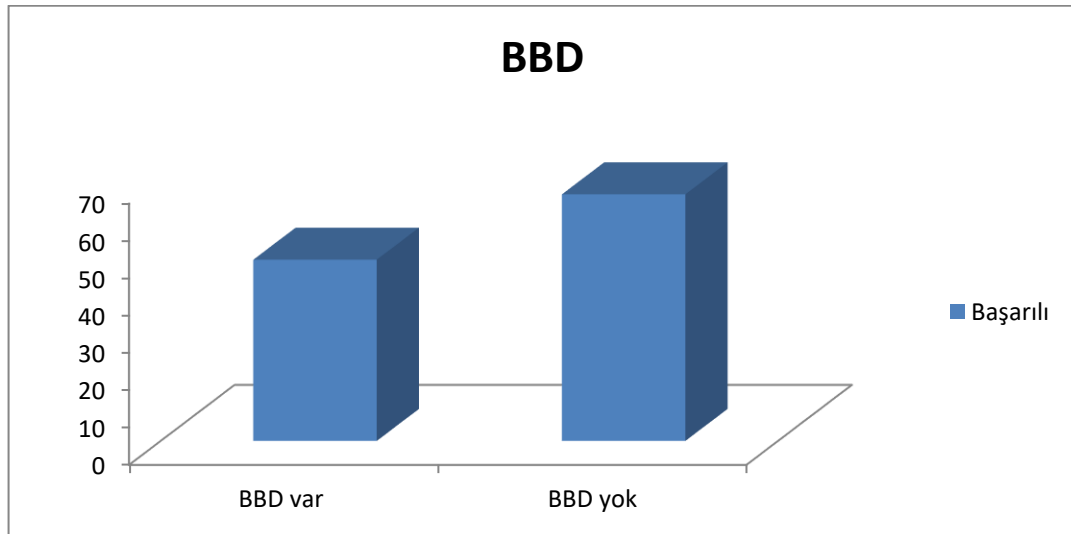
Şekil 1- Yeni skar oluşumu ve enjeksiyon başarıları sonuçları

Enjeksiyon başarı durumuna göre parametrelerin analizini yapmak için Mann-Whitney-U ve Ki-kare testleri yapıldı. Başarı durumuna etki eden faktörler VUR derecesi, konkomitan barsak disfonksiyonu varlığı, geçirilmiş ateşli İYE öyküsü, girişim öncesi değerlendirmelerde skar görülmüş olması, yeni skar oluşumu, preoperatif ve postoperatif renal fonksiyonlarda azalma olması olarak bulundu ($<0,001$) (Tablo 3).



Şekil 2- Preoperatif böbrek sintigrafisi sonuçları

Yaş, cinsiyet, reflünün olduğu taraf ve işeme disfonksiyonu varlığı gibi parametrelerin başarı durumuna etki etmediği görüldü. Ardından bağımsız prediktörlerin belirlenebilmesi için regresyon analizi yapıldı. Enjeksiyon sonrası başarı üzerine etkisi olan bağımsız prediktörler VUR'un derecesi ve yeni skar oluşumu olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3).



Şekil 3- BBD saptanmasına göre enjeksiyon başarısı

Tablo 3. Subüreterik enjeksiyon başarısı üzerine etki eden faktörlerin incelenmesi

Değişkenler	Odds Ratio	%95 CI	P değeri
VUR grade	1,86	1,44 – 2,40	<0,001
Barsak disfonksiyonu	0,79	0,46 – 1,35	0,401
Ateşli İYE öyküsü	0,57	0,31 – 1,05	0,073
Preop skar varlığı	0,82	0,47 – 1,43	0,489
Yeni skar oluşumu	0,26	0,13 – 0,51	<0,001
Preoperatif renal fonksiyon	0,99	0,97 – 1,00	0,282

Bunlara ek olarak, işeme ve barsak disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar ayrı 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı (Tablo 4). BBD olanlarda ateşli İYE öyküsü ($p<0,001$), skar varlığı ($p=0,003$) ve yeni skar oluşumunun ($p=0,033$) anlamlı derecede daha sık görüldüğü sonucuna ulaşıldı. BBD varlığında subüreterik enjeksiyon başarısının ($p=0,039$) anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 3).

Tablo 4. BBD varlığına göre parametrelerin analizi, 3 yaş ve üzeri hastalar

Değişkenler	Var (n=198)	Yok (n=50)	Total (n=248)	p değeri
Cinsiyet, n(%)				
Erkek	53 (26,8)	6 (12)	59 (23,8)	0,039
Kadın	145 (73,2)	44 (88)	189 (76,2)	
VUR grade, median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,901
Taraf, n(%)				
Sağ	97 (49)	24 (48)	121 (48,8)	1
Sol	101 (51)	26 (52)	127 (51,2)	
Ateşli İYE öyküsü, n (%)	154(77,8)	22(44)	176(71)	<0,001
Enjeksiyon öncesi skar varlığı, n (%)	134 (67,7)	22 (44)	156 (62,9)	0,003
Yeni skar oluşumu, n (%)	49(24,7)	5(10)	54(21,8)	0,033
Başarı, n(%)	96(48,5)	33(66)	129(52)	0,039
Preoperatif renal fonksiyon, median (IQR)	45 (34-58)	47,5 (39,5-53)	46 (36-57)	0,987
Postoperatif renal fonksiyon, median (IQR)	43 (32-59)	46,5 (38-53)	44 (32-58)	0,953

5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu ile hastaneye başvuran çocukların %29-50'sinde VUR saptanmaktadır (13). Ayrıca KBY gelişen çocukların %26'sında bu durum VUR' a bağlı ortaya çıkmaktadır (14). Düşük dereceli VUR' da spontan rezolüsyon oranı yüksektir. Grade 1 ve grade 2 VUR için spontan rezolüsyon hastaların sırasıyla %87,5 ve %77,6' sında görülür. Ancak grade 4 ve 5 VUR için bu oran yalnızca %9'dur (15,16). Günümüzde hala VUR'un optimal tedavisi için ortak bir görüş oluşmamıştır. 2001 yılında dekstranomer ve hyalüronik asit içeren preparatların FDA onayı alması sonrası tüm dünyada ve bizim merkezimizde pediatrik yaş grubu VUR hastalarına artan oranda enjeksiyon tedavileri uygulanmaktadır. Subüreteral enjeksiyon tedavilerinde amaç subüreterik alana hacim oluşturan bir dolgu maddesi enjekte ederek üreter orifisinde bir anti-reflü mekanizma oluşturmaktır. Son yıllarda hidrodistansiyon enjeksiyon tekniği (HIT) ve benzer şekilde iki noktaya enjeksiyon yapılan (double HIT) gibi farklı enjeksiyon teknikleri tanımlanmıştır. Bizim merkezimizde uygulanma şekli klasik STING yöntemidir (17). Yapılan çalışmalarda bu iki tekniğin birbirine üstünlüğü hala kanıtlanmamıştır (18,19).

VUR'da enjeksiyon tedavileri ile alakalı tartışılan başka bir konu enjeksiyon materyalini oluşturan dekstranomer ve hyalüronik asit partiküllerinin biyolojik olarak çözünür olması sebebiyle hacimde azalma oluşması ve bu durumun da uzun dönem sonuçları etkilemesidir. Kliniğimizde de dolgu materyali olarak kullanılan bu madde ile yapılan bir hayvan çalışmasında madde enjeksiyonunu takiben üç ay içerisinde hyalüronatın kaybolduğu ancak dekstranomer partikülleri arasında kollajen ve fibroblast hücrelerinin gelerek sabit bir yapı oluşturdıkları ve bundan dolayı uzak dokulara migrasyon oluşmadığı gösterilmiştir (20). Yapılan çalışmalarda dekstranomer ile yapılan enjeksiyonların başarısı %46 ile %87 arasında geniş bir aralıktadır (21- 24). Elder ve arkadaşlarının bir meta-analizinde 1 enjeksiyon sonrası tedavi başarısı hasta bazında %67 ve renal ünite olarak %76'dır (25). Routh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada işlem sonrası üçüncü ayda başarı oranlarını renal ünite bazında %77 olarak açıklamışlardır (26). Ancak bütün bu çalışmalarda yazarlar takip sürelerinin kısalığından dolayı gerçek başarı oranlarının daha düşük

olabileceğinin de altını çizmektedirler. Bizim serimizde ilk enjeksiyon sonrasında başarı kriteri tam rezolüsyon olarak alındığında renal ünite bazında literatür ile uyumlu olarak %50.3'tü. Tek enjeksiyon sonrasında postoperatif 3.- 6. ay arası çekilen VCUG'larda tam rezolüsyon oranı sırasıyla grade 1 reflüsü olan üreterlerde %83, grade 2'lerde %69, grade 3'lerde %48, grade 4'te %36 ve grade 5 olanlarda %26 olarak saptandı. Hunziker ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada grade 5 reflünün tedavisinde bir enjeksiyon sonrasında tam rezolüsyon oranını %52 olarak belirtmişlerdir (27).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi çeşitli çalışmalarla VUR'da enjeksiyon tedavisinin başarısını öngörecektir faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Yaptığımız univariate analizde VUR derecesi, barsak disfonksiyonu varlığı, ateşli iye öyküsü, renal skar, ardışık incelemelerde yeni skar oluşumu ve preoperatif separe renal fonksiyon değerlerinin enjeksiyon tedavisinde prediktör faktörlerden olduğunu saptadık. Regresyon testleri ile de VUR derecesi ve literatürde yer almayan yeni skar oluşumunun bağımsız prediktör faktörler olduğunu gösterdik. Literatürde de VUR derecesi, renal skar, yaş, cinsiyet, anatomik bozukluklar, enjeksiyon tekniği, enjekte edilen volüm, cerrahi tecrübe, tümsek morfolojisi ve disfonksiyonel işeme gibi faktörler enjeksiyon tedavi başarısında etkili olarak bulunmuşlardır (17,18,24,26,28-30).

Routh ve arkadaşları tarafından yayınlanan derlemede de bahsedildiği gibi literatürde pediatrik VUR hastalarında enjeksiyon tedavileri üzerine yapılan çalışmalarda başarı tanımı çeşitlilik göstermektedir. Kimi çalışmalarda postoperatif VCUG'da grade 1 reflü başarılı kabul edilirken, kimilerinde de reflünün tamamen ortadan kalkması başarılı olarak değerlendirilmektedir (26,29). Başarı açısından net ve kıyaslanabilir sonuçlara ulaşmak amacıyla bizim çalışmamızda da başarı kriteri postoperatif 3- 6. ayda çekilen VCUG'da reflü olmaması idi.

Mesane disfonksiyonu olan hastalar eş zamanlı barsak disfonksiyonu görülmesi açısından normal popülasyona göre daha yüksek risk taşımaktadır. Bu artmış riskin altında yatan anatomik ve fonksiyonel ilişki literatürde de kabul görmüştür (31). BBD çocuklarda, özellikle tuvalet eğitimi tamamlamış çocuklarda rekürren İYE için önemli bir risk faktörüdür (32). Yapılan bir meta-analizde primer

VUR tanılı hastalarda BBD varlığının VUR rezolüsyonunu geciktirdiği gösterilmiştir (33). Primer VUR gibi İYE açısından risk faktörü taşıyan çocuklarda BBD varlığı, bu hastalarda profilaksi altında İYE gelişme riskini daha da artırmaktadır (32). Yapılan çalışmalar BBD varlığının İYE rekürrensine predispozan bir faktör olduğu ve aynı zamanda renal skar oluşma riskini de artırdığını desteklemektedir (32,34). Biz de çalışmamızda BBD olan ve olmayan hastalarımızı karşılaştırdığımızda kız çocuklarında, ateşli İYE geçirenlerde, renal skarı olan ve yeni skar gelişen hastalarda BBD' yi anlamlı düzeyde daha fazla saptadık. Ayrıca BBD olan hastalarda enjeksiyon başarısının daha düşük olduğunu gördük.

Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmiş olması en başta gelen kısıtlılığdır. Tüm vakaların takip ve tedavilerinin tek merkezde ve eğitim eğrilerini tamamlamış iki öğretim görevlisi gözetiminde gerçekleştirilmiş olması çalışmamızın güçlü yönlerindendir. Prediktör faktörlerin bilinmesi yapılacak işlemlerin öncesinde hastalara daha doğru bilgiler sunmayı ve tedavi seçiminde daha erken ve doğru kararlar verilmesini sağlayacaktır. Enjeksiyon tedavisi öncesi konservatif yaklaşımımız esnasında yeni skar gelişen olguların tedavi başarısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla bu bulgu literatürde prediktör bir faktör olarak yer almamaktadır. VUR'da uyguladığımız enjeksiyon tedavisinin başarısının daha iyi öngörülebilmesi için gelecekte geniş çaplı prospektif çalışmaların planlanmasına ihtiyaç duymaktayız.

6. SONUÇ

VUR'da yaygın olarak kullanılan enjeksiyon tedavileri artan deneyim ve başarı oranlarına rağmen hala ideal bir tedavi yöntemi değildir. Tedavi başarısına en çok etki eden prediktör faktörler ile ilgili ortak bir görüş hala oluşmamıştır. Çalışmamızda BBD varlığının, ateşli İYE geçirme öyküsünün, renal skar varlığının ve sintigrafide separe fonksiyon düşüklüğünün tedavi başarısı üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu gördük. Ayrıca VUR derecesi ve takip eden sintigrafilerde yeni skar gelişmesinin başarı üzerinde bağımsız prediktörler olduğunu saptadık. VUR tedavisinde endoskopik yaklaşım hasta bazında risk değerlendirmesi yapılarak alınması gereken bir karardır. Bu alanda daha çok tecrübe ve daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Roupakias S, Sinopidis X, Karatza A, Varvarigou A. Predictive risk factors in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring management. *Clin Pediatr* 2014; 53: 1119–33.
2. Kim SW, Lee YS, Han SW. Endoscopic injection therapy. *InvestigClinUrol* 2017; 58: 38–45.
3. Matouschek E. Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection. *Der UrologeAusg A* 1981; 20: 263–4.
4. O'Donnell b, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *BrMed J (ClinResEd)* 1984; 289: 7–9.
5. Läckgren G, Kirsch AJ. *SurgeryIllustrated – Surgical Atlas* Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *BJU Int* 2010; 105: 1332–47.
6. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesicoureteric reflux: A new algorithm based parental preference. *BJU Int* 2003; 92: 285–8.
7. Lightfoot M, Bilgutay AN, Tollin N, et al. Long-Term clinical outcomes and parental satisfaction after Dextranomer/Hyaluronicacid (Dx/ HA) injection for primary vesicoureteral reflux. *Front Pediatr* 2019; 7: 392.
8. Lee EK, Gatti JM, Demaro RT, Murphy JP. Long-term follow-up of dextranomer/hyaluronicacid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup. *J Urol* 2009; 181: 1869–74.
9. Chertin B, Natsheh A, Fadeev D, Shenfeld OZ, Farkas A. Unilateral vesicoureteral reflux warranting routine bilateral endoscopic correction. *J Urol* 2008; 180: 1601–3.
10. Akin Y, Gulmez H, Güntekin E, Baykara M, Yucel S. Retrospective study of endoscopic treatment in children with primary vesicoureteral reflux and multivariate analysis of factors for failure. *Scand J Urol* 2014; 48: 565–70.
11. Serrano-Durbá A, Serrano AJ, Magdalena JR, et al. The use of neural network for predicting the result of endoscopic treatment for vesicoureteric reflux. *BJU Int* 2004; 94: 120–2.
12. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee, *Pediatrics*, 1981. 67: 392.

13. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981;125(3):277-83.
14. Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, Dacco V, Testa S, Avolio L, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project. *J Pediatr* 2004;144(5):677-81.
15. Sjöström S, Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004;172(2):694-8; discussion 9.
16. Zerati Filho M, Calado AA, Barroso U Jr, Amaro JL. Spontaneous resolution rates of vesicoureteral reflux in Brazilian children: a 30-year experience. *Int Braz J Urol*. 2007 Mar-Apr;33(2):204-12; discussion 213-5.
17. Dalkılıç A, Bayar G, Demirkan H, Horasanlı K. The learning curve of sting method for endoscopic injection treatment of vesicoureteral reflux. *Int Braz J Urol*. 2018 Nov-Dec;44(6):1200-1206. Doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0465. PMID: 30325598; PMCID: PMC6442187.
18. Routh JC, Reinberg Y, Ashley RA, Inman BA, Wolpert JJ, Vandersteen DR, et al. Multivariate comparison of the efficacy of intraureteral versus subtrigonal techniques of dextranomer/hyaluronic acid injection. *J Urol* 2007;178(4 Pt 2):1702-5; discussion 5-6.
19. Watters ST, Sung J, Skoog SJ. Endoscopic treatment for vesicoureteral reflux: how important is technique? *J Pediatr Urol*. 2013 Dec;9(6 Pt B):1192-7.
20. Stenberg AM, Sundin A, Larsson BS, Lackgren G, Stenberg A. Lack of distant migration after injection of a 125 iodine labeled dextranomer based implant into the rabbit bladder. *J Urol* 1997;158:1937-1941.
21. Capozza N, Lais A, Nappo S, Caione P. The role of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a 17-year experience. *J Urol* 2004;172(4 Pt 2):1626-8; discussion 9.
22. Chung PH, Lan LC, Wong KK, Tam PK. Deflux injection for the treatment of vesicoureteric reflux in children—a single centre's experience. *Asian J Surg* 2009;32(3):163-6.
23. Puri P, Kutasy B, Colhoun E, Hunziker M. Single center experience with endoscopic subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in 1,551 children with intermediate and high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2012;188(4 Suppl):1485-9.
24. Dave S, Lorenzo AJ, Khoury AE, Braga LH, Skeldon SJ, Suoub M, et al. Learning from the learning curve: factors associated with successful endoscopic correction of vesicoureteral

- reflux using dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 2008;180(4 Suppl):1594-9; discussion 9-600.
25. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006;175(2):716-22.
 26. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics* 2010;125(5):1010-9.
 27. Dawrant MJ, Mohanan N, Puri P. Endoscopic treatment for high grade vesicoureteral reflux in infants. *J Urol* 2006;176(4 Pt 2):1847-50.
 28. Lorenzo AJ, Salle JLP, Barroso U, Cook A, Grober E, Wallis MC, et al. What are the Most Powerful Determinants of Endoscopic Vesicoureteral Reflux Correction? Multivariate Analysis of a Single Institution Experience During 6 Years. *The Journal of Urology* 2006;176(4):1851-5.
 29. Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteral injection of Deflux for correction of reflux: analysis of factors predicting success. *Urology* 2005;65(3):564-7.
 30. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2413-6.
 31. Meena J, Mathew G, Hari P, Sinha A and Bagga A (2020) Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Toilet-Trained Children With Urinary Tract Infection and/or Primary Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 8:84. Doi:10.3389/fped.2020.00084
 32. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo S, Mathews R, et al. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*. (2016) 137:e20152982. Doi: 10.1542/peds.2015-2982
 33. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. (2010) 184:1134–44. Doi: 10.1016/j.juro.2010.05.065
 34. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*. (2015) 136:e13–21. Doi: 10.1542/peds.2015-0409