



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEK TARAFLI VEZİKOÜRETERAL REFLÜ OLAN
ÇOCUKLARIN SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DENİZ CAN ALIŞ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İBRAHİM ADALETLİ

İSTANBUL – 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Asım Gündüz Öğüt olmak üzere, değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin tüm aşamalarında desteğini hiç eksik etmeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, daha iyisi için beni motive eden, tez danışmanım Prof.Dr.İbrahim Adaletli'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde değerli vaktini ayırıp deneyimlerini ve bilgisini benimle paylaşan Uzm. Dr. Ayşe Kalyoncu Uçar'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma ve hemşirelerimize, bölümümüzde görev yapan tüm personele teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca ve eğitimimin her aşamasında bana destek olan aileme, sevgili eşim Ceren'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

DR. DENİZ CAN ALIŞ

İSTANBUL - 2017

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| ÖNSÖZ | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| TABLolar LİSTESİ | v |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | vi |
| KISALTMALAR | vii |
| ÖZET | ix |
| ABSTRACT..... | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ | 4 |
| 2.1.1. Böbrek Ve Pelvikalisyel Sistem Anatomisi..... | 4 |
| 2.1.2. Üreter Ve Mesanenin Anatomisi | 6 |
| 2.2. VUR | 8 |
| 2.2.1. VUR hakkında genel bilgiler | 8 |
| 2.2.2. Vur Hastalarında Doğal Seyir..... | 12 |
| 2.2.3. Vur Tanı Algoritması..... | 15 |
| 2.2.3.1. Febril İYE ile başvuran çocuklarda vur tanısı..... | 17 |
| 2.2.3.2. Asemptomatik çocuklarda VUR taraması..... | 18 |
| 2.2.3.3. Prenatal dönemde hidronefrozu olan çocuklarda VUR taraması | 19 |
| 2.2.4. VUR Tedavi Algoritması..... | 19 |
| 2.2.4.1. Konservatif tedavi | 19 |
| 2.2.4.2. Cerrahi Tedavi | 21 |
| 2.3. Elastografi | 23 |
| 2.3.1. Elastografi fiziği | 23 |

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| 2.3.2. Elastografi Teknikleri | 25 |
| 3. YÖNTEM VE GEREÇ | 27 |
| 4. BULGULAR | 30 |
| 5. TARTIŞMA..... | 33 |
| 6. SONUÇ | 40 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 41 |



TABLÖLAR LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Primer ve sekonder VUR nedenleri..... | 12 |
|---|----|



ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Longitudinal planda böbreğin anatomisi | 4 |
| Şekil 2. VUR hastalarında evreleme | 10 |
| Şekil 3. Koronal intravenöz kontrastlı BT inceleme..... | 14 |
| Şekil 4. Yapılan VSUG incelemede sağda derece II. solda ise kaliksiyel küntleşme izlenmesi nedeniyle derece III olarak raporlanan reflü | 15 |
| Şekil 5. Posterior Tc-99m DMSA incelemesinde sol alt lobda kronik reflüye ve idrar yolu enfeksiyonuna sekonder olarak gelişen skar dokusu izleniyor..... | 16 |
| Şekil 6. Stres (σ),strain (ϵ) ve elastik modülüslerin şematik gösterimi | 24 |
| Şekil 7. US elastografi tekniklerini özetleyen şematik resim | 26 |
| Şekil 8. VSUG incelemede sağ böbreğinde tek taraflı III. derece reflü olan ve DMSA incelemede sağ böbrek üst polünde skar dokusu saptanan hastanın SWE incelemesi | 32 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| 2D-SWE | : 2 boyutlu shear wave elastography |
| AİYE | : Alt idrar yolu enfeksiyonu |
| ARFI | : Acoustic radiation force impulse |
| AAP | : Amerikan pediatri akademisi |
| AUA | : Amerika üroloji derneği |
| ESPU | : Avrupa pediatrik üroloji birliği |
| ESPR | : Avrupa pediatrik radyoloji derneği |
| EAU | : Avrupa üroloji derneği |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| DMSA | : Dimerkaptosuksinik asit |
| İYE | : İdrar yolu enfeksiyonu |
| MR | : Manyetik rezonans |
| pSWE | : Nokta shear wave elastography |
| PNH | : Prenatal hidronefroz |
| ROI | : Region of interest |
| SWE | : Shear wave elastografi |
| US | : Ultrason |

- UPB** : Üreteropelvik bileşke
- UVB** : Üreterovezikal bileşke
- VUR** : Vezikoureteral reflü
- VSUG** : Voiding sistoüetrografi



ÖZET

Amaç: Vezikoüreteral reflü (VUR) en basit tanımıyla mesanedeki idrarın üreterlere ve pelvikalisiyel sisteme geri kaçışıdır. VUR hastalarında artmış idrar yolları enfeksiyonu ve akut piyelonefrit insidansı görülmektedir. VUR hastalarında görülen İYE'lerin en korkulan komplikasyonu böbrek fonksiyonlarında bozulma ve skar oluşumudur. VUR hastalarında dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi böbrek parankimindeki morfolojik değişimlerin tespitinde altın standart tanı yöntemidir. Biz bu çalışmada VUR hastalarında shear wave elastografinin (SWE) böbrek parankimindeki hasarı tespit etme becerisini göstermeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Prospektif olarak Ocak 2017- Mayıs 2017 tarihleri arasında yapılan çalışmamıza voiding sistoüretrografi (VSUG) incelemesi ile tek taraflı II. derece veya daha üstü VUR tespit edilen 49 hasta dahil edildi. Tüm hastaların böbreklerinde DMSA sintigrafisi ile parankimal skar dokusu olup olmadığı araştırıldı. Hastaların böbrekleri, hastaların klinik durumları, DMSA ve VSUG sonuçları hakkında bilgi sahibi olmayan 2 radyolog tarafından üst pol, orta kesim ve alt pol olarak 3 kısma ayrıldıktan sonra her bir bölgede renal kortekse üçer adet region of interest (ROI) yerleştirilerek m/s cinsinden shear wave velocity (SWV) değerleri hesaplandı. Hesaplanan değerler daha sonra hastaların DMSA sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $9,4 \pm 3,4$ (4-17 aralığında) olarak hesaplandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tek taraflı olarak, 15'inde II. derece (%30,6), 17'sinde III. derece (%34,7), 17'sinde IV. derece (%34,7) VUR mevcuttu. VUR' u olan ancak DMSA incelemede skar dokusu tespit edilmeyen 28 böbreğin ortalama SWV değerleri ($2,10 \pm 0,08$ m/s) ile VSUG incelemede VUR tespit edilmeyen ve DMSA incelemede skar gözlenmeyen kontralateral normal böbreklerin

ortalama SWV değerleri ($2,11 \pm 0,06$ m/s) arasında istatiksels olarak anlamlı fark bulunmadı ($P= 0,268$). Tek taraflı VUR olan ve DMSA incelemede böbreğinde skar dokusu tespit edilen 21 hastanın skar olan böbreklerinin ortalama SWV değerleri ($2,28 \pm 0,10$ m/s) ile VSUG incelemede VUR tespit edilmeyen ve DMSA incelemede skar gözlenmeyen kontralateral normal böbreklerin ortalama SWV değerleri ($2,09 \pm 0,05$ m/s) arasında istatiksels olarak belirgin anlamlı farklılık saptandı ($P < 0.001$).

Sonuç: Böbreğin kompleks ve heterojen anatomik ve fonksiyonel bir yapıya sahip olması SWE incelemesini zorlaştırmakta ve böbreği elastografik olarak değerlendiren çalışmalar arasında tutarsız sonuçlara yol açmaktadır. Bununla birlikte SWE'nin radyasyon içermemesi, ultrason (US) inceleme sırasında kullanılabilmesi, skar dokusu olan noktaları artmış elastisite değerlerini göstererek tespit edebilmesi ve kolay ulaşılabilir olması gibi avantajları nedeniyle VUR hastalarında parankim hasarını göstermede altın standart yöntem olan DMSA sintigrafisinin yerini alabilecek potansiyele sahip olmasa da, alternatif bir tamamlayıcı metot olarak umut vaat etmektedir.

ABSTRACT

Aim: Vesicoureteral reflux is simply defined as backflow of urine from bladder to urethra and pelvicalyceal system. Incidence of urinary tract infection (UTI) and acute pyelonephritis (APN) are increased in VUR patients. Renal parenchymal scar formation is the most significant complication of APN in VUR patients. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy is the gold standard method for diagnosis of parenchymal scar formation in these patients. Herein our aim was to evaluate ability of SWE to detect renal parenchymal scar formation in VUR patients.

Materials and methods: We prospectively evaluate 49 patients who had unilateral grade II or higher degree VUR diagnosed by voiding cystourethrography (VCUG). All patients underwent DMSA scintigraphy for evaluation of renal parenchymal scar. After DMSA scan, 2 radiologists who were blinded to clinical data, evaluated patients using SWE. Kidneys were divided into three parts as upper pole, middle region and lower pole by consensus of two radiologists and then 3 regions of interests (ROI's) were placed to each part. Shear wave velocity (SWV) values were calculated and recorded for each region. Afterwards SWV values were compared to DMSA results.

Finding: Mean age of the patients was 9.4 ± 3.4 (range 4-17 year). Unilateral grade II VUR was detected in 15 patients (%30,6), grade III VUR was detected in 17 patients (%34.7) and grade IV VUR was detected in 17 patients (%34.7) in kidneys. There was no significant difference between the mean SWV values of kidneys with VUR but without scar formation (2.10 ± 0.08 m/s) and contralateral normal kidney's SVW values (2.11 ± 0.06 m/s) ($P= 0.268$). However we detected significant difference

between the mean SWV value of the kidneys with VUR and scar formation (2.28 ± 0.10 m/s) and the mean SWV value of the contralateral normal kidneys (2.09 ± 0.05 m/s) ($P < 0.001$).

Results: Complex and heterogeneous internal anatomic and functional structure of the kidney complicates SWE examination and leads inconsistent results between studies that assess kidneys with SWE. However advantages of SWE including, radiation free nature of the examination, ability to be performed by conventional US device without using another device or transducer, and its ability to demonstrate scar tissues by showing increased elasticity values make SWE to be an alternative promising complementary method to DMSA scintigraphy in the diagnosis of renal parenchymal damage, although it does not have the potential to replace it in the near future.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vezikoüreteral reflü (VUR) mesanedeki idrarın üreterlere ve pelvikalisyel sisteme retrograd olarak kaçışıdır. VUR'lu hastalarda idrar yolları enfeksiyonu (İYE) riskinin ve alt idrar yolu enfeksiyonu (AİYE) varlığında, enfeksiyonun böbreklere taşınma riskinin arttığı bilinen bir durumdur. VUR ve İYE birlikteliği böbreklerde skar formasyonu oluşturabilmekte ve ilerleyen dönemlerde hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir.

VUR varlığının gösterilmesinde voiding sistoüretrografi (VSUG) altın standart tanı yöntemidir. VSUG incelemenin en önemli iki dezavantajı yüksek radyasyon maruziyeti ve kateterizasyon gerektirmesi nedeniyle invaziv bir işlem olmasıdır. Tüm bunların yanında her ne kadar VSUG VUR tanısında ve derecelendirilmesinde altın standart yöntem olsa da, VUR ve İYE birlikteliğinin en önemli komplikasyonu olan böbrekte skar oluşumunu göstermede yetersizdir [1,2,3].

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi böbrek morfolojisinin ve yapısının değerlendirilmesinde kullanılan altın standart yöntemdir. Özellikle çocuk yaş grubunda böbrekteki skar formasyonlarının ve akut piyelonefrite sekonder parankimal değişimlerin gösterilmesinde çok etkin bir yöntemdir. Yöntemin diğer sintigrafik metotlara üstünlüğünde DMSA'nın renal kortekste yer alan proksimal tubüllere sıkı bir şekilde bağlanıp uzun süre tutunabilmesi yatar. DMSA'nın VUR'lu hastalarda en önemli avantajları akut piyelonefrit ataklarını ve skar formasyonları yüksek sensitivite ve spesifite ile gösterebilmesi ve hastanın tedavi sonrası takibinde eski filmlerle kıyaslanmasına imkanvermesidir. Akut piyelonefrit hastalarında DMSA'da böbrekte genel olarak üçgen şekilli kortikal tutulum defektleri ve böbrekte şişme gözlenir. Akut piyelonefrit vakalarında renal parankimal skardan farklı olarak böbrek konturunda

bozulma gözlenmez. DMSA sintigrafisinde bir böbreğin fonksiyonunun %45 altında olması anormal olarak kabul edilir. Renal skarda ise kortikal azalmış DSMA tutulumları ve buna eşlik eden fokal veya generalize kontur bozulmaları mevcuttur. DMSA'da kontur bozulmalarının tespitinin yanı sıra böbreği 12 segmente ayırarak tutulan segment sayılarına göre hafif (1-2), orta (3-4) ve ağır (>5) şeklinde tutulumun derecesinin belirleyebilir. DMSA günümüzde VUR hastalarında böbrek fonksiyonlarının ve olası enfeksiyonların tanı ve tedavi takibinde altın standart yöntemdir [4,5,6,7].

Tüm bu avantajlarının yanında DMSA'nın VUR şüphesinde tek başına kullanılmasını kısıtlayan bazı dezavantajları literatürde gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda febril İYE ile başvuran ve yüksek dereceli VUR olan çocukların %33'ü DMSA tarafından tespit edilememiştir. Bir başka çalışmada akut VUR atağı sırasında III ve IV. derece reflüsü olan hastaların %30'unda DMSA normal olarak raporlanmıştır [8,9].

Her ne kadar DMSA'nın hastaya verdiği total doz VSUG'a göre daha az olsa da, böbreklerin rölatif olarak aldığı doz DMSA incelemede daha fazladır. Yöntemin diğer dezavantajları pahalı olması, VSUG'a göre daha az olsa da özellikle kız çocuklarında gonadlara verilen radyasyon dozu ve her merkezde yapılamaması olarak gösterilebilir [10,11].

VUR tanısında üriner ultrason (US) incelemesi güncel pratikte kullanımı kolay, ucuz ve radyasyon içermeyen bir yöntemdir. Ancak yapılan çalışmalarda yüksek dereceli VUR'lu olgularda dahi US incelemenin sensitivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. VUR tespitinin dışında US incelemenin renal parankimal skarı ve akut p̄yelonefriti göstermede düşük sensitivite ve spesiviteye sahip olduğu ortaya konmuştur [12,13].

Elastografi inceleme dokunun sertlik derecesini gösteren bir US yöntemidir. Günlük pratikte strain ve shear wave elastografi (SWE) teknikleri kullanılan iki ana yöntemdir. SWE yeni geliştirilen bir elastografik metot olup, ses dalgalarının dokulardan geçişini takip ederek dokuların elastisitesini kantitatif olarak hesaplamaya imkan veren bir yöntemdir. Bugüne kadar yapılmış bir çok çalışmada SWE'nin meme, karaciğer, tiroit, testis, plasenta ve sinirlerdeki çeşitli patolojilerin değerlendirilmesinde başarısı ve etkinliği literatürdeki bir çok çalışmada gösterilmiştir [14-18].

Biz çalışmamızda tek taraflı VUR'u olan çocuklarda, reflü olan taraftaki böbrek ve karşı taraftaki normal böbrek parankimini SWE ile değerlendirerek, bulgularımızı DMSA bulguları ile karşılaştırıp SWE'nin böbrek parankimindeki hasarı saptama becerisini göstermeyi amaçladık.

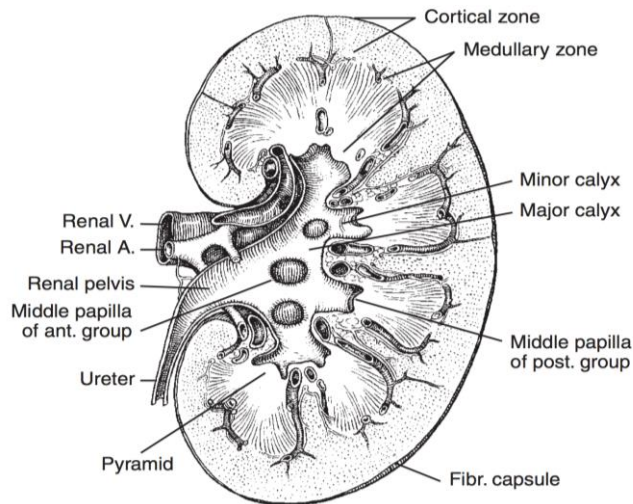
2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

2.1.1. Böbrek Ve Pelvikalisyel Sistem Anatomisi

Böbreklerin koronal görüntüsü iç içe geçmiş 2 farklı bölgeden oluşur; dışta yer alan korteks ve içerde yer alan medulla. Kortekste böbreğin ana fonksiyon elamanları olan nefronlar yer alır. Medulla ise sayıları 8 ila 13 arasında değişen ve renal papillaya drene olan piramidlerden oluşur. Bazen birden fazla sayıda piramid konfluent papilla denilen tek bir papillaya drene olabilir. Bazen de birden fazla papilla compound kalisk denilen tek bir kalikse drene olur. Genelde bu kaliksler böbreğin üst veya alt polünde yer alır ve bazen US incelemede lüsen alanlar olarak görülürler [19,20,21]. Renal korteks bazen piramidlerin arasında yer alabilir, bu yapıya bertini kolonu adı verilir ve tümör benzeri görünüm oluşturarak intravenöz ürografi incelemelerde hatalı tanıları neden olabilir. Bertini kolonu US veya DMSA incelemelerde kolayca ayırt edilebilir [22].

Şekil 1’de böbreğin longitudinal planda anatomisi gösterilmiştir.



Şekil 1. Longitudinal planda böbreğin anatomisi

Yenidoğanlarda ve infantlarda, böbrekler yetişkin hayata nazaran daha geniş medulla ve daha ince korteks yapısına sahiptir. Yenidoğan döneminde US incelemede böbrek korteksi karaciğer ve dalağa yakın bir ekojeniteye sahiptir. Bazı yeni doğanlarda, özellikle prematürelde, korteks ekosu karaciğerden daha fazla olabilir. Piramidal sistem ise görece hipoekoiktir. Yaşamın 6-24. ayları arasında medulla ve korteks ekoları yetişkin hayata benzemeye başlar ve US incelemedeki kortikomedüller ayırım azalır [23].

Böbrekler genelde aortadan direk olarak çıkan tek bir arter tarafından beslenir. Renal arter, böbrek hilusuna renal venin posteriorundan ve hafif süperiorundan girer ve anterior ile posterior dallara ayrılır. Popülasyonun yaklaşık %20'sinde aksesuar bir renal arter bulunur. Renal ven böbrek hilusunda renal arterin hafif anterior ve inferiorunda yer alır. Sol renal ven daha uzundur ve aortanın önünde seyrederek. Seyri sırasında aynı taraftaki renal ve gonadal venler sol renal vene dökülürler. Renal ven bu seyri sırasında aorta ve süperior mezenterik arter arasında sıkışabilir ve bu duruma nut-cracker sendromu adı verilir [19,20,21]. Ana renal arter ve ven US, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile kolayca ortaya konabilir.

Popülasyonun yaklaşık %66'lık bir kesiminde sol böbrek sağ böbrekten yukarıda yer alır. Supin pozisyonda çekilen grafilerde, sol renal pelvisin tam santrali L1 vertebranın ortasına denk gelirken sağ böbrek pelvisinin santrali ise genelde L2 vertebranın ortasında denk gelir. Her iki böbreğin üst kaliksiyel sistemlerinin orta hatta uzaklığı iki tarafta da eşit olmalıdır. Üst kalikslerin mediale deviyeye gözükmeleri, o tarafta fokal parankimal skar dokusu açısından şüphe uyandırır. Üst kalikslerin laterale

deviasyonu ise adrenal kitle, böbrek üst polünde kitle veya böbrek üst polünü etkileyen fokal bir obstrüksiyonu işaret eder [19,20,21,24].

Primitif fetal böbrek birbiriyle birleşen multipl sayıda renal lobülüs tarafından oluşturulur ve bazen bu birleşme noktalarında korteks sınırında kabarıklığa neden olan lobülasyonlar izlenir. Bu lobülasyonlara fetal lobülasyonlar adı verilir. Bu fetal lobülasyonlar çocukluk dönemi boyunca azalır ve yetişkinlerin sadece %10'luk bir kesiminde görülürler. Fetal lobülasyonlar kortikal skarlardan pozisyonları sayesinde ayırt edilebilirler. Fetal lobülasyonlar kalikslerin aralarına denk gelecek şekilde yerleşirken skar dokusu direk olarak kaliksün üzerinde yer alır [25].

Renal pelvisin şekli küçük, sınırları net seçilemeyen bir yapıdan geniş kutu şeklinde bir yapıya varana kadar değişkenlik gösterebilir. Pelvis tamamıyla böbreğin içinde yer alabileceği gibi tamamıyla böbreğin dışında yerleşebilir. Pelvikalisiyel sistemin konfigürasyonunda bir çok varyasyon görmek mümkündür. Çoğunlukla pelvik dallar 2 major infundibulumu oluşturur. İnferior infundibulum genelde daha geniş, kısa ve üst infundibulumu göre daha çok sayıda kaliks ile bağlantılıdır. Her bir böbrekte yaklaşık 8-13 arasında minor kaliks bulunur. Minor kaliksler kupa şeklindedir.

Renal pelvis ve üreter arasındaki geçiş keskin veya belirsiz olabilir. Bu geçiş noktasına üretero-pelvik bileşke (UPB) adı verilir [26, 27].

2.1.2. Üreter Ve Mesanenin Anatomisi

Üreter retroperitoneal alanda yerleşimli, mesane ve böbrek arasında uzanan tübüler bir yapıdır. Üreter 3 farklı komponentten oluşur. Proksimal üreter ve UPB, orta üreter ile distal üreter ve üreterovezikal bileşke (UVB). Proksimal üreter UPB'den başlar ve renal pelvisin düzgün bir biçimde daralmasıyla oluşur. Üreter duvarı 3 ayrı muskuler tabaka tarafından oluşturulur ve bu tabakaların çevresinde ince bir adventisya

tabakası bulunur. Adventisya tabakası son derece zengin bir vasküler ve lenfatik ağ tarafından beslenmektedir. Orta üreter psoas kasının komşuluğunda ilerler ve iliak damarların arkasından geçerken testiküler damarlar tarafından çaprazlanır. Distal üreter pelvisin laterali ve mesanenin arka tarafı boyunca aşağıya doğru seyreder. Üreterin mesane duvarına girdiği noktada, üreter oblik bir seyirle süperolateralden inferomediale doğru ostiuma uzanır ve sonunda mesaneye açılır. Üreterin mesane duvarı içerisindeki seyri sistoskopi sırasında görülebilir (Plika ureterika). Üreterin mesane içerisindeki açıldığı noktalar mesane trigonunun lateral sınırını oluşturur. Üreter seyri boyunca renal arterden, gonadal arterlerden ve inferior vezikal arterden dal alarak beslenir [26,26,28,29].

Üreterin amacı idrarı renal pelvisten mesane içerisine iletmektir ve bu işlevi 2-7 dakika arasında gerçekleşen, renal pelvisten başlayarak mesaneye uzanan ritmik peristaltik kasılmalar ile gerçekleştirir. Anatomide fokal bozulmalar, duvarda oluşabilecek displaziler veya üreterin sinir innervasyonunda bozulma, nihai olarak peristaltizmin bozulmasına, dolayısıyla idrar transferinin aksamasına ve VUR'a neden olur.

Distal üreterle mesane duvarı arasındaki nokta yani UVB, VUR'u önlemede en önemli mekanizmalardan biridir. Normalde distal üreter mesane kasları arasında oblik bir açı izleyerek yol alır ve submukozanın içine ilerleyerek mesane trigonunun lateral sınırını oluşturur. Normalde üreterin mesane dışında kalan kısmı hem sirküler hem de longitudinal kas tabakasına sahipken, submukozal kesimde yer alan üreter parçası sadece longitudinal kas tabakası içerir. Bu longitudinal kaslardan bazıları karşı üreter orifisine doğru trigon boyunca ilerlerken bazıları da proksimal uretranın kas yapısıyla devamlılık gösterir. UVB pasif olarak bir valv mekanizması görevi görür. Mesane

içindeki basınç yükseldiğinde, submukozadaki tünelin tavanı ile tabanı birbirine yaklaşır ve idrarın mesane içinden üretere geri kaçışını mekanik olarak engeller. Üreterin orifisinin genişliği, submukozal tünelin fleksibilitesi, tünelin mesane kasları tarafından desteklenmesi gibi bir çok kompleks mekanizma VUR'un oluşmasını engellemede rol oynar. Yenidoğan döneminde submukozal üreter uzunluğu 0.5 cm iken, 12 yaşında 1 cm, yetişkin hayatta 2 cm'dir. Üreteral tünelin uzunluğunun çapına oranı çocuklarda 5:1 iken, 3:1 oran VUR için alt sınırdır. VUR'lu hastalarda bu oran 1.5:1'lere kadar düşebilmektedir. Üreterin mesanedeki ostiumu ince bir aralık şeklindedir, bu şekildeki bozukluklarda VUB'un kapak mekanizmasında bozulmalara ve VUR'a yol açabilir. Genel olarak kabul edilen görüş, kısa tünel, lateralize ve geniş üreter ostiumunun VUR'un şiddetiyle doğru orantılı olduğudur [19,20,30-33].

2.2. VUR

2.2.1. VUR hakkında genel bilgiler

VUR en basit tanımıyla mesanedeki idrarın üreterlere ve böbreğin pelvikalisiyel sistemine retrograd olarak kaçışıdır. VUR genellikle çocukluk çağında sık olarak görülse de, hemen her yaşta görülebilen ve patolojik olan bir durumdur. VUR böbrekte skar oluşumu, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine kadar varabilen geniş bir yelpazede sonuçlar doğurabilir. VUR çok geniş bir yelpazede ortaya çıkabilen bir hastalıktır ve genellikle reflüsü olan hastaların büyük çoğunluğunda bahsedilen komplikasyonlar gelişmez [34].

VUR hastalarının yönetiminde asıl amaç böbrek fonksiyonlarının bozulmasını ve piyelonefrit gelişim riskini minimal düzeye indirmektir. Hastaların risk faktörlerini analiz ederek, İYE ve gelişebilecek renal parankimal hasar riskinin hesaplanması mümkündür. Bunun yanı sıra VUR'un tanısı, tedavisi ve hastalığın süreç yönetimi

hakkında literatürde birçok karşıt görüş mevcuttur. VUR'lu çocukların birçoğunda İYE bulguları görülmez ve girişimsel tanısal işlemler sadece klinik olarak gerekli olduğunda yapılır. VUR'un genel olarak asemptomatik seyretmesi nedeniyle VUR'un toplumdaki kesin prevalansı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çocuklarda VUR prevalansının yaklaşık %0.4-1.8 arasında değiştiği düşünülmektedir [35]. İnfantil dönemde preatal olarak US ile hidronefroz tanısı almış bebeklerde VUR prevalansı %16.2 bulunmuştur [36]. VUR'u olan çocukların kardeşlerinde VUR sıklığı %27.4 iken VUR öyküsü olan ebeveynlerin çocuklarında bu oran % 35.7'ye çıkmaktadır [36].

VUR hastası çocukların kardeşlerindeki reflü derecesi genelde düşük olmakta ve erken dönemde gerilemektedir. Bunun yanısıra eğer VUR tanısı İYE sonrasında konmuşsa, hastanın kardeşinde yüksek dereceli reflü ve buna sekonder reflü nefropatisi gelişme sıklığında artış gözlenmiştir. Bu vakalarda indeks hastanın kardeşinde, klinik bulgular sessiz olsa da yüksek dereceli VUR ve renal parankimal hasar gözlenme ihtimalinde belirgin derecede artış söz konusudur [37,38]. Bunun yanısıra İYE geçiren çocuklarda da VUR prevalansında topluma göre belirgin bir artış söz konusudur (%30-50). İYE kız çocuklarında daha sız görülsede, İYE olan erkek çocuklarda VUR sıklığı daha fazla olarak bulunmuştur (%29'a %14). Erkek çocuklarda VUR daha yüksek dereceli olsa ve daha erken yaşlarda başlasa da VUR'nun gerilemesi de erkek çocuklarda daha sık olarak gözlenmektedir [39-42].

AİYE ile VUR arasındaki açık ilişki ortaya konmuştur. AİYE sıkışma hissi, urge inkontinans, zayıf akım, sık idrara çıkma gibi semptomlarla kendini gösterir ve bazen barsak problemleriyle birlikte görülebilir. Bazı çalışmalarda AİYE olan çocuklarda %40-60'a varan VUR prevalansı bildirilmiştir [43].

VUR'un derecelendirilmesi üst idrar yollarının dilatasyonuna ve üreterlerin tortiyozitesine göre yapılır. VSUG veya endoskopik US kullanılabilir. Şekil 2'de VUR'un VSUG'a göre derecelendirilmesi çizimler üzerinden gösterilmiştir.

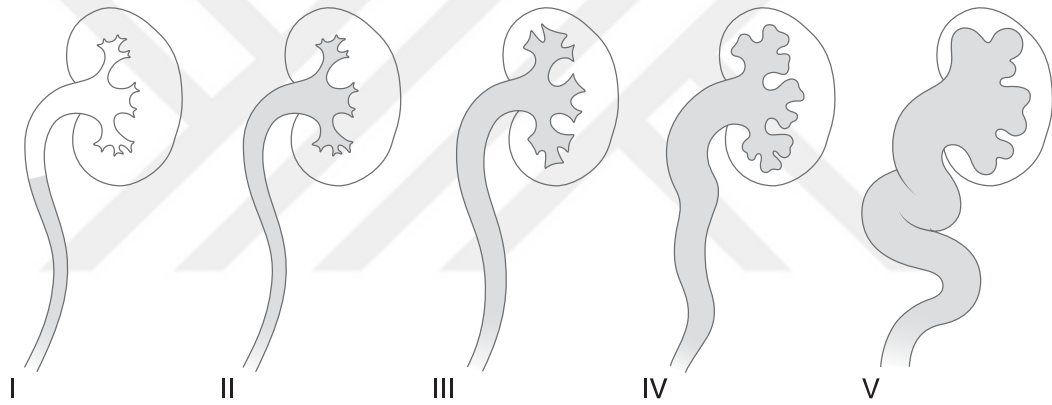
Evre I: üretere ulaşan ancak renal pelvise ulaşmayan reflü

Evre II: Üretere ve renal pelvise ulaşan ancak kalikslerde küntleşmeye neden olmayan reflü

Evre III: Orta derecede kaliks küntleşmesi

Evre IV: Progresif kaliksve üreter dilatasyonu

Evre V: İleri derecede dilate ve tortiyöz kaliksli sistem



Şekil 2. VUR hastalarında evreleme

Her ne kadar kullanımı ve akılda tutması kolay olsa da, bu derecelendirme sistemi sadece idrar yollarının morfolojik özelliklerini dikkate almakta ve hastalığın seyrinde çok önemli yeri olan yaş, cinsiyet, olası obstrüksiyonların varlığı, böbrek fonksiyonları, böbrekte skar gelişip gelişmediği, VUR'un basıncı, sistoskopik bulgular ve eşlik edebilecek idrar yolları anomalileri (üreter duplikasyonu, ektopik üreter, üreterosel, megasistit, megaüreter, nörojen mesane) gibi durumlar hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle hastalığın seyri ve tedavisi açısından derecelendirme sistemi tek başına yeterli değildir [44].

VUR oluş nedenlerine göre primer ve sekonder olarak iki ana başlık altında toplanabilir (tablo 1).

Primer VUR'un en sık nedeni UVB'nin gelişimsel anomalileridir; UVB'nin çok lateralde yer alması, ostiumun aşırı derecede geniş olması (golf deliği ostium) veya submukozal üreterin aşırı derecede kısa olması/longitudinal kas liflerinin eksikliği UVB'ye neden olan en önemli gelişimsel anomalilerdir. Bunun yanında VUR'lu hastalarda genel olarak eşlik eden üriner sistem anomalisi insidansı, dupleks sistem, UVB darlığı, multistik displastik böbrek, üreter ektopisi veya megaüreter, artmıştır. Daha nadir olarak primer VUR'a mesane duvarındaki detrusor kaslarının yetersizliği de yol açabilmektedir [45-47].

Sekonder VUR mesane çıkışındaki obstrüksiyona (posterior üretral val vb.) veya nörojenik mesane (meningomyelomiel, vb.) gibi durumlara sekonder olarak ortaya çıkan reflü tipidir. Kronik olarak artmış mesane içi basıncına sekonder olarak UVB'nin zaman içinde dejenere olmasıyla oluşur. Bununla birlikte bu hastalıklarla birlikte VUR'un az sıklıkta gözlenmesi, gözlendiği durumlardaysa tek taraflı olarak gözlenmesi, bu hastalarda eşlik eden konjenital UVB zayıflığını veya VUR'a karşı korunma amacıyla üreter duvarında kalınlaşma (nihai olarak obstrüksiyona yol açar) varlığını düşündürmektedir. Çok nadir olarak gözlenen olgularda ise iatrojenik olarak, UVB'ye enstruman konulduğu vakalarda VUR gelişebilmektedir [45-47].

Tablo 1. Primer ve sekonder VUR nedenleri

| Primer Vezikoüreteral Reflü | Sekonder Vezikoüreteral Reflü |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Gelişimsel, idiyopatik ve immatürite• Prune-belly sendromu• Gelişimsel olarak yetersiz üreterovezikal bileşke• Divertikül | <ul style="list-style-type: none">• Mesane çıkış yolu obstrüksiyonu• Nörojen mesane• Düzgün yerleştirilmeyen kateter• Yabancı cisim• Mesane taşı• Üroterosek cerrahisi• İatrojenik |

2.2.2. Vur Hastalarında Doğal Seyir

VUR genel olarak yaşamın ilk on yılında gerileyerek spontan olarak kaybolma eğilimindedir. Bu süreçte en önemli etmenin, UVB'nin yaş artışıyla birlikte olgunlaşması, üreterin mesane içindeki boyunun uzaması ve kas yapısının güçlenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Düşük dereceli VUR'lu hastalar (I. ve II. derece VUR) eğer üreter uzunlukları ile üreter orifisleri normal ise çok iyi prognoza sahiptir ve %80'nin üzerinde iyileşme izlenir. Fakat daha ileri derece VUR'lu hastalarda spontan iyileşme III. derece için %50, IV. derece için %30 ve V. derece için çok nadir olarak gözlenmektedir. Bunun yanında eğer VUR geniş üreter orifisi gibi yapısal anomalilere sekonder görülüyorsa spontan rezolüsyon beklenmez. Aynı şekilde nörojen mesaneye veya obstrüksiyona sekonder vakalarda da hastalığın ortadan kaldırılması sonucunda VUR'a düzelme beklenir [39-41,48].

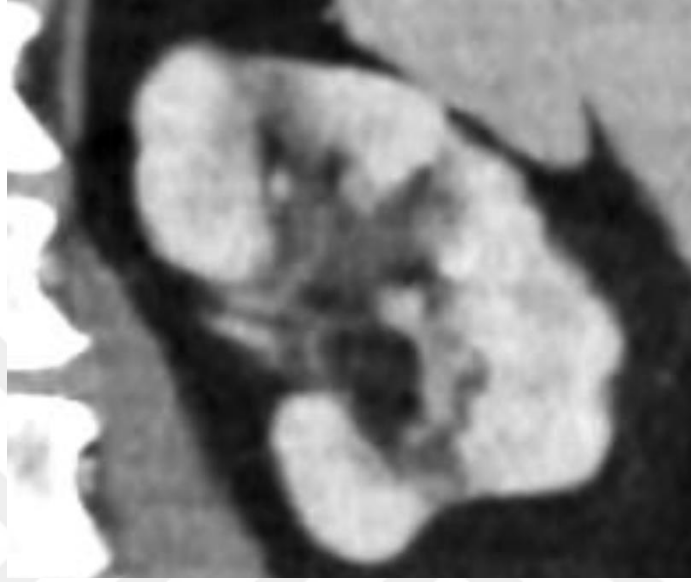
VUR üreterlerde ve pelvikalisijel sistemde çok geniş bir yelpazede morfolojik değişimler oluşturabilir. Bu değişimler proksimal üreterde hafif dilatasyondan çok belirgin dilatasyon ve eşlik eden tortiyoziteye kadar uzanabilir. Bazı hastalarda ileri derecede VUR sonucunda tıpkı UPB darlığında olduğu gibi pelvikalisijel sistemde

belirgin balonlaşma gözlenebilir. Bazı hastalarda VUR'un kendisi ortaya çıkardığı hasara sekonder olarak veya fonksiyonel nedenlerle UPB'de obstrüksiyona yol açabilir. VUR hastalarında intra-renal reflü ileri dönemde skar oluşumuna yol açacağı için çok önemli ve dikkatle araştırılması gereken bir durumdur. Genel olarak böbreğin üst polünde gözlenmesi beklense de, diğer alanlarda da görülebilir. İntrarenal reflünün patogeneğinde renal papillaya açılan Bellini toplayıcı kanallarının rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu kanalların papillaya yassı şekilde açıldığı (basit ve konikal papillalar çizgi şeklinde açılır), bu nedenle retrograd akıma karşı daha dirençsiz olduğu öne sürülmektedir. Bunun yanında intrarenal reflünün infantil dönemdeki her çocukta görülmediği ve 4 yaşından sonra da çok nadir olarak görüldüğü düşünüldüğünde, intrarenal reflüye yol açan olası lokal defektlerin yaş ile birlikte gerilediği öne sürülebilir [49,50].

VUR'un mesanede ortaya çıkan AİYE'nin proksimal üreterlere ve böbreklere ulaşmasında önemli bir rol oynadığı bilinen bir durumdur. Tekrarlayan İYE olan hastalarda VUR'un varlığı bir çok çalışmada ortaya konmuştur (1 yaşın altında %70 birliktelik, 1 yaşında %25, 12 yaşına kadar olan çocuklarda %10 ve yetişkinlerde %5). VUR varlığında alt idrar yollarında İYE'ye yol açan bakterinin üst idrar yollarına taşınması için gereken virulansı daha az olmaktadır. Antireflü tedavisi uygulanan hastalarda tekrarlayan İYE sıklığının azalması (kız çocuklarında olan sistit vakaları haricinde) bu teoriyi desteklemektedir. Bunun yanında İYE'ler konjenital olarak sınır düzeyde yeterlilik sergileyebilen UVB'si olan hastalarda bu sınırın aşılmasına ve VUR'un oluşmasına katkı sağlayabilmektedir [51-54].

Böbrekte skar dokusu oluşumu, VUR'u olan ve akut piyelonefrit atağı geçiren hastalarda en korkulan komplikasyonlardan biridir, tedavi edilmeyen olgularda sık

olarak gözlenir. Böbrekte parankim skarı böbrek korteksinde atrofi, kabalaşma, skarın altında yer alan kaliksiyel sistemde distorsiyon, papillaların retraksiyonu ve medüller tubüler zonda azalma ile karakterizedir [55,56] (Şekil 3).



Şekil 3. Koronal intravenöz kontrastlı BT inceleme

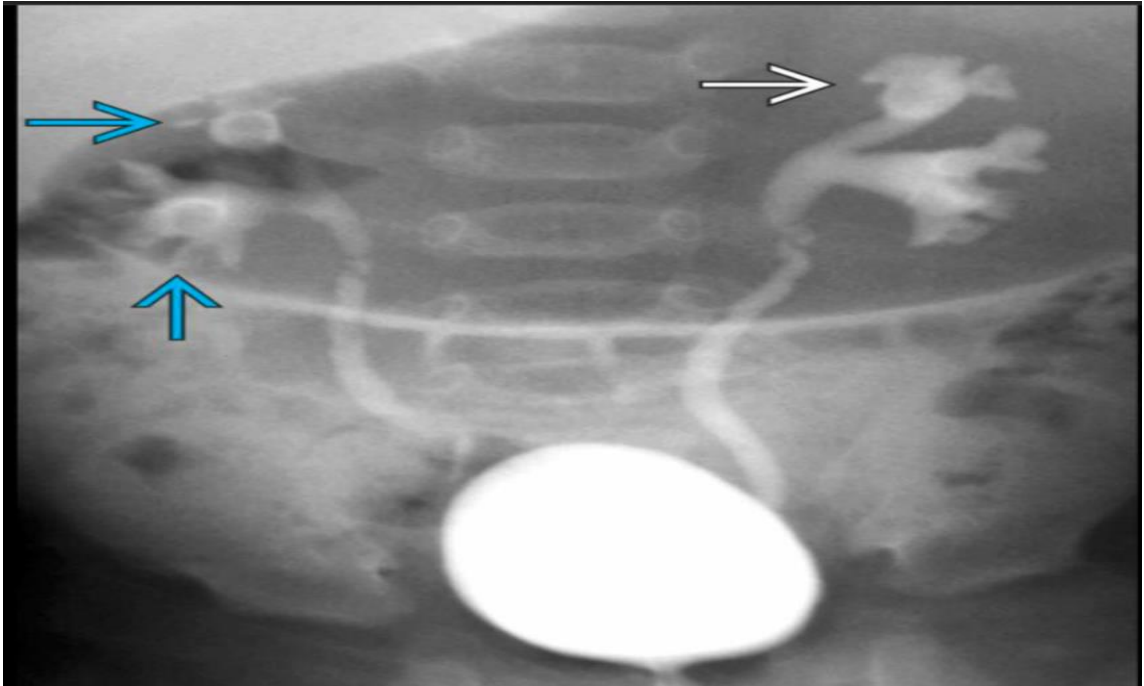
VUR'a sekonder Böbrek parankiminde skar gelişen Hastada kortikal defektler ve altında Yer alan kalikslerde distorsiyonlar.

Histolojik olarak etkilenen böbrekte tubüler yapılarda destrüksiyon, kortikal kayıp ve interstisyel fibrozis görülür. Glomerüllerde obliterasyon, arteriollerde değişimler ve minor interstisyel inflamasyon eşlik edebilir. Skar dokusu genel olarak üst pollerde olma eğilimindedir (%38). Bunun yanında bazı hastalarda multipl skar formasyonları görülebilir. Etkilenen kesimde kaliksler normale göre yüzeye daha yakın yerleşirler. Etkilenmeyen böbrek parankiminde kompensatuar hipertrofi görülebilir. Diffüz skar olan hastalarda ise ilerleyen dönemlerde global olarak renal atrofi izlenebilir [57-59].

2.2.3. Vur Tanı Algoritması

VUR'lu hastalarda çocuğun genel sağlığı ve gelişimi, İYE varlığı, böbrek fonksiyonları ve VUR'un derecesi bakılması gereken ana parametrelerdir. VUR hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan en basit tanı algoritması detaylı medikal öykü, aile öyküsü, fizik muayene, kan basıncı ölçümleri, kreatinin ölçümleri, idrar analizi, idrar kültürü ve bilateral böbrek parankiminin değerlendirilmesini içermelidir.

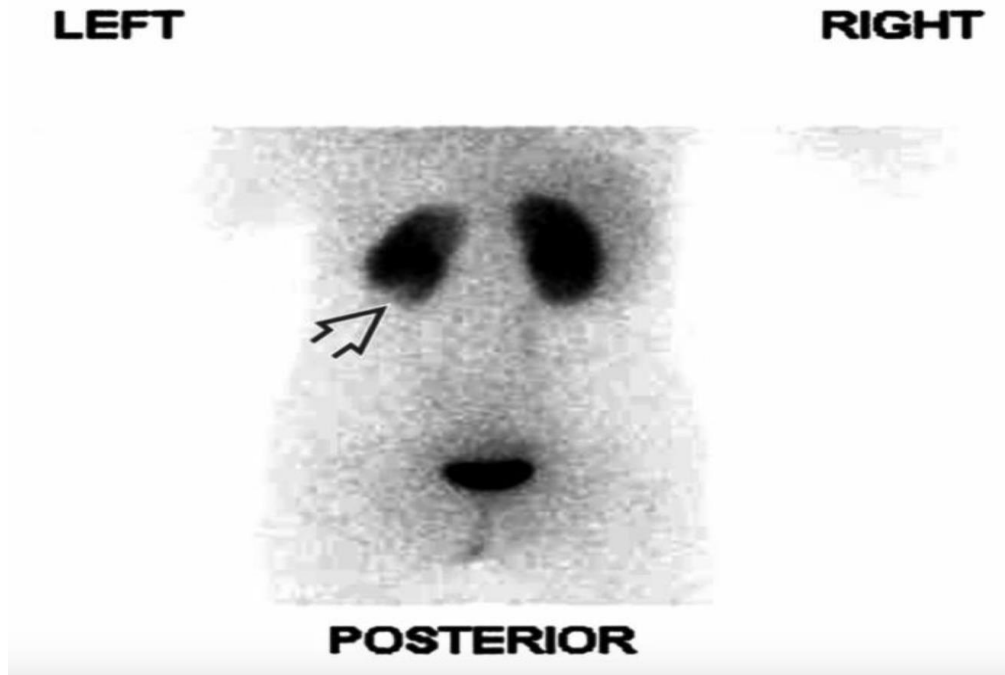
VUR hastalarında görüntüleme yöntemleri sayesinde elde edilen bulgular, hem tanı hem de tedavi algoritmaları açısından çok önemli bir yer oluşturmaktadır. VUR hastalarında tanı için kullanılacak görüntüleme yöntemleri üriner sistem US, VSUG ve nükleer görüntüleme çalışmalarıdır. VUR varlığının gösterilmesinde altın standart yöntem VSUG'dur (Şekil 4). VSUG VUR'un hem tanısını koymada hem de derecelendirilmesinde faydalı bir yöntemdir. VSUG'ta VUR'nun derecelendirilmesi uluslararası reflü çalışma grubu kriterlerine göre yapılır [1,2,44].



Şekil 4. Yapılan VSUG incelemede sağda derece II. solda ise kaliksiyel küntleşme izlenmesi nedeniyle derece III olarak raporlanan reflü

Nükleer görüntüleme yöntemleri, VSUG'a göre daha az radyasyon içerse de, anatomik yapıların detaylı görüntülenmesi VSUG kadar etkili olmamaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda voiding ürosonografinin ve MR VSUG'un VUR tanısında VSUG ile kıyaslanabilir sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir. Tüm bunlara rağmen iyonize radyasyon içermesi ve kateterizasyon gerektirmesine rağmen VSUG VUR tanısında ve derecelendirilmesinde altın standart olmaya devam etmektedir [3,60,61].

DMSA sintigrafisi kortikal dokunun ve böbrek fonksiyonlarının gösterilmesinde altın standart yöntemdir. DMSA sintigrafisi VUR'a sekonder kortikal skarın tanısında ve izleminde kullanılmaktadır. Bazı olarak çekilen DMSA çalışmaları ile tedavi süresince yapılan DMSA çalışmaları kıyaslanarak progresyon olup olmadığı gözlenebilmektedir. DMSA aynı zamanda akut piyelonefrit ataklarının da tanısında kullanılabilir [62,63] (Şekil 5).



Şekil 5. Posterior Tc-99m DMSA incelemesinde sol alt lobda kronik reflüye ve idrar yolu enfeksiyonuna sekonder olarak gelişen skar dokusu izleniyor

VUR tanısında video-ürodinamik çalışmalar sadece sekonder VUR'dan şüphe edilen olgularda kullanılmaktadır. Bu hastalara örnek olarak spina bifidalı hastalar ve posterior üretral valvi olan erkek çocuklar gösterilebilir [64].

Sistoskopinin rolü ise infravezikal obstrüksiyonu olan hastaların tanısıyla sınırlıdır.

Yukarda ifade edilen tanı için kullanılan yöntemlerin hangisinin ne zaman, hangi sırayla ve hangi koşullarda kullanılması gerektiği hastanın geliş durumu, şikayetleri ve klinik bulgulara göre değişiklik göstermekle birlikte VUR'un tanı ve tarama algoritmalarında yayından yayına ve rehberden rehberine farklılıklar gözlenmektedir.

2.2.3.1. Febril İYE ile başvuran çocuklarda vur tanısı

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 1999 yılında 2-24 aylık çocuklarda febril İYE sonrasında VSUG görüntülemesi yapılmasını önermiştir [65]. Bu önerinin asıl amacı İYE geçiren hastalarda VUR varlığında gelişebilecek akut piyelonefrite sekonder parankimal skarların önlenmesiydi. Fakat üretral kateterizasyonun zorlukları ve yüksek radyasyona maruz kalma nedeniyle AAP yakın zamanda rehberini revize etmiştir [66].

Yeni rehberde İYE sonrasında sadece böbrek US inceleme önerilmiştir. VSUG'un sadece US incelemesinde böbrekte dilatasyon saptanan olgularda veya tekrarlayan İYE olan olgularda yapılması tavsiye edilmektedir [66].

AAP'nin tam tersine Avrupa Pediatrik Üroloji Birliği (ESPU) ilk İYE sonrasında hem VSUG hem de renal US incelemesi önermektedir. ESPU rehberi DMSA incelemesinin klinik duruma göre ilk tanı sonrasındaki incelemelerde (özellikle VUR olan ve üstüne İYE geçiren, yüksek derece VUR olan veya kreatinin yüksekliğinin olanlarda) ve tedavi takibi için kullanılmasını önermektedir.

Tüm bu rehberlerden farklı olarak Avrupa Pediatrik Radyoloji Derneği (ESPR) İYE ile gelen çocuklarda “üst-alt” yaklaşımı adı verilen ve tanı için önce böbreğin durumuna odaklanan bir algoritma geliştirmiştir [11,67].

Bu yaklaşımın amacı İYE’de olası piyelonefritin ve böbrek skarının varlığını saptamaya dayanmaktadır. Bu nedenle incelemenin ilk basamağında böbrek US ve DMSA incelemesi yer alır. Bu yaklaşımın en önemli avantajları VSUG için yapılması gereken üretral kateterizasyondan kurtulmak ve radyasyon maruziyetini azaltmaktır. Ayrıca bu yaklaşım sayesinde klinik olarak önemsiz VUR’lu hastaların gereksiz tanı ve takibinden kaçınılmakta ve maliyet-kazanç açısından kazanımlar elde edilmektedir. Tüm bu avantajlarının yanında bu görüşe karşı çıkan bazı araştırmacılar DMSA’nın yüksek dereceli VUR’u saptamada düşük sensitivite (%53) ve spesifiteye (%79) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanında ESPR’yi destekleyen otoriteler VUR tespitinden çok böbrek fonksiyonlarının önemli olduğunu vurgulayarak ESPR’nin tanı algoritmasını savunmaktadırlar [68,69].

Sonuç olarak yukardaki tüm yaklaşımlar kendi mantıkları çerçevesinde haklı çıkarımlar yapsa da, günümüzde halen febril İYE ile ilk başvuruda VUR tanısı için primer görüntüleme yöntemi ve yaklaşımı için dünya genelinde bir fikir birliği yoktur.

2.2.3.2. Asemptomatik çocuklarda VUR taraması

VUR ailesel otozomal dominant olarak iletilen poligenetik bir hastalıktır [70]. VUR’un çocuk yaş grubundaki prevalansı %1 olsa da, kardeşi VUR olan çocuklarda prevalans %27, ebeveynlerinde VUR olanlarda ise %36 düzeyindedir [36]. Bu nedenle Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Amerika Üroloji Derneği (AUA) kardeşi VUR olan çocuklarda, ailelerin olası İYE ve böbrek skarı hakkında bilgilendirilmesini ve indeks vakaların kardeşlerinde böbrek US ile tarama incelemesi yapılmasını önermektedir. US

incelemede anormallik olan hastalarda VSUG önerilmektedir. Ailenin kabul etmemesi halinde bu çocuklarda ilk İYE’de gerekli taramaların yapılması önerilmektedir [36].

2.2.3.3. Prenatal dönemde hidronefrozu olan çocuklarda VUR taraması

Fetal gelişim sırasında VUR, prenatal hidronefroz (PNH) olarak ortaya çıkabilir. Bu olasılık nedeniyle bazı otörler PNH’ı olan çocukların VUR açısından taranmasını önermektedir. Bu taramada amaç erken dönemde olası VUR tespiti ve gereklilik halinde sürekli antibiyoterapi ile böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. PNH olan olgularda VUR gelişme riski dilatasyonun derecesiyle pozitif korelasyon göstermektedir [51]. Bununla birlikte VUR derecesi ile PNH derecesi arasında bir ilişki yoktur [71].

2.2.4. VUR Tedavi Algoritması

VUR’lu hastalarda 2 ana tedavi yaklaşımı mevcuttur; konservatif (medikal veya cerrahi dışı tedavi) ve cerrahi tedavi.

2.2.4.1. Konservatif tedavi

VUR’lu hastalarda konservatif tedavinin ana amacı febril İYE gelişimini önlemektir. Konservatif tedavinin esas dayanak noktası VUR’un özellikle genç çocuklarda spontan olarak iyileşme oranlarının yüksek oluşudur. VUR derecesi I ve II olan hastalarda %80’e varan oranlarda spontan iyileşme oranları bildirilmiştir. Bu oranlar III ve IV. dereceler için %30-50 oranlarına düşmektedir. Bilateral yüksek dereceli VUR olgularında ise spontan iyileşme beklenen bir durum değildir [72].

VUR’un kendi başına veya sadece AİYE eşliğinde böbrek parankiminde skar oluşturması mümkün değildir. Ayrıca VUR’lu hastalarda gelişen ufak boyutlu skarların böbrek yetersizliği ve hipertansiyon gibi problemlere yol açabileceğini gösteren çok

fazla sayıda yayın bulunmamaktadır. Genel kabul edilen görüş bu komplikasyonların sadece ağır bilateral renal parankim hasarında ortaya çıktığıdır.

Konservatif yaklaşım bekle ve izle, intermitan antibiyotik profilaksisi, devamlı antibiyotik profilaksisi ve AİYE olan hastalarda mesane rehabilitasyon çalışmalarını içerir. Erken yaşta sünnet olmayı da İYE riskini azaltması nedeniyle konservatif yaklaşıma dahil eden yazarlar mevcuttur [73-76].

Rutin takip algoritmaları içerisinde böbrek US, VSUG, nükleer sistografi ve DMSA gibi radyolojik ve nükleer görüntüleme yöntemleri kullanılır. Takip algoritmasında literatürde genel kabul görmüş bir yöntem veya süre bulunmamaktadır. Bununla birlikte yılda 2 kez böbrek US, yılda bir veya daha az yapılan sistografi ve DMSA çalışmaları hastalık takibi açısından mantıklı yaklaşımlar olarak gösterilebilir. Profilaksiye rağmen gelişen İYE varlığından konservatif tedavi durdurulmalı ve cerrahi tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir.

Devamlı antibiyotik profilaksisinde, 2 yaşın altında düşük doz amoksisilin ve trimetoprim, 2 yaşın üstüne trimetoprim- sülfametoksazol veya nitrofurantoin kullanılmaktadır. Devamlı antibiyotik tedavisinin kullanımı ve bu hastaların ne kadar takip edileceği de literatürde tartışılan konulardan biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda her VUR hastasında devamlı antibiyotik tedavisinin gerekli olmadığı ortaya konmuştur [77,78].

Bazı faz çalışmalarında devamlı antibiyotik tedavisinin özellikle düşük dereceli VUR hastalarında yararsız olduğu ortaya konmuştur. Bunun yanında bazı faz çalışmalarında devamlı antibiyotik tedavisinin özellikle III ve IV. derece reflüde böbrekte gelişebilecek hasarı anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir [79-84].

VUR hastalarının konservatif izleminde en önemli sorun devamlı antibiyotik profilaksisinin hangi hastalarda uygulanacağını belirlenmesidir. Bu kararın verilmesinde hastanın risk faktörleri (İYE, yüksek derece reflü, yaş, cinsiyet, sünnet varlığı ve tuvalet eğitimi) göz önüne alınır. Bununla birlikte devamlı antibiyotik profilaksisinin ne kadar süreyle uygulanması gerektiği hakkında literatürde bir konsensus yoktur. Pratik bir yaklaşım olarak devamlı antibiyotik profilaksisinin çocuk tuvalet eğitimini alana ve AİYE gelişiminin olmadığı gözleneneye kadar devam ettirilmesi ön görülmektedir. Profilaksi kesildikten sonra da İYE gelişimi açısından bu çocuklar aktif olarak takip edilmelidir.

2.2.4.2. Cerrahi Tedavi

VUR hastalarında cerrahi tedavi endoskopik, açık ve laparoskopik teknikler olarak 3 kısımda incelenebilir.

Endoskopik tedavi

Endoskopik VUR tedavisi, ilk olarak Matouschek tarafından 1981 yılında ortaya konmuş ancak popülerleşmesinin önünü Puri ve O'Donnell açmıştır [85,86].

Endoskopik tedavi özellikle 2001 yılından sonra birleşik devletlerde dekstranomer/ hyaluronik asit (Dx/HA) bileşiklerinin onay almasından sonra giderek popülerleşmiştir. Günümüzde tekniğin kullanımı plato fazına girse de, hasta başına kullanılan materyal miktarı giderek artmaktadır [87]. Bununla birlikte yıllar içerisinde artan endoskopik tedavi sayısının, üreteroneostomi operasyonlarının sayısında azalma yaratmaması dikkat çeken bir bulgudur [88]. Meta-analizlere göre Dx/HA endoskopik enjeksiyonu yapılan üreterlerin %77'si 3 ay boyunca VUR' dan korunmaktadır [89,90]. Bu oranlar diğer materyaller ile benzerlik göstermektedir.

Ancak merkezler arasında endoskopik enjeksiyonlardan sonra bildirilen kür oranları arasında büyük değişiklikler mevcuttur (%50-94) [91,92].

Tedavi sonrasında kısa süreli izlem yapan çalışmalarda bildirilen yüksek oranlara karşın uzun süreli çalışmalarda oranların düşmesi, bu tedavi tipinin uzun dönem faydaları hakkında soru işaretleri oluşturmaktadır. İsveç reflü çalışma grubu başarılı olarak tedavi edilen çocukların %20'sinde iki yılın sonunda tekrar reflü geliştiğini bildirmiştir. Bununla birlikte İsveç reflü çalışma grubu antibiyotik profilaksisi alan ve endoskopik enjeksiyon yapılan hastaların İYE geçirme sıklıkları benzer olsa da, böbrekte skar gelişiminin endoskopik tedavi yapılan grupta daha sık olduğu gösterilmiştir. Skar gelişim ve İYE riskinin tedavisiz izlenen ve endoskopik tedavi yapılan hastalarda benzer olduğu da aynı çalışmada izlenen bulgulardan biridir [84].

Başarılı endoskopik tedavinin ne olduğu konusunda da Amerikan ve Avrupalı araştırmacılar arasında bir fikir birliği yoktur. Avrupalı araştırmacılar enjeksiyon sonrasında I ve II. derece VUR görölmesini başarılı tedavi olarak yorumlarken Amerikalı araştırmacılar tedavi sonrasında reflünün tamamen kaybolmasını başarılı tedavi olarak kabul ederler [91,93,94].

Sonuç olarak üzerindeki tüm tartışmalı konulara rağmen endoskopik enjeksiyon, cerrahi düşünölen çocuklarda her ne kadar uzun süreli başarı sağlayamasa da, alternatif ve etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve dünya genelinde sıkça kullanılmaktadır.

Açık cerrahi yaklaşım

VUR' un cerrahi tedavisi için çeşitli intravezikal ve ektravezikal yaklaşım yöntemleri tanımlanmıştır. Her ne kadar her metodun belli avantajla içinde yer alan

intramural kısmını submukozal tabakaya gömerek uzatmaktır. Tüm tekniklerde düşük komplikasyon ve %92 ila %98 arasında değişen yüz güldürücü başarı oranları bildirilmiştir [95].

En sık kullanılan ve en popüler teknik Cohen cross-trigonal reimplantasyondur. Bunun yanında Politano-Leadbetter ve Glenn-Anderson teknikleri de intra-vezikal olarak kullanılan diğer önemli tekniklerdir. Ekstra-vezikal yaklaşım düşünülen durumlarda ise Lich-Gregoir tekniği kullanılabilir. Bilateral reflüsü olan olgularda genelde post-operatif idrar retansiyon riskinin artmasından dolayı ekstra-vezikal yöntemler tercih edilmez.

Laparoskopik yaklaşım

Güncel literatürde gerek ekstra-vezikal gerekse intra-vezikal yaklaşımla yapılan laparoskopik ve robotik cerrahi vakalarının başarısı bildirilmiştir. Bununla birlikte bu yaklaşımların ana dezavantajları artmış cerrahi süreleridir. Laparoskopik ve robotik yaklaşımların bu tip cerrahilerde uzmanlaşmış merkezlerde yapılması önerilmektedir [96].

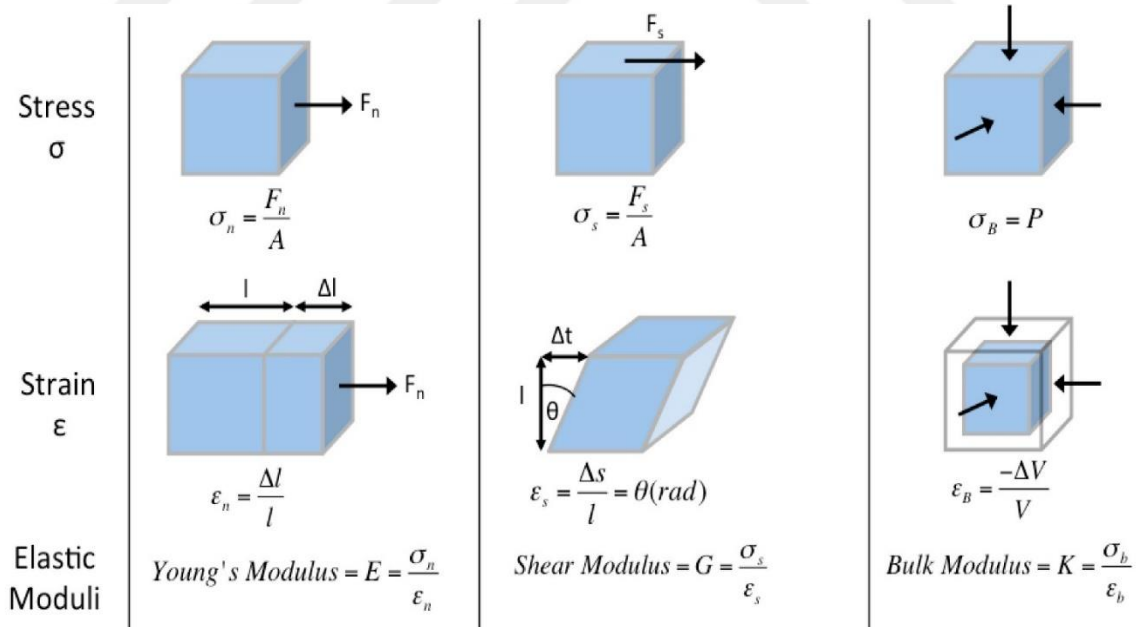
2.3. Elastografi

2.3.1. Elastografi fiziği

Ultrason elastografi dokuların sertliğini ölçmeye yarayan ve ilk kez 1990 yılında tanımlanmış bir teknolojidir. İlerleyen yıllarda teknolojideki gelişmeler sayesinde elastografi dokuların sertlik dereceleri hakkında kantitatif bilgiler verecek hale gelmiştir. Elastografi dokuların çeşitli patolojiler sonucunda sertleşmesi veya yumuşaması sonucunda, hastalıkların tespitinde ve karakterizasyonunda kullanılır [97,98]. Örneğin tümörlerin çevre dokudan daha sert olması veya karaciğer fibrozisinde

karaciğer sertliğinin artması gibi durumlarda elastografi ölçümler ile bu değişimler tespit edilebilir. Elastografi US inceleme yapılan cihazlara entegre edildiğinden tıpkı konvensiyonel ultrasonun gibi ucuz, pratik ve kolay ulaşılır bir yöntemdir.

Elastografi uygulanan kuvvete bağlı olarak dokuların deformasyona direnme gücünü, diğer bir bakış açısıyla kuvvet ortadan kalktıktan sonra eski haline dönme yatkınlığını ölçer. Elastisite Hooke'un formülüyle açıklanır; $\sigma = \Gamma \cdot \epsilon$. Bu formülde birim zamandaki her bir güç (stres) σ 'yı temsil eder ve kilopaskal olarak ifade edilir. Strain (ϵ), birimsiz uzunluk başına genişleme olup boyutsuzdur. Elastik modül ise (Γ) kilopaskal ile ifade edilen stresle (σ) strain (ϵ) arasındaki ilişkidir. Üç ana tip elastik modülsten söz edilebilir; Young's modülüs (E), shear modülüs (G), and bulk modülüs (K) (Şekil 6). Elastik modülüs arttıkça materyallerin deformasyona olan direnci yani diğer bir ifadeyle sertliği artar.



Şekil 6. Stres (σ), strain (ϵ) ve elastik modülüslerin şematik gösterimi

2.3.2. Elastografi Teknikleri

Yukarda kısaca bahsedilen prensipler temelinde iki ana elastografi tekniği mevcuttur; Strain elastografi ve shear wave elastografi (SWE). Strain elastografide normal stress (σ_n) dokulara uygulanır ve dokulardaki normal strain (ϵ_n) ölçülür. Daha sonra kalitatif olarak Young's modulus (E) hesaplanır.

Strain elastografide operatorün manuel olarak kompresyonu veya fizyolojik hareketler nedeniyle (solunum ve kalp hareketleri) dokular yer değiştirir ve bu değişimler çeşitli metotlar kullanılarak ölçülür. Bu şekilde ölçülen stres kantifiye edilemez ancak üniform normal stres tahmin edilerek normal strain ölçülür. Daha sonra bu iki veri kullanılarak kalitatif olarak Young's modülüs ve dolayısıyla dokunun sertlik derecesi hesaplanır. Hesaplanan değerler ile genelde düşük sertliğin mavi, yüksek sertliğin kırmızı olarak kodlandığı elastografik haritalar gri skala ultrason görüntüleri üzerine eklenir.

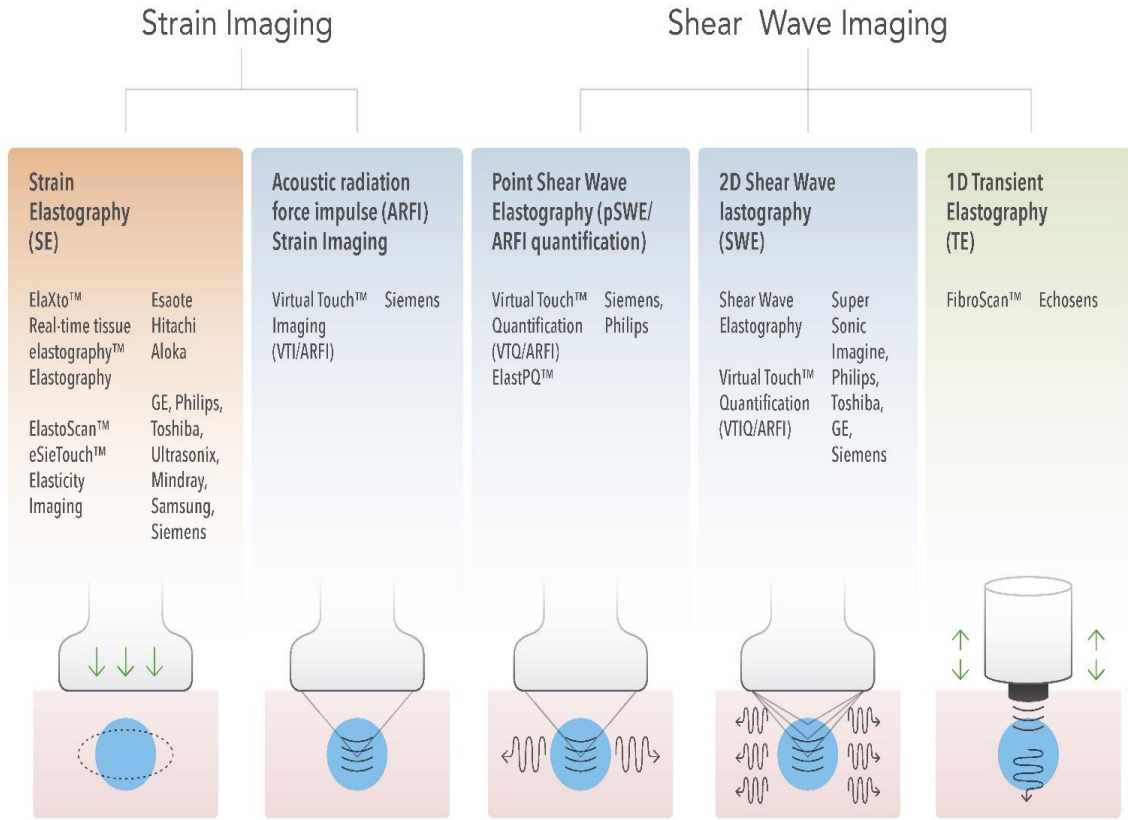
Alternatif bir strain elastografi metodu olan "Acoustic radiation force impulse" (ARFI) görüntüleme, manuel kompresyon yerine transdüser ile itici bir akustik dalga yollar ve dokunun yüzeye dik olan yer değişimi hesaplanır. Daha sonra değişimler aynen strain elastografide olduğu gibi ölçülür ve haritalandırılır [99].

SWE'de ana olarak 3 farklı teknik kullanılır; 1) Boyutlu transient elastography (1D-TE), 2) Nokta shear wave elastography (pSWE), 3) 2 boyutlu shear wave elastography (2D-SWE). Güncel radyoloji pratiğinde 1D-TE'nin kullanım alanı yoktur.

pSWE incelemede ARFI dalgaları kullanılır ancak bu sefer dokuların yer değişiminin kendisi ölçülmez, bunun yerine ARFI tarafından oluşturulan longitudinal dalgaların bir kısmı shear dalgalarına dönüştürülür ve bu dalgaların yüzeye dik olan hızı

ölçülerek Young's modülüs değeri ve kantitatif olarak dokunun elastisitesi hesaplanır [100-102].

2D SWE ise en güncel ve yeni elastografi tekniği olup diğer görüntülemelerdeki tek noktadan çıkan ARFI dalgaları yerine multipl sayıda odaktan ARFI dalgası yollayarak gerçek zamanlı olarak shear dalgalarının izlenebilmesine ve “shear wave velocity” (SWV) veya Young's modülüsün kantitatif olarak hesaplanmasına imkan sağlar. Şekil 7’de elastografi teknikleri kısaca özetlenmiştir [100-102].



Şekil 7. US elastografi tekniklerini özetleyen şematik resim

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya Ocak 2017 – Mayıs 2017 tarihleri arasında VUR tanılı çocuk yaş grubunda 49 hasta dahil edildi. Çalışmada yer alan tüm çocukların ailelerinden aydınlatılmış onam alındı. Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındı.

Çalışmamıza DMSA incelemeleri yapılan VSUG ile tanısı konmuş II. derece ve daha ileri düzeyde tek taraflı primer VUR'u olan çocuk yaş grubunda hastalar dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri; Daha önce böbrek cerrahisi geçiren hastalar, böbreğinde kitle veya kalsifikasyon bulunan hastalar, tek taraflı böbrek aplazisi veya agenezisi olan hastalar, VSUG ile bilateral VUR tanısı konan hastalar, UPB darlığı bulunan hastalar, 18 yaşın üzerinde hastalar, toplayıcı sistem veya üreter/mesanesinde taşı bulunan hastalar, son 6 ay içinde akut piyelonefrit atağı geçirmiş veya aktif olarak İYE olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bunların dışında sekonder VUR' u olan hastalar (Nörojen mesane, posterior üretral valv, taşa sekonder obstrüksiyon, çeşitli cerrahi işlemler sonrasında VUR gelişen hastalar) çalışmamıza alınmadı. Sonuç olarak çalışmamıza tek taraflı primer VUR tanılı 49 hasta dahil edildi. Tüm hastaların VUR tanıları uluslararası reflü çalışma kriterlerine göre belirlendi [44]. Hastaları SWE ve DMSA incelemeleri VSUG incelemesinden itibaren bir ay içerisinde gerçekleştirildi.

SWE incelemesi

SWE incelemeleri hastaların klinik, VSUG ve DMSA dataları hakkında bilgisi olmayan 2 ayrı radyolog tarafından gerçekleştirildi (A.K.U 10 yıllık radyoloji deneyimi ve 4 yıllık SWE deneyimi, D.C.A (4 yıllık radyoloji deneyimi ve 3 yıllık SWE deneyimi). İncelemelerin tamamı Toshiba Aplio platinum™ 500 (Toshiba medical systems, Michelle Drive Tustin) cihazında konveks transdüserler (frekans aralığı 1 - 6

MHz) ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara post-miksiyonel mesane boş olarak bakıldı. Hastaların böbrekleri operatörlerin aralarında belirledikleri ortak karar ile üst pol, orta kesim ve alt pol olarak 3 kısma ayrıldıktan sonra ölçümler bu 3 bölgeden ayrı ayrı yapıldı. Her bir bölge için 3'er ROI yerleştirildi. İncelemeler sırasında hastalar sağ ve sol lateral dekübit pozisyona getirilerek ölçümler yapıldı. Ölçüm sırasında hastalardan hafif inspiryum yapmaları ve nefeslerini hafif inspiryum pozisyonunda tutmaları istendi. ROI'lerin böbreğin korteksine konmasına ve medulladan kaçınılmasına özen gösterildi. Her bir böbrekten total 9 ölçüm yapıldı. Tüm hastalarda standart olarak ölçüm yapabilmek için her hastada 3mm çapında ROI'ler kullanıldı ve shear wave velocity (SWV) ölçümleri yapıldı. Tüm SWV ölçümleri m/s olarak hesaplandı. Her bir bölge için kullanılan ROI'lerin ortalama SWV değerleri hesaplandı ve kaydedildi. Hastaların görüntüleri hastanemizin görüntü depolama (PACS) (Extremepacs, Ankara, Turkey) sistemine aktarıldı.

DMSA inceleme

DMSA incelemeleri Philips Bright View'in dual gama kameralı sistemi (Philips, Amsterdam, the Netherlands) tarafından supine pozisyonda gerçekleştirildi. İncelemeler için işaretlenmiş teknesyum-99 molekülleri (Tc-99m) incelemeden yaklaşık 3 saat öncesinde intra-venöz (i.v) yolla hastalara verildi. Verilen dozların kiloya ve yaşa göre azaltılmasının hesaplanması Avrupa Nükleer Tıp Kurumu'nun standartlarına (20 kg(aralık bırakma) olan çocuklarda standart yetişkin dozunun (4-mCi) %48'ı,(aralık bırak) 30 kg olan çocuklarda %62'si) göre hesaplandı [103]. Efektif radyasyon dozu <0.01 mSv olarak hesaplandı. İncelemede azalmış kortikal Tc-99m DSMA tutulumları ve buna eşlik eden fokal veya generalize kontur bozulmaları skar dokusu olarak kabul

edildi. Hastaların görüntüleri hastanemizin görüntü depolama (PACS) (Extremepacs, Ankara, Turkey) sistemine aktarıldı.

İstatistiksel analiz

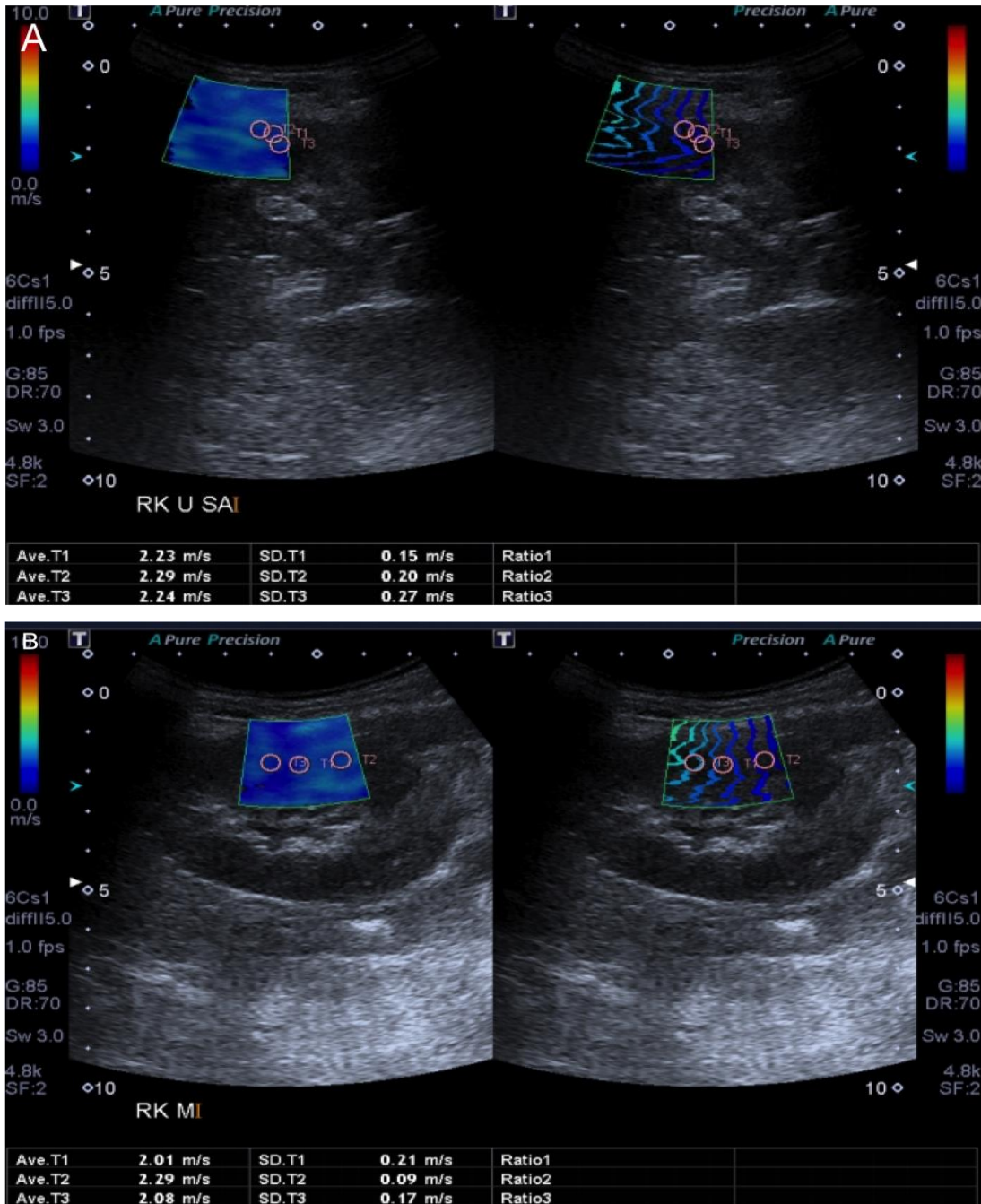
İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics versiyon 21 kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testiyle denetlendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, nitel değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. İki bağımsız kümenin farklılığı normal dağılıma uygun durumlarda Student's t test, normal dağılıma uygun olmayan durumlarda Mann-Whitney U testi uygulandı. İki bağımlı kümenin farklılığı, fark kümesinin normalliği sağlandığında eşli kümelerde t testi, sağlanmadığında Wilcoxon işaretli sıra testi ile sorgulandı. İki küme arasındaki ilişki sorgulaması için sürekli değişkenler söz konusuysa normallik sağlandığında Pearson korelasyon katsayısı, normallik sağlanmadığında Spearman korelasyon; ordinal değişkenler söz konusuysa Kendall's Tau-b korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak kabul edildi.

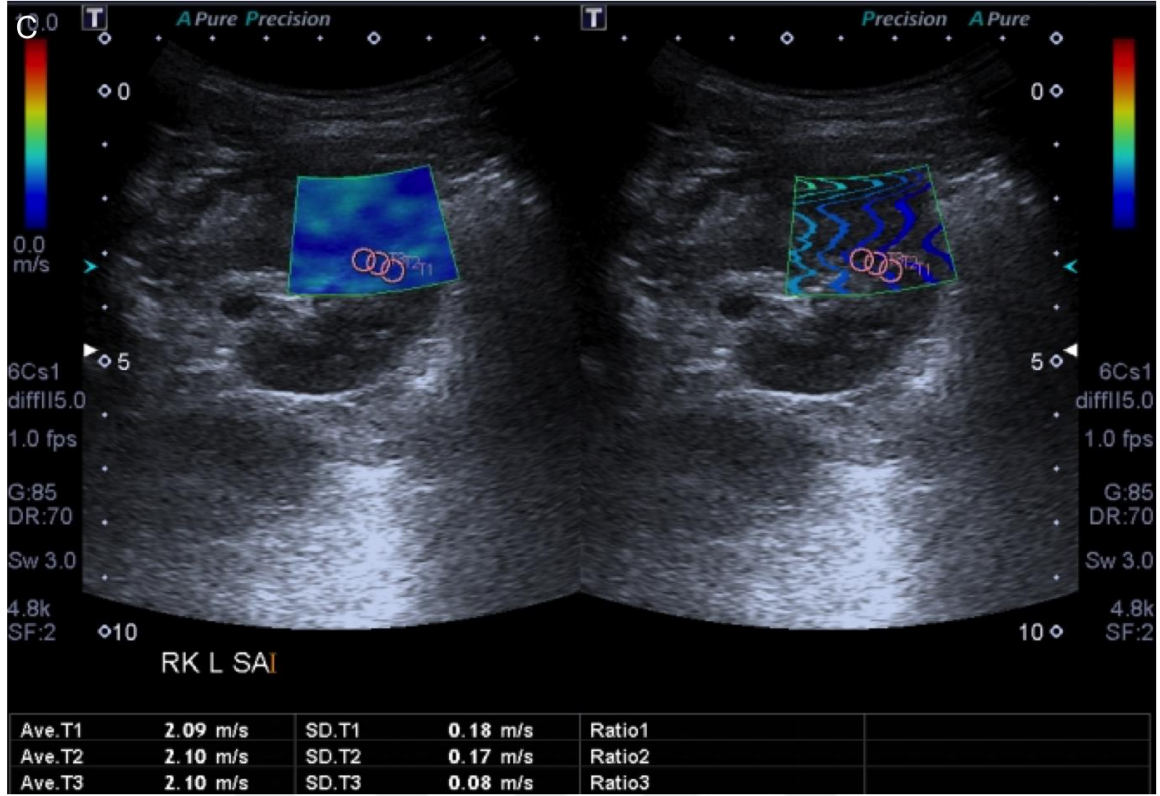
4. BULGULAR

Çalışmamızda 13'ü erkek (%26.5) ve 36'sı kız (%73.5) olmak üzere toplam 49 hasta yer aldı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 9.4 ± 3.4 (4-17 aralığında) olarak hesaplandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tek taraflı olarak, 15'inde II. Derece (%30.6), 17'sinde III. Derece (34.7), 17'sinde IV. derece (%34.7) VUR mevcuttu. Çalışmamıza katılan hastaların 49'unun da tek taraflı böbreğinde VSUG ile tespit edilebilen VUR yoktu. Hastaların VUR olmayan taraflarında DMSA ile tespit edilen renal skar saptanmadı. DMSA incelemede VUR olan tarafta toplam 28 böbrekte hiç bir bölgede skar saptanmazken (%571) 21 böbrekte saptandı (%429). DMSA incelemede 10 böbrekte sadece üst polde (%204) 2 böbrekte üst pol orta bölge ve alt polde (%41) 1 böbrekte üst ve alt polde (%2) 4 böbrekte sadece orta bölgede (%82) ve 4 böbrekte sadece alt polde (%82) skar dokusu olmak üzere toplam 26 bölgede skar saptandı. Hastaların 31'inde (%633) VUR sol tarafta iken 18'inde (%367) sağ tarafta VUR mevcuttu.

VUR' u olan ancak DMSA incelemede skar dokusu tespit edilmeyen 28 böbreğin ortalama SWV değerleri (210 ± 0.08 m/s) ile VSUG incelemede VUR tespit edilmeyen ve DMSA incelemede skar gözlenmeyen kontralateral normal böbreğin SWV değerleri (211 ± 006 m/s) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.0268$). Tek taraflı VUR olan ve DMSA incelemede böbreğinde skar dokusu tespit edilen 21 hastanın skar olan böbreklerinin ortalama SWV değerleri (228 ± 010 m/s) ile VSUG incelemede VUR tespit edilmeyen ve DMSA incelemede skar gözlenmeyen kontralateral normal böbreğin SWV değerleri (209 ± 005 m/s) arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı farklılık saptandı ($P < 0.001$).

Bunların dışında tek taraflı VUR olan ve DMSA incelemede böbreğinde skar dokusu tespit edilen 21 hastanın skar olan böbreklerinin ortalama SWV değerleri (228 ± 010 m/s) VUR’u olan ancak DMSA incelemede skar dokusu tespit edilmeyen 28 böbreğin ortalama SWV değerlerinden (210 ± 0.08 m/s) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$). Şekil 8’de bir hastanın SWE incelemesi örnek olarak gösterilmiştir.





Şekil 8. VSUG incelemede sağ böbreğinde tek taraflı III. derece reflü olan ve DMSA incelemede sağ böbrek üst polünde skar dokusu saptanan hastanın SWE incelemesi

Üst pol SWV değerlerinin (a) orta (b) ve alt polden (c) yüksek olduğu görülüyor.

Skar olan böbreklerdeki skar olan toplam 26 bölgenin ortalama SWV değeri (247 ± 0.52) skar olmayan toplam 121 bölgenin ortalama SWV değerinden (2.11 ± 0.08) anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0.001$).

Böbreğinde skar olan hastalarda VUR derecesi skar dokusu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($P = 0.0045$).

VUR'u olmayan normal böbreklerin alt, orta ve üst pollerinin ortalama SWV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P = 0.085$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, VSUG ile tespit edilen tek taraflı VUR'u olan ve DMSA ile tespit edilen skar dokusu bulunan böbreklerin SWV değerleri, karşı taraftaki normal böbreğe göre anlamlı olarak yüksek bulundu, fakat VSUG ile tespit edilen tek taraflı VUR olan ancak DMSA ile tespit edilen skar dokusu bulunmayan böbreklerin SWV değerleri ile karşı taraftaki normal böbreğin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bununla birlikte skar dokusu olan böbreklerde skarlı bölgelerin skar dokusu olmayan bölgelere göre SWV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti.

DMSA inceleme VUR hastalarında böbrek hasarını tespit etmede altın standart yöntemdir. Bununla birlikte DMSA incelemede VSUG'a göre daha az miktarda olsa da radyasyon maruziyeti mevcuttur [3,60,61]. DMSA incelemeleri her ne kadar teorik olarak VSUG'a göre daha az doz içerse de, pratik uygulamada merkezler arasında DMSA çekimlerinde doz farklılıkları olabilmekte, bazı merkezlerde normal dozun 20 katına varabilecek çekimler yapılmaktadır. Çekimlerdeki bu yüksek doz uzun dönemde karsinogenezde artış endişesi yaratmaktadır [104-106]. Bunun yanında DMSA incelemede anatomik yapıların değerlendirilmesi US ve VSUG'a göre daha yetersiz olarak yapılabilmektedir.

Böbrek elastografisi gerek yetişkin gerekse pediatrik popülasyonda son yıllarda ilgi odağı haline gelmeye başlamıştır. Literatürde böbrekteki çeşitli hastalıklar ve normal böbrekleri elastografik olarak değerlendiren bir çok yayın mevcuttur.

Literatürde yetişkin hastalarda normal böbreklerin SWV değerlerini ortaya koyan çalışmalar mevcut olup bir çalışmada SWV sağ böbrek için 2.19 m/s sol böbrek için 2.33 m/s bulunmuştur [107]. Diğer bir çalışmada ise normal böbreklerin ortalama

değeri 2.40 m/s olarak tespit edilmiştir [108]. Bizim çalışmamızda normal böbreklerin ortalama SWV değeri 2.09 m/s olarak tespit edilmiştir.

Bilgici ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı olan pediatrik popülasyonda yaptığı çalışmada kronik böbrek hastalığı olan böbreklerde SWV değerleri, normal böbreklere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur [109].

Takata ve arkadaşları, ARFI ile böbrek parankimal hastalığı olan ancak son dönem böbrek yetmezliği evresinde olmayan hastalarla, son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastaları ve normal böbrekli hastaları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada normal böbreklerin SWV değerleri diğer iki gruba göre yüksek çıkmıştır, ancak böbrek parankimal hastalığı olan ama son dönem böbrek yetmezliği evresinde olmayan böbreklerin SWV değerleri ile kronik böbrek hastalığı olan böbreklerin SWV değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Takata ve arkadaşları ARFI incelemenin geç dönemde böbrekte oluşan fibrotik süreçlerin derecesini saptamada yetersiz olduğunu ancak erken dönemde böbrek parankim hastalıklarının tanısında faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir [110].

Habibi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek taraflı UPB darlığı bulunan hastalarda ARFI yöntemiyle ölçülen SWV değerlerinin sağlıklı kontrol grubunda, UPB darlığı bulunan böbreklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada hidronefroz derecesi 1-2 olanların, hidronefroz derecesi 0 ve 3-4 olan gruba göre daha yüksek SWV değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir [111].

Yukarıda bahsedilen iki çalışmada da SWV değerleri ve parankimal hasar arasında negatif korelasyon bulunsa da literatürde bu iki çalışmanın sonuçları ile çelişen yayınlar mevcuttur.

Moon ve arkadaşlarının farelerin böbrekleri üzerinde yaptığı çalışmada SWE değerleri ile böbrekte gelişen fibrozisin histolojik derecesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [112].

Kim BJ ve arkadaşları subklinik rejeksiyonu olan ve olmayan transplante böbrekleri SWE ile değerlendirmiş ve sonuçları, biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, subklinik rejeksiyonu bulunan hastaların rezitif indekslerinde normal transplante böbrek ile anlamlı farklılık bulunmadığı halde, SWE değerlerinin subklinik rejeksiyonlu böbreklerde anlamlı olarak daha yüksek çıktığı ortaya konmuştur [113].

Bizim çalışmamız haricinde literatürde VUR üzerine yapılan iki elastografi çalışması mevcuttur. Bu çalışmalardan Costanza ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumlu olarak unilateral VUR'u olan skar gelişen böbreklerin SWV (5.70 ± 1.71 m/s) değerleri kontralateral böbreklere (4.09 ± 0.97 m/s) ve normal çocukların böbreklerine göre (3.13 ± 0.09) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [114]. Bunun yanında bu çalışmada kontralateral böbrekler ve normal çocukların böbrekleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya konmuştur [114]. Bizim çalışmamız ve Costanza ve arkadaşlarının çalışmasıyla çelişen sonuçları ortaya koyan Göya ve arkadaşlarının çalışmasında ARFI incelemede skar dokusu olmayan böbreklerin SWV değerleri (2.39 m/s) skar dokusu olanlara göre (1.83 ± 0.44) düşük bulunmuştur [108]. Ancak bu çalışmada hastalarda normal kabul edilen böbreklerde de VUR mevcut olup böbreklerin normal olup olmadığı sadece DMSA skorlarına göre ortaya konmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak Göya ve arkadaşlarının çalışmasında ARFI metodu kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmiştir [118].

Bugüne kadar literatürde yapılan elastografi çalışmalarının sonuçlarındaki çelişkiler, bu alanda daha geniş hasta grupları üzerinde daha detaylı ve titiz çalışmaların yapılması ihtiyacını doğurmuştur.

Syversveen ve arkadaşları, transplante böbreklerde ARFI incelemesinin transdüserine uygulanan basınçla doğru orantılı olduğunu öne sürmüşlerdir. Hipotezlerini kanıtlamak için transplante böbreklerde transdüserleri mekanik bir cihaz yardımıyla incelenecek böbreğin olduğu alana yerleştirmiş ve sırasıyla artan kuvvetlerde basınç uygulayarak ARFI ölçümleri yapmışlardır [115]. Çalışmanın sonucunda ARFI yöntemiyle ölçülen SWV değerleri ile transdüserine mekanik kol vasıtasıyla uygulanan basınç arasında anlamlı farklılık olduğu ancak herhangi bir basınç seviyesinde SWV değerleri ile transplante böbrekte gelişen fibrozis arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada karaciğerdeki tutarlı SWE-fibrozis derecesi ilişkisinin aksine böbreklerde tutarsız sonuçlar çıkmasını, böbreğin yapısal anizotropisi ve kan perfüzyonu ile ilişkili olduğunu ve böbrek elastisitesinin sadece fibrotik değişimlerden değil mekanik ve fonksiyonel parametreler olan anizotropi, vaskülarizasyon ve hidronefroz varlığından etkilendiği ileri sürülmüştür [116-118].

Xiaona ve arkadaşlarının çalışmasında böbreğin orta ve alt polleri arasındaki SWV değerlerinin farklı olduğu gösterilmiştir [119]. Xiaona ve arkadaşları bu farklılığı probtan yayılan sesin açısı ve böbreğin anizotropisine dayandırmışlardır [119]. Bob ve arkadaşları ise böbreğin orta polünden yapılan ölçümlerde tekrarlanabilirliğin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır [118]. Ancak bizim çalışmamızda kontralateral

hasar olmayan böbrekteki üst pol, orta kesim ve alt poller arasındaki SWV değerlerinde anlamlı farklılık yoktu.

Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda böbreğin korteksinin elastisite değerlerinin medulla ve renal sinüse göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [116,119,120]. Bu farklılık böbreğin farklı kompartmanlarının farklı yapılar içermesiyle açıklanmıştır. Renal korteks genel olarak proksimal ve distal tübüller ile glomerülü içerirken, medulla genel olarak henle kulpunu ve toplayıcı tübülleri içerir. Renal sinüsler ise kaliksleri, kan damarlarını ve yumuşak bağ dokuyu içermektedir [121].

Böbreğin yapısal farklılığının dışında böbrek kan akım parametrelerinin de elastografi değerleri üzerine etkisi gösterilmiştir. Asano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada karaciğerde fibrozisle birlikte artan SWV değerleri izlenmesine karşın SWV değerlerinin fibrozis ile karakterize olan son dönem böbrek yetmezliğinde düşük olmasının nedenini sorgulamışlardır [121]. Asano ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda azalan kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının bu hastalarda fibrozisin varlığına rağmen elastografi değerlerinde azalmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir [121].

Xiano ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışma bu bulguları destekler niteliktedir. Xiano ve arkadaşları renal kan akımını dereceli olarak azaltmış ve böbrekten elastografi ölçümleri almışlardır. Renal kan akımındaki azalma ve SWE değerlerindeki azalmanın korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır [119].

Warner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MR elastografi ile renal iskemi sırasında böbrek dokusunun elastisitesi ölçülmüş ve iskemi sırasında elastisite değerlerinde belirgin azalma gözlenmiştir [122]

Renal arter iskemisinin tam aksine, Xiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal ven ligasyonunun böbrek korteksinde elastisite artışı yaptığı gösterilmiştir. Xiano ve arkadaşları bu durumun artmış hidrostatik basınç, hipoksiye sekonder gelişen peritübüler interstisyel ödem ve renal venin böbrek içerisindeki dallarının içinde yer alan mikrotrombüslere bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir [119].

Öte yandan tıpkı karaciğer fibrozisinde olduğu gibi böbrekte fibrosiz oluşumuyla birlikte seyreden kronik böbrek yetmezliği ve skar oluşumu gibi durumlarda, tübülointerstisyel alanda başta kollajen olmak üzere artmış ekstraselüller matriks elemanlarının biriktiği yapılan histolojik incelemelerde gösterilmiş ve iyi bilinen bir antitedir [122]. Bizde çalışmamızda histopatolojik incelemeler ile konfirme edilen, SWV değerlerinin fibrosis ile arttığı karaciğer çalışmaları ile uyumlu olarak skar dokusu olan böbreklerde, karşı normal böbreğe göre daha yüksek SWV değerleri elde ettik. Bunun yanı sıra VUR olan ancak skar dokusu olmayan böbreklerde, henüz fibrotik süreçler başlamadığı veya başlasada DMSA ile saptanamayacak düzeylerde olduğu için, karşı taraftaki VUR olmayan normal böbrek ile benzer SWV değerleri saptadık. Bizce yapılan çok sayıda çalışmada farklı elastisite değerlerinin ortaya çıkışında ölçüm tekniği, ölçülen yer, böbreğin anizotropik ve farklı kompartmanlardan oluşan yapısı, ölçümde kullanılan teknik farklılıklar gibi bir çok etmenin yanı sıra, fibrozisin oluşum sürecinde, böbrekte fibrozisle birlikte arteriyel kan akımının ve glomerüler filtrasyondaki azalmanın sonucunda perfüzyon azalmasının dominant olduğu durumlar ve böbrekte skar dokusundaki ekstraselüller matriks artışının, perfüzyon azalmasına daha baskın olduğu durumlarda böbrekten yapılan elastografik incelemelerde farklı neticeler elde edilebilmektedir. Bu nedenle (nedeni ne olursa olsun ortaya çıkan etkiden bağımsız olarak fibrozisin artmış elastisite değerleri ortaya çıkardığı karaciğerden farklı olarak) böbreğin elastisite değerleri böbrekte ortaya çıkan

fibrotik deęişimlerin dıřında birçok farklı parametreden etkilenebilmekte ve bazı hastalıklarda parankimal hasara ve olası fibrotik cevaba raęmen dūřuk elastisite deęerleri ortaya çıkabilmektedir. Ancak bu teorinin ilerleyen dōnemlerde yapılacak bōbrek perfūzyonu, bōbreęin histolojik durumu ve bōbreęin elastisitesi gibi bir çok faktōrūn birlikte deęerlendirildięi çalıřmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda bazı limitasyon faktōrleri mevcuttu. Bu limitasyonlardan bazıları; elastografik incelemenin operatōr bağımlı olması, transūderin kompresyon derecesine ve hastanın hareketine bağlı olarak değerlerde değişiklikler olabilmesi, hastaların hidrasyon durumlarının ölçūm sırasında hesaba katılmaması, hastaların renal perfūzyon derecelerinin hesaplanmaması, hastaların bōbreklerinin histolojik incelemesinin yapılmaması ve son olarak nispeten az sayıda skar dokusu olan hastamız olması çalışmamızın ana limitasyon faktōrleriydi.

6. SONUÇ

SWE ucuz, radyasyon içermeyen bir yöntem olması, US incelemesi yapılan cihazlarla yapılabilmesi ve skar dokusunu saptamada faydalı bir yöntem olması nedeniyle VUR hastalarında DMSA ile saptanmış skar bulunan böbreklerde tedavi takibinde kullanılabilir. Ancak yazımızda daha önce de vurguladığımız gibi literatürde böbrek patolojilerinin SWE sonuçları üzerine tartışmalar mevcuttur. Bunun yanı sıra böbrek elastografi incelemesinde böbreğin heterojen iç yapısı hastalarda multipl sayıda ve son derece dikkatli bir biçimde yerleştirilmiş ROİ kullanılmasını gerektirmekte ve böbreğin görece derinde yer alması ölçüm sırasında teknik sıkıntılar oluşturabilmektedir. Bu iki neden inceleme süresinin uzamasına ve özellikle toleransı düşük olan pediatrik yaş grubunda VUR' lu hastalarda SWE incelemesinde sıkıntı oluşturmaktadır.

Sonuç olarak SWE VUR' da DMSA sintigrafisinin yerine kullanılabilir alternatif bir yöntemden çok, tamamlayıcı bir yöntem olarak öne çıkmakta ancak güncel tanı algoritmalarında yer alması için daha kapsamlı çalışmalar yürütülmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004;22:88–95.
2. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5:2.
3. Snow BW, Taylor MB. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *J Pediatr Urol* 2010;6:543–9.
4. Shortliffe Dairiki I. Urinary tract infections in infants and children. in: Walsh P, Retik A, Vaughan Darracott E, Wein A, editors. *Campbell's urology*. eighth edition. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1846-84.
5. Ki Hc, Kim So, Yoo DH, Hwang iS, Hwang ec, oh KJ, et al. abnormal dimercaptosuccinic acid scan may be related to persistence of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection. *Korean J Urol* 2012;53:716-20.
6. Sheu Jn, Wu KH, chen SM, Tsai JD, chao YH, lue KH. Acute 99mTc DMSa scan predicts dilating vesicoureteral reflux in young children with a first febrile urinary tract infection: a population-based cohort study. *clin nucl Med* 2013;38:163-8.
7. Carpenter Ma, Hoberman a, Mattoo TK, Mathews r, Keren r, chesney rW, et al. The RIVUR Trial: Pre and Baseline clinical associations of children With Vesicoureteral Reflux. *Pediatrics* 2013;132:34-45.

8. Shaikh n, Hoberman a, rockette He, Kurs-lasky M. Identifying children with vesicoureteral reflux: a comparison of 2 approaches. *J Urol* 2012;188:1895-9.
9. Fouzas S, Krikelli e, vassilakos P, gkentzi D, Papanas- tasiou Da, Salakos c. DMSa scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics* 2010;126:513-9.
10. Routh Jc, Bogaert ga, Kaefer M, Manzoni g, Park JM, retik aB, et al. Vesicoureteral re ux: current trends in diagnosis, screening, and treatment. *Eur Urol* 2012;61:773-82
11. Tekgul S, Riedmiller H, Gerharz E, et al. Guidelines on paediatric urology. European Association of Urology Web site. [http: www.uroweb.org/fileadmin/ user_upload/ Guidelines/19%20 Paediatric%20Urology.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/19%20Paediatric%20Urology.pdf). Updated 2011. Accessed June 2011.
12. Zamir G, Sakran W, Horowitz Yet al (2004) Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* 89: 466–468.
13. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children, II: comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol* 2008;38:54–63, quiz 126–7.
14. Hekimoglu, K, Donmez FY, Arslan S, Ozdemir A, Demir C, & Yazici C. The role of shear wave elastography in the diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis. *Medical ultrasonography* 2015;17, 32226.

15. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998; 20:260–274.
16. Ucar, A. K., Alis, D., Samanci, C., Aslan, M., Habibi, H. A., Dikici, A. S., & Adaletli, I. (2017). A preliminary study of shear wave elastography for the evaluation of unilateral palpable undescended testes. *European Journal of Radiology*, 86, 248-251.
17. Kılıç, F., Kayadibi, Y., Yüksel, M. A., Adaletli, İ., Ustabasıoğlu, F. E., Öncül, M., & Kantarcı, F. (2015). Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 21(3), 202.
18. Dikici, A. S., Ustabasioglu, F. E., Delil, S., Nalbantoglu, M., Korkmaz, B., Bakan, S., & Kantarci, F. (2016). Evaluation of the Tibial Nerve with Shear-Wave Elastography: A Potential Sonographic Method for the Diagnosis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Radiology*, 282(2), 494-50
19. Erwin BC, Carroll BA, Muller H: A sonographic assessment of neonatal renal parameters. *J Ultrasound Med* 1985;4:217.
20. Han BK, Babcock DS Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:611.
21. Haller JO, Berdon WE, Friedman AP: Increased renal cortical echogenicity: a normal finding in neonates and infants. *Radiology* 1982;142:173.
22. Lafortune M, Constantin A, Breton G, et al: Sonography of hypertrophied column of Bertin. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:53

23. Haller JO, Berdon WE, Friedman AP: Increased renal cortical echogenicity: a normal finding in neonates and infants. *Radiology* 1982;142:173.
24. Fernbach SK, Davis TM: The abnormal renal axis in children with spina bifida and gibbus deformity—the pseudohorseshoe kidney. *J Urol* 1986;136:1258.
25. Hoffer FA, Hanabergh AM, Teele RL: The interrenicular junction: a mimic of renal scarring on normal pediatric sonograms. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1075.
26. Ryan S, McNicholas M, Eustace S. *Anatomy for Diagnostic Imaging 2e*. Saunders Ltd. (2004) ISBN:0702026204.
27. Butler P, Mitchell A, Healy JC. *Applied Radiological Anatomy*. Cambridge University Press. (2012) ISBN:0521766664.
28. Cremin BJ: A review of ultrasonic appearances of posterior urethral valves and ureteroceles. *Pediatr Radiol* 1986;16:357.
29. Riccabona M, Lindbichler F, Sinzig M: Conventional imaging in paediatric urology. *Eur J Radiol* 2002;43:100.
30. Jecquier S, Paltiel H, Lafortune M: Ureterovesical jets in children and infants: duplex and color Doppler US studies. *Radiology* 1990;175:349.
31. Riccabona M, Schwinger W, Ring E, Aigner R: Amplitude coded color Doppler sonography in pediatric renal disease. *Eur Radiol* 2001;11:861.
32. Seruca H: Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol* 1989;142:494.
33. Sillen U: Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol* 1999;13:355.

34. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004;364:1720–2.
35. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587–93.
36. Skoog SJ, Peters CA, Arant Jr BS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2010;184: 1145–51.
37. Pirker ME, Colhoun E, Puri P. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? *J Urol* 2006;176:1842–6
38. Pirker ME, Mohanan N, Colhoun E, Barton D, Green A, Puri P. Familial vesicoureteral reflux: influence of sex on prevalence and expression. *J Urol* 2006;176:1776–80.
39. Hannula A, Venhola M, Renko M, et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1463–9.
40. Menezes M, Puri P. Familial vesicoureteral reflux—is screening beneficial? *J Urol* 2009;182(Suppl 4):1673–7.
41. Alsaywid BS, Saleh H, Deshpande A, et al. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. *J Urol* 2010;184:1598–603.
42. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992;148:1739–42.

43. Ural Z, Ulman I, Avanoglu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2008;179:1564–7.
44. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985;15:105–9.
45. Garin EH, Campos A, Homsy Y: Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998;12:249.
46. Peters, C., & Rushton, H. G. (2010). Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *The Journal of Urology*, 184(1), 265-273.
47. Kari JA1, El-Desoky SM, Basnawi F, Bahrawi O. Vesicoureteric reflux in children. *Urol Ann.* 2013 Oct;5(4):232-6. doi: 10.4103/0974-7796.120292.
48. Estrada Jr CR, Passerotti CC, Graham DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol* 2009;182:1535–41.
49. Coplen DE, Austin PF, Yan Y, et al. Correlation of prenatal and postnatal ultrasound findings with the incidence of vesicoureteral reflux in children with fetal renal pelvic dilatation. *J Urol* 2008;180.
50. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology* 2003;61:1238–42, discussion 1242–3.

51. Peters CA, Skoog SJ, Arant Jr BS, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2010;184:1134–44.
52. Avni FE, Hall M, Janssens F: Urinary tract infection. In Fötter R (ed): *Pediatric Uroradiology*. Berlin, Springer, 2001:145.
53. Estrada CR, Peters CA, Retik AB, et al. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis—should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol* 2009;181:801–6, discussion 806–7.
54. Naseer SR, Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol* 1997;158:566–8.
55. Bernstein J, Arant BS: Morphological characteristics of segmental scarring in vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1712.
56. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelos MM, et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1891–6.
57. Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H et al: Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 439.
58. Gobet R, Cisek LJ, Zotti P et al: Experimental vesicoureteral reflux in the fetus depends on bladder function and causes renal fibrosis. *J Urol* 1998; 160: 1058.

59. Gobet R, Cisek LJ, Chang B et al: Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. *J Urol* 1999; 162: 1090.
60. Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E, et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 2009;39:239–44.
61. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children, II: comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol* 2008;38:54–63, quiz 126–7.
62. Lee MD, Lin CC, Huang FY, et al. Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr* 2009;154:797–802.
63. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195–202.
64. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160: 1019–22.
65. Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1978;53:210–7.
66. Subcommittee on Urinary Tract Infection and Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical

practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595–610.

67. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, et al. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol* 2008;38:138–45.
68. Pohl HG, Belman AB. The “top-down” approach to the evaluation of children with febrile urinary tract infection. *Adv Urol* 2009:783409.
69. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007;151: 581–4.
70. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000;105:800–4.
71. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010;6:212–31.
72. Elder JS, Peters CA, Arant Jr BS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846–51.
73. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal

Tracts (PRIVENT) investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009 29;361:1748–59.

74. Williams GJ, Wei L, Lee A, et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001534.
75. Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001532; update in *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001532.
76. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child* 2005;90:853–8.
77. Greenfield SP, Chesney RW, Carpenter M, et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. *J Urol* 2008;179:405–7.
78. Greenfield SP. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. *Curr Urol Rep* 2011;12:126–31.
79. Brandstrom P, Neve'us T, Sixt R, et al. The Swedish reflux trial in children, IV: renal damage. *J Urol* 2010;184:292–7.
80. Garin EH. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multi-center, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626–32.
81. Pennesi M, North East Italy Prophylaxis in VUR Study Group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing

- pyelonephritis and renal scars? a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:e1489–94.
82. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al., IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122: 1064–71.
83. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674–9.
84. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children, III: urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010;184:286–91.
85. 85. Matouschek E. Die Behandlung des Vesikorenenal Reflexes durch Transurethrale Einspritzung von Teflonpaste. *Urologe A* 1981;20: 263–4.
86. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:7–9.
87. Sorensen MD, Koyle MA, Cowan CA, Zamilpa I, Shnorhavorian M, Lendvay TS. Injection volumes of dextranomer/hyaluronic acid are increasing in the endoscopic management of vesicoureteral reflux. *Pediatr Surg Int* 2010;26:509–13.
88. Lendvay TS, Sorensen M, Cowan CA, Joyner BD, Mitchell MM, Grady RW. The evolution of vesicoureteral reflux management in the era of

dextranomer/hyaluronic acid copolymer: a pediatric health information system database study. *J Urol* 2006;176: 1864–7.

89. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006;175:716–22.
90. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics* 2010;125:1010–9.
91. Dave S, Lorenzo AJ, Braga LH, et al. Learning from the learning curve: factors associated with successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux using dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 2008;180:1594–9.
92. EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004;171:2413–6.
93. Holmdahl G, Brandstrom P, Lackgren G, et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol* 2010; 184:280–5.
94. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001;166:1887–92.
95. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children—United States branch. *J Urol* 1992;148: 1674–5.

96. Marchini GS, Hong YK, Minnillo BJ, et al. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. *J Urol* 2011;185: 1870–5.
97. JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013; 94: 487-95.
98. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015; 41: 1126-47.
99. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Current medical imaging reviews*. 2011; 7: 328-39.
100. Kamaya A, Machtaler S, Safari Sanjani S, Nikoozadeh A, Graham Sommer F, Pierre Khuri-Yakub BT, et al. New technologies in clinical ultrasound. *Seminars in roentgenology*. 2013; 48: 214-23.
101. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin*. 2013; 34: 169-84.
102. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques. *American journal of roentgenology*. 2015; 205: 22-32.

103. Lassman M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F (2007) The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:796–798.
104. Treves ST, Davis RT, Fahey FH. Administered radiopharmaceutical doses in children: a survey of 13 pediatric hospitals in North America. *J Nucl Med* 2008;49:1024–7.
105. Mandell GA, Eggli DF, Gilday DL, et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children, version 3.0. http://interactive.snm.org/docs/pg_ch32_0403.pdf. Updated 2003. Accessed December 2011.
106. Ziessman HA, Majd M. Importance of methodology on (99m)technetium dimercapto-succinic acid scintigraphic image quality: imaging pilot study for RIVUR (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux) multicenter investigation. *J Urol* 2009;182:272–9.
107. Chen MJ, Cheng HL, Chiou YY (2013) Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesicoureteral reflux children: a long-term follow-up retrospective cohort study. *PLoS One* 8:57954
108. Göya C, Hamidi C, Ece A, Okur MH, Taşdemir B, Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Teke M, Şahin C. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for detection of renal damage in children *Pediatr Radiol*. 2015 Jan;45(1):55-61. doi: 10.1007/s00247-014-3072-3.
109. Bilgici MC, Bekci T, Genc G, Tekcan D, Tomak L. Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in the Evaluation of Renal Parenchyma Elasticity in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease: Preliminary

- Results. *J Ultrasound Med.* 2017 Aug;36(8):1555-1561. doi: 10.7863/ultra.16.08033. Epub 2017 Apr 8.
110. Takata T1, Koda M1, Sugihara T1, Sugihara S1, Okamoto T1, Miyoshi K1, Matono T1, Hosho K1, Mae Y1, Iyama T1, Fukui T1, Fukuda S1, Munemura C1, Isomoto H1. Renal shear wave velocity by acoustic radiation force impulse did not reflect advanced renal impairment. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Dec;21(12):1056-1062. doi: 10.1111/nep.12701.
111. Habibi HA, Cicek RY, Kandemirli SG, Ure E, Ucar AK, Aslan M, Caliskan S, Adaletli I. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in the evaluation of renal parenchymal stiffness in patients with ureteropelvic junction obstruction. *J Med Ultrason* (2001). 2017 Apr;44(2):167-172. doi: 10.1007/s10396-016-0760-7. Epub 2016 Dec 8.
112. Moon SK, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Quantification of kidney fibrosis using ultrasonic shear wave elastography: experimental study with a rabbit model. *J Ultrasound Med.* 2015 May;34(5):869-77. doi: 10.7863/ultra.34.5.869.
113. Kim BJ, Kim CK, Park JJ. Noninvasive evaluation of stable renal allograft function using point shear-wave elastography. *Br J Radiol.* 2017 Oct 12:20170372. doi: 10.1259/bjr.20170372. [Epub ahead of print]
114. Bruno C, Caliarì G, Zaffanello M, Brugnara M, Zuffante M, Cecchetto M, Minniti S, Pedt A, Talamini G, Pozzi-Mucelli R. Acoustic radiation force impulse (ARFI) in the evaluation of the renal parenchymal stiffness in paediatric patients with vesicoureteral reflux: preliminary results. *Eur*

Radiol. 2013 Dec;23(12):3477-84. doi: 10.1007/s00330-013-2959-y. Epub 2013 Jul 24.

115. Syversveen T1, Midtvedt K, Berstad AE, Brabrand K, Strøm EH, Abildgaard A. Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients Eur Radiol. 2012 Oct;22(10):2130-7. doi: 10.1007/s00330-012-2476-4. Epub 2012 May 19.
116. Gennisson JL, Renier M, Catheline S, et al. Acoustoelasticity in soft solids: assessment of the nonlinear shear modulus with the acoustic radiation force. J Acoust Soc Am. 2007;122(6):3211–9.
117. Goertz RS, Amann K, Heide R, et al. An abdominal and thyroid status with acoustic radiation force impulse Elastometry—a feasibility study: acoustic radiation force impulse Elastometry of human organs. Eur J Radiol. 2011;80(3):e226–30.
118. Bob F, Bota S, Sporea I, et al. Kidney shear wave speed values in subjects with and without renal pathology and inter-operator reproducibility of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI)—preliminary results. PLoS One. 2014;9(11):e113761.
119. Xiaona Liu, Na Li†, Tao Xu et al. Effect of renal perfusion and structural heterogeneity on shear wave elastography of the kidney: an in vivo and ex vivo study.
120. Menzilcioglu MS, Duymus M, Citil S, et al. Strain wave elastography for evaluation of renal parenchyma in chronic kidney disease. Br J Radiol. 2015;88(1050):20140714.

121. Asano K, Ogata A, Tanaka K, et al. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med.* 2014;33(5):793–801.
122. Warner L, Yin M, Glaser KJ, et al. Noninvasive in vivo assessment of renal tissue elasticity during graded renal ischemia using MR elastography. *Investig Radiol.* 2011;46(8):509–14.
123. Tim D. Hewitson. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Jun;296(6):F1239-44. doi: 10.1152/ajprenal.90521.2008. Epub 2009 Jan 14.