



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEDENİYLE
SUBÜRETERİK ENJEKSİYON VE
ÜRETERONEOSİSTOSTOMİ (LİCH-GREGOİR
YÖNTEMİ) YAPILAN HASTALARDA TEDAVİ
SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SERKAN ARSLAN

KAYSERİ –2011



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEDENİYLE
SUBÜRETERİK ENJEKSİYON VE
ÜRETERONEOSİSTOSTOMİ (LİCH-GREGOİR
YÖNTEMİ) YAPILAN HASTALARDA TEDAVİ
SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SERKAN ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MUSTAFA KÜÇÜKAYDIN

KAYSERİ - 2011

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	I
TABLO LİSTESİ.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ, HİSTOLOJİ, EMBRİYOLOJİ.	3
2.2. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ.....	9
2. 3. VUR TEDAVİSİ.....	21
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. HASTALAR	25
3.2. REFLÜNÜN DERECELENDİRİLMESİ	26
3.3. SİNTİGRAFİK İNCELEME	26
3.4. TEDAVİ YÖNTEMİ	27
3.5. CERRAHİ TEKNİK	27
3.6. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	52
TEZ ONAY SAYFASI.....	63

KISALTMALAR

DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
DSD	: Detrusor-sfinkter dissinerjisi
DTPA	: Dietilentriaminpentasetik asit
EMG	: Elektromyografi
FDA	: Food and Drug Administration
HT	: Hipertansiyon
İRR	: İnrarenal reflü
İU	: İntrauterin
İVP	: İntravenöz pyelografi
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
MAG-3	: Merkaptoasetiltriglisin
PKE	: Pelvikalisiyel ektazi
PUV	: Posterior üretral valv
RNS	: Radyonüklid voiding sistoüretrografi
RN	: Reflü nefropatisi
STING	: Subüreterik enjeksiyon
SF	: Serum fizyolojik
TİYE	: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu
UP	: Üreteropelvik
USG	: Ultrasonografi
UV	: Üreterovezikal
ÜVB	: Üreterovezikal bileşke
VSUG	: Voiding sistoüretrogram
VUR	: Vezikoüreteral reflü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : VUR'lu hastaların hastaneye başvuru nedenleri30

Tablo 2 : VUR'lu hastalarda saptanan ürolojik patolojiler..... 32

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Pronefroz, mezonefroz, metanefroz	4
Şekil 2: 5. hafta sonunda kloaka ve son barsak arasındaki ilişki görülmektedir. Üreter tomurcugu metanefrik mezoderme (blastem) gömülmüştür.....	5
Şekil 3: Böbreğin sagittal görünümü.....	6
Şekil 4: Üreterovezikal bileşke.....	7
Şekil 5: Normal üreterotrigoal yapı. (A) Üreterovezikal bileşkenin yandan görünümü. (B) Derin trigonun görünümü.....	12
Şekil 6 A: Normal submukozal tünel. B: Kısa submukozal tünel	14
Şekil 7: Basit ve bileşik papilla	14
Şekil 8: Vezikoureteral Reflünün Derecelendirilmesi.....	16
Şekil 9: Lich-Gregoir Yöntemi.....	23
Şekil 10: Subüreterik Dekstranomer ve hyaluronik asit enjeksiyon.....	24
Şekil 11 A: Subüreterik enjeksiyonun yapılması ve kabarıklık oluşması.	27
Şekil 11 B: O'Donnell-Puri tekniğiyle endoskopik VUR tedavisi.....	28
Şekil 12: Pfannenstiel kesi.....	29
Şekil 13: Üreterin askıya alınması.....	29
Şekil 14: Üreter çevresinin diseke edilmesi.....	29
Şekil 15: Tünel için hazırlanmış alan.....	29
Şekil 16: Kas tabasının dikilmesi	29
Şekil 17: Submukozal tünel oluşturulması.....	29
Şekil 18: VUR dereceleri.....	31
Şekil 19: Hastaların VUR dereceleri ile USG' de PKE'lerin karşılaştırılması.....	32
Şekil 20: VUR dereceleri ile böbrek skar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	33

Şekil 21: Hastaların USG ve sintigrafi sonuçları.....	33
Şekil 22: VUR dereceleri ile enjeksiyon sıklığının değerlendirilmesi.....	34
Şekil 23: VUR dereceleri ile STING sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi..	35
Şekil 24: Hastaların VUR dereceleri ile tedavileri arasındaki ilişki.....	36
Şekil 25: Tedavi ile düzelen ve VUR derecesi azalan hastalar.....	36
Şekil 26: VUR'lu hastalara uygulanan tedavi yöntemleri.....	37
Şekil 27: STING komplikasyonları.....	37
Şekil 28: Lich-Gregoir yöntemi ile ameliyat edilen hastalarda komplikasyonlar....	38

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEDENİYLE SUBÜRETERİK ENJEKSİYON
VE ÜRETERONEOSİSTOSTOMİ (LİCH-GREGOİR YÖNTEMİ) YAPILAN
HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARI**

ÖZET

Amaç: Veziköüreteral reflü (VUR) nedeniyle subüreterik enjeksiyon (STING) ve üreteroneosistostomi (Lich-Gregoir yöntemi) yapılan hastalar radyolojik, sintigrafik görüntüler, laboratuvar bulguları ve mesane fonksiyonları açısından değerlendirilerek her iki tedavi yönteminin etkinliğinin belirlenmesi.

Materyal ve Metod: Ocak 2002–Ocak 2010 tarihleri arasında tek taraflı VUR nedeniyle STING ve üreteroneosistostomi (Lich-Gregoir yöntemi) yapılan 32’si (%30) erkek, 74’ü (%70) kız, 0–17 yaş (ortalama 7.5 ± 4 yaş) arasında 106 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, mesane fonksiyon bozukluğu, laboratuvar değerleri, radyoloji ve sintigrafi bulguları retrospektif olarak incelendi. VUR dereceleri ile pelvikalisiyel ektazi, skar, tedavi yöntemleri ve sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 67'sinde (%63) sol, 37'sinde (%37) sağ VUR tespit edilmiştir. Sıfır bir yaş aralığındaki hastalar en sık ateş, kusma, huzursuzluk, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 1-5 yaş aralığındaki hastalar en sık İYE, 5 yaşın üzerindeki hastalar ise en sık idrar inkontinansı nedeniyle başvurmuştur. En sık III. derece (42 hasta, %40) VUR tespit edildi. Hastaların %57'sinde ek ürolojik patoloji, 44'ünde (%42) pelvikalisiyel ektazi (PKE), 54'ünde (%51) dimerkaptosüksinik asit'de (DMSA) skar saptanmıştır. I-II. derece VUR'lu 21 (%91) hastaya, III. derece VUR'lu 39 (%93) hastaya, IV. derece VUR'lu 13 (%62) hastaya, V. derece VUR'lu yedi (%35) hastaya STING yapıldı. Hastaların 47'sine (%59) 1 kez, 20'sine (%25) 2 kez, 13'üne (%16) 3 kez STING yapıldı. I. ve II. derece VUR'lu 20 (%87) hastaya, III. derece VUR'lu 28 (%67) hastaya, IV. derece VUR'lu sekiz (%38) hastaya ve V. derece VUR'lu dört (%20) hastaya sadece STING yapılarak VUR düzelmiş veya derecesi azalmıştır. STING ve üreteroneosistostomi (Lich Gregoir yöntemi) yapılan I.ve II. derece VUR'lu 20 (%87) hastada, III. derece VUR'lu 31 (%74) hastada, IV. derece VUR'lu 17 (%81) hastada, V.derece VUR'lu 18 (%90) hastada VUR tamamen düzelirken, I.ve II. derece VUR'lu 3 (%13) hastanın, III. derece VUR'lu 11 (%26) hastanın, IV. derece VUR'lu dört (%19) hastanın, V. derece VUR'lu iki (%10) hastanın VUR derecesi azalmıştır. Toplam 106 hastanın 86'sı (%81) tedavi sonucunda tamamen düzelirken, 20'sinin (%19) VUR derecesi azalmıştır.

Sonuç: STING özellikle düşük dereceli VUR için iyi bir alternatiftir. Uzun dönem takip edilmesi, açık cerrahiye göre başarı şansının düşük olması, yüksek dereceli VUR'lu hastalarda etkisinin düşük olması gibi dezavantajları vardır. Üreteroneosistostomi (Lich Gregoir yöntemi); özellikle yüksek dereceli VUR'un cerrahi tedavisinde etkili, morbiditesi az ve başarı oranı yüksek bir tekniktir.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, veziköüreteral reflü, reflü nefropatisi, subüreterik enjeksiyon, üreteroneosistostomi

**TREATMENT OUTCOME THE PATIENTS ADMINISTERED WITH
SUBURETERIC INJECTION AND URETERONEOCYSTOSTOMY (LICH –
GREGOIR TECHNIQUE) DUE TO VESICoureTERAL REFLUX**

ABSTRACT

Aim: To evaluate patients treated with subureteric injection (STING) and ureteroneocystostomy (Lich – Gregoir technique) due to vesicoureteral reflux (VUR) in terms of radiologic, scintigraphic images, laboratory findings and bladder functions and to determine the effectiveness of both treatment modalities.

Materials and methods: A total of 106 patients, 32 (30%) males and 74 (70%) females aged between 0 and 17 years of age (mean 7.5), who were treated with STING and ureteroneocystostomy (Lich – Gregoir technique) between January 2002 – January 2010 were investigated. Patients' age, gender, complaints at presentation, bladder function impairment, laboratory outcome and radiologic and scintigraphic findings were retrospectively examined. The relationship between VUR grades and pelvicalyceal ectasia, scars, treatment modalities and outcome was evaluated.

Results: Left VUR was found in 67 (63%) and right VUR in 37 (37%) of the patients. The most common presentation findings were fever, vomiting, discomfort and urinary tract infection (UTI) in patients in the 0-1 age range, UTI in the 1-5 age range and urinary incontinence in patients over 5 years old. The most common VUR level was defined as Grade III in 42 patients (40%). Additional urologic pathology was found in 57% of the patients, while pelvicalyceal ectasia was found in 44 (42%) and scars were seen in Dimercaptosuccinic acid (DMSA) in 54 (51%) of the patients. STING was performed on 21 (91%) patients with VUR Grade I and II, 39 (93%) patients with VUR Grade III, 13 (62%) patients with VUR Grade IV and on 7 (35%) patients with VUR Grade V. STING was performed on 47 (59%) patients once, on 20 (25%) patients twice and on 13 (16%) patients three times. VUR was resolved or regressed in 20 (87%) patients with Grade I and II, 28 (67%) patients with Grade III, eight (38%) patients with VUR Grade IV and in four (20%) patients with VUR Grade V by administering STING alone. While VUR was completely resolved in 20 (87%) patients with Grade I and II, 31 (74%) patients with VUR Grade III, 17 (81%) patients with VUR Grade IV and 18 (90%) patients with VUR Grade V were treated with both STING and ureteroneocystostomy (Lich – Gregoir technique). VUR regressed in three (13%) patients with VUR Grade I and II, 11 (26%) patients with VUR Grade III, four (19%) patients with VUR Grade IV and in two (10%) patients with VUR Grade V. In total 86 (81%) of 106 patients recovered completely and VUR regressed in 20 (19%) patients.

Conclusion: STING is a good alternative especially for patients with low grade VUR. However, it has some drawbacks such as long follow-up period, lower rate of success compared to open surgery and is less effective in patients with high grade VUR. Ureteroneocystostomy (Lich – Gregoir technique) is a method with less morbidity and a high success rate, especially in the treatment of patients with higher grade VUR.

Key words: Children, vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, subureteric injection, ureteroneocystostomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

VUR idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçması olarak tarif edilmiştir. Çocuklarda en sık rastlanan ürolojik patolojilerden biridir. Sağlıklı çocuklarda VUR görülme sıklığı yaklaşık %1 kadardır. Yaş küçüldükçe görülme sıklığı artmaktadır (1).

İYE olan çocuklarda VUR görülme sıklığı %30-50 arasındadır. VUR'lu hastaların %30'unda renal parankim skarı görülmektedir. VUR ve yüksek mesane içi basınç birlikteliğinde, enfeksiyon olmadan da reflü nefropatisi (RN) oluşabilmektedir (2).

VUR'un istenmeyen etkilerinden biri idrarın mesaneden böbreklere kadar erişmesi ve intrarenal reflü (İRR) yoluyla renal skara yol açmasıdır. Batı ülkelerinde son dönem böbrek yetmezliğinin etyolojisinde %5-12 oranında RN saptanmış olup, bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (3). Tanıda gecikme ya da yetersiz tedavi sonucunda, VUR; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (TİYE), büyüme-gelişme geriliği, hipertansiyon (HT), RN ve kronik böbrek yetmezliğiyle (KBY) sonuçlanabilmektedir (4,5).

Kendiliğinden düzelmeyen VUR tedavisi ya cerrahi yolla ya da endoskopi ile yapılmaktadır. VUR tedavisinde STING diğer bir tedavi seçeneğidir. Bu işlemde endoskopik olarak materyal ureter orifisinin altına submukozal, lamina propriaya enjekte edilmektedir (6). Endoskopik tedavide subüreterik dekstronomer/hyaluronik asit enjeksiyon tüm dünyada en çok kullanılan madde haline gelmiştir (7). Dekstronomer ve hyaluronik asitin yer değiştirmemesi, biouyumlu olması ve

fibrozise neden olmaması önemlidir. Enjeksiyon tedavisi ile VUR'u düzeltmek başarısız olursa açık cerrahi işlem yapılabilmektedir (8).

En sık kullanılan üreteroneosistostomi teknikleri, Politano-Leadbetter, Cohen, Lich-Gregoir'dir. Cerrahi tedavide amaç mesane içerisinde üreter orifisinin en az 5 katı olacak şekilde submukozal tünel oluşturmaktır (9).

Lich-Gregoir yöntemi olarak bilinen teknik ilk defa 1961'de Lich tarafından yapılmış, daha sonra da Gregoir küçük modifikasyonlar yapmıştır. Lich-Gregoir yöntemi VUR tedavisinde sık uygulanmaktadır. En önemli avantajı mesane mukozası açılmadığından, mesane spazmı ve hematüri görülmemesidir. İntravezikal tekniklerde dizüri, sık idrara çıkma gibi şikâyetler ameliyattan birkaç hafta sonrasına kadar sürmektedir (10).

Bu çalışmada; VUR nedeniyle STING ve Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan hastalar radyolojik, sintigrafik, laboratuvar ve mesane fonksiyonları açısından değerlendirilerek her iki tedavi yönteminin etkinliğini belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

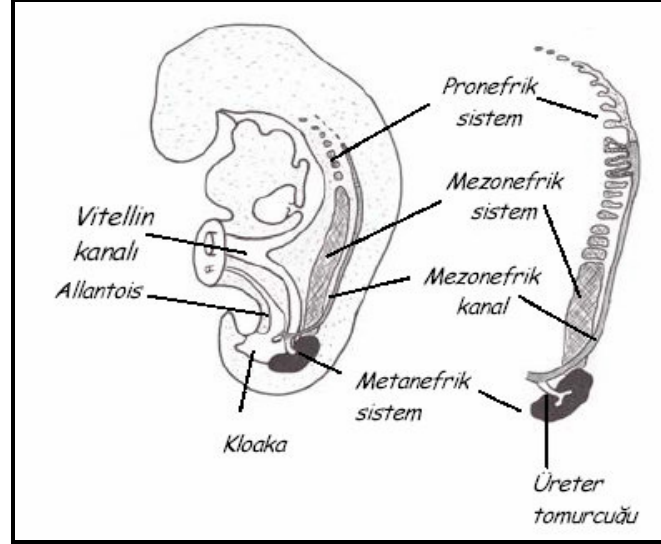
2.1. ANATOMİ, HİSTOLOJİ, EMBRİYOLOJİ

Üriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane, uretradan oluşmaktadır. İntrauterin gelişimin 16. gününde endodermal kökenli son barsağın (hindgut) kör ucu allantoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakayı önündeki dış yüzeyden ektodermal çöküntüde uzanan ve ince bir doku plağı olan kloakal membran ayırır. Gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında ürektal septum kloakayı primitif ürogenital sinüs (anterior parça) ve anorektal (posterior parça) olmak üzere ikiye ayırır. Kloakal membran ise önde ürogenital membran, arkada da anal membran şeklinde ikiye ayrılır (11).

Primitif ürogenital sinüs üç bölümden oluşur. Üst ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantoisle ilişkilidir. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus kalır. Erişkinlerde bu ligamente median umbilikal ligament denir. İkinci parça ise daha dar bir segment olan pelvik parçadır. Erkeklerde prostatik ve membranöz uretra buradan gelişir. Son parça ise ürogenital sinüsün fallik parçası olarak bilinen kalıcı ürogenital sinüştür (11).

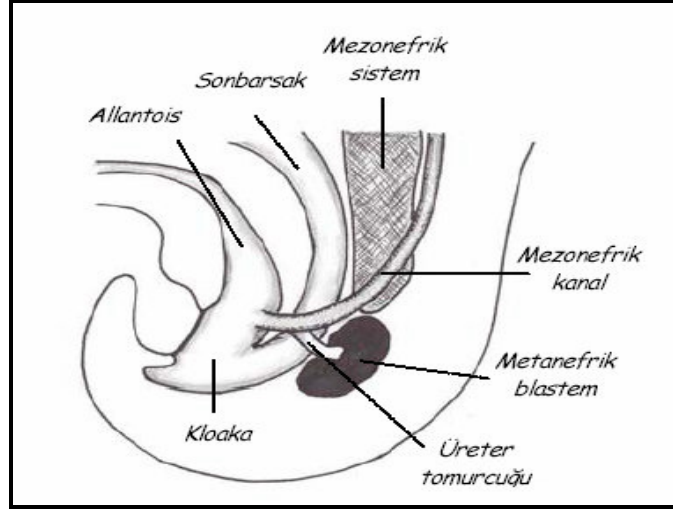
Kloakanın bölünmesi sırasında ürogenital sinüse ağızlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilerek bu yapıdan mesane tabanı ve trigon oluşur. Başlangıçta mezonefrik kanalların birer çıkıntısı halindeki üreterler ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra 7. haftaya kadar mesaneye ayrı ayrı girerler ve böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ile üreter orifisleri de kraniale doğru kayarlar (12).

Üriner sistem, genital sistemle birlikte karın boşluğunun arka duvarında yer alan intermediate mezodermden gelişir. Dördüncü haftanın başında intermediate mezoderm somitle ilişkisini kaybederek nefrotomları oluşturur. İntermediate mezoderm intrauterin (İU) yaşam boyunca kranialden kaudale doğru göçerek pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç böbrek sistemini oluşturur (Şekil 1) (10,13).



Şekil 1. Pronefroz, mezonefroz, metanefroz (10).

İntrauterin yaşamın erken döneminde mezonefrozun oluşumu sırasında, 3. üriner organ olan metanefroz yani kalıcı böbrek 5. haftadan itibaren hem intermediate mezodermden hem de mezonefrik duktustan köken alarak oluşmaya başlar. Bu sistemin boşaltım birimi metanefrotik mezodermden oluşsa da toplayıcı sistemi diğer iki nefrik sistemden farklı olarak mezonefrik duktustan köken alan üreter tomurcuğundan oluşur (Şekil 2) (14).



Şekil 2. 5. hafta sonunda kloaka ve son barsak arasındaki ilişki görülmektedir.

Üreter tomurcuğu metanefrik mezoderme (blastem) gömülmüştür (10)

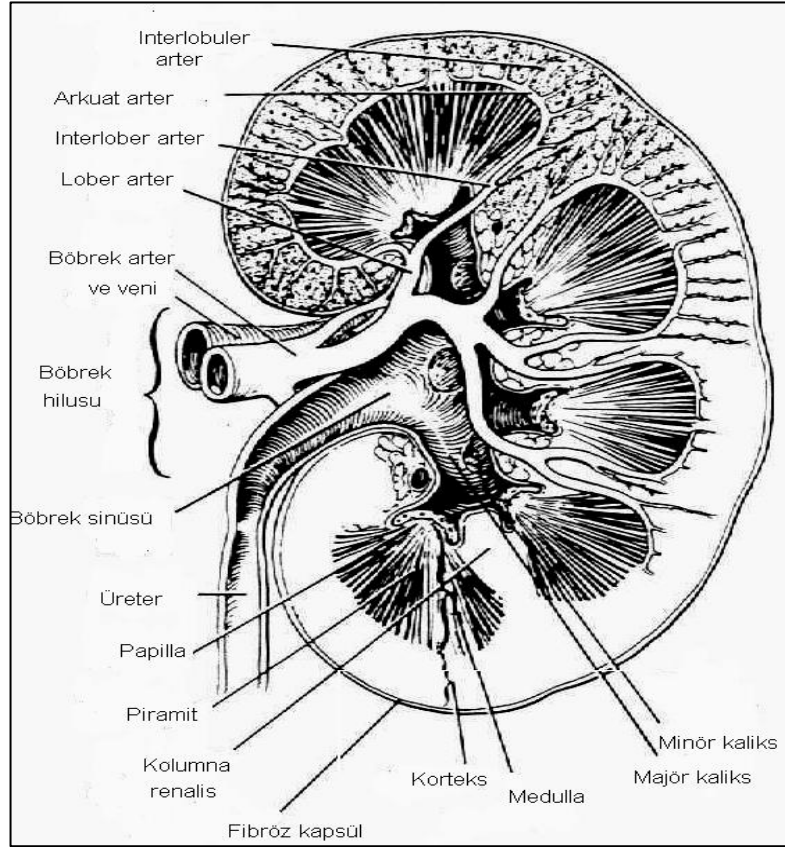
Üreter tomurcuğu metanefrik mezoderme gömülmüştür. Üreter tomurcuğundan; renal pelvis, major ve minor kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişir. Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin birçoğunun mekanizmasını açıklar (10,13). Üreter tomurcuğunun mezonefrik sistemin daha kaudalinden çıkması ortak boşaltım kanalının daha kısa olmasına neden olur ve primer VUR ile sonuçlanır. Bu kısa ortak kanal üreterlerin daha kraniale ve laterale doğru kaymasına neden olur. Böylece daha geniş bir trigon oluşur ve trigonal yapı daha kısa bir ortak kanalın emilmesiyle oluştuğundan daha az mezenkim içerir. Sonuçta daha lateral ve superiorda yerleşik, trigona fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur (15).

Böbrekler kolumna vertebralisin her iki yanında ve karın arka duvarının en üst kısmında bulunurlar. Böbreklerin etrafı gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu ile ön yüzü ise periton ile örtülüdür. Böbrekler 11. torakal vertebranın üst kenarı ile 3. lumbal vertebranın alt kutbu seviyesinde bulunur. Sağda karaciğerin bulunması nedeniyle, sağ böbrek soldakine oranla biraz daha aşağıda yerleşmiştir (11).

Böbrekler metabolizma sonucu artık ürünlerin ve fazla suyun dışarıya atılmasında, vücudun su ve elektrolit dengesini sağlamakla görevlidir. Dolaylı olarak kan basıncı üzerinde de etkili olur (11).

Böbreği besleyen renal arterler her iki tarafta 1. ve 2. lumbal vertebra hizasından dik açı ile aortadan ayrılır. Böbrek venleri ise v.cava inferiora açılır. Böbreğin sempatik ve parasempatik sinir lifleri önce plexus coeliacus daha sonra plexus renalis aracılığı ile böbreğe gelir (11).

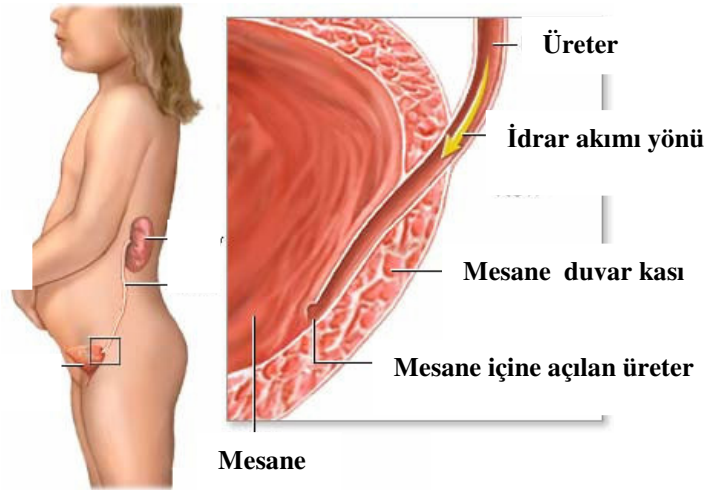
Böbrek dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılır. Renal medulla 10-18 adet konik veya piramidal yapılardan oluşur. Bunlar medüller piramitler adını alır. Her bir medüller piramitten kortekse doğru uzanan birbirine paralel tübül demetleri ve medüller ışınlar çıkar. Her medüller ışın, birkaç nefron grubu ile çok sayıda toplayıcı kanallardan oluşur (Şekil 3). Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir. Her nefron; renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpunun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübüllerden oluşur (16).



Şekil 3. Böbreğin sagittal görünümü (17).

Üreterler tübüler müsküler bir yapıda olup, böbrekten başlayıp mesane arka yüzüne kadar uzanır. Üreter, mesane duvarına girdikten sonra yaklaşık 2 cm oblik olarak ilerler. Mesanenin iç yüzündeki trigonun dış köşesinde bulunan ostium ureteris aracılığı ile mesaneye açılır. Tunika adventisia, tunika muskularis ve tunika mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Üreterler a.renalis, a.testicularis (ovarica) ve abdominal aortadan gelen dallardan beslenir (11).

Mesane; idrarı içinde depolayan ve dışarıya atılmasını sağlayan bir kesedir. Tunica serosa, tunica muscularis, tela submucosa ve tunica mucosa olmak üzere 4 tabakadan oluşur. Mesane a. iliaca internanın dalları olan a. vesicalis superior ve a. vesicalis inferior dan beslenir. Venleri vena iliaca internaya dökülür. Kaliksler, renal pelvis, üreter ve mesanenin histolojik yapısı aynıdır. Bu organların mukozası çok katlı değişken epitel ve bağ dokusunun yaptığı lamina propriadan oluşur (11).



Şekil 4. Üreterovezikal bileşke (18).

Üreterler idrarı peristaltik kasılma ile mesaneye boşaltır. Renal kalikslerin, renal pelvisin ve ekstravezikal üreterin düz kas yapısı peristaltik aktivite oluşturacak yapıdadır. Bunu kas fibrilleri sağlar. Kas fibrilleri mesaneye yaklaşırken tekrar longitudinal olarak organize olurlar. Üreter mesane duvarını oblik olarak geçer. İntravezikal üreter, peristaltik özelliği olmayan longitudinal kas liflerinden oluşur (Şekil 4). Bu düz kas lifleri diğer üreterden gelen liflerle birleşip mesane boynunu

geçerler. Kızlarda eksternal üretral meanın hemen iç tarafında, erkeklerde ise verumontanumda son bulurlar. Oluşan bu yapıya yüzeyel trigon denir (15).

Normalde üreter 3 kas tabakasından oluşurken, distal üreterin mesaneye 2-4 cm yakın bölümünde, sirküler ve oblik seyreden kas liflerinde longitudinal dönüşüm olur. Bu üreter segmentinde üreterin sadece longitudinal kas liflerinden oluştuğu gözlenir. Bu bölüm fibromusküler yapıda olduğundan fibromusküler kılıf veya Waldeyer kılıfı olarak adlandırılır. Waldeyer kılıfı mesane içerisinde tübüler yapısı düzleşerek bir kısım detrusör lifleriyle birleşir. Bu değişiklikler diğer üreterde de oluşur ve iki yapı mesane tabanında birleşerek uç kısmı mesane boynuna uzanan üçgen şeklinde (musküler ve fibrokollagen doku) derin trigonu oluşturur (15).

2.2. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

2.2.1. Tanım

VUR, üreterovezikal birleşim yerindeki yetersizliğe bağlı olarak idrarın mesaneden üst üriner sisteme doğru geriye kaçması olarak tanımlanmaktadır. Bu geriye doğru olan idrar akımı bazı hayvanlarda normal iken, insanlarda patolojiktir (1,19). VUR özellikle, İYE ile beraber olduğunda, ilerleyici böbrek hasarı için bir risk faktörü olup tanıda gecikme, yetersiz tedavi ya da kötü izlem sonucunda; TİYE, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, RN, KBY gelişebilmektedir (20).

2.2.2. Tarihçe

Reflü ilk olarak ortaçağda tanımlanmıştır. İlk deneysel reflü 1883'te oluşturulmuştur. İnsanlarda ise reflü ilk kez 1893 yılında gösterilmiştir. Üreterin mesaneye normal oblik girişi ile reflünün önlendiği 1903 yılında gösterilmiştir. İlk kez 1965'te, köpeklerde trigonal kas oluşumu kesilerek deneysel reflü oluşturulmuştur. Yapılan bir deneysel çalışmada, 1975'te, domuzlarda submukozal tünelin rezeksiyonu ile VUR oluşturulmuştur (21).

2.2.3. Görülme Sıklığı

Çocuklarda primer VUR sıklığı kesin olarak bilinmemekle beraber yaklaşık %1-2 civarında olduğu tahmin edilmektedir (22). Çocuğun yaşı küçüldükçe VUR olasılığı da artmaktadır. Yaş ile birlikte mesanenin büyümesi sonucu, üreterin mesane duvarı içinde katettiği mesafe artmakta ve böylece reflü sıklığı azalmaktadır. İYE tanısı alan çocuklarda ise VUR oranı %30-50 arasında olduğu belirtilmiştir (23). Başka bir çalışmada, TİYE tanısı alan çocukların ortalama %35'inde, İYE tanısı almayan sağlıklı çocuklarda ise %0,4-1,8 arasında VUR tespit edildiği rapor edilmiştir (24).

2.2.4. Irk ve Cinsiyet

VUR beyaz ırkta siyah ırka nazaran daha sık görülmektedir. VUR'un kendiliğinden düzelme oranı açısından ırklar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (25). Yapılan bir çalışmada, VUR; 393 beyaz ve 345 siyah ten renkli çocukta araştırılmış, beyaz tenli çocuklarda siyah olanlara göre VUR'un anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (26). Cinsiyete göre VUR görülme sıklığı, yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genel olarak çocukluk çağında VUR, kızlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Prenatal tanı almış hidronefroz vakalarında genel VUR oranı %38 olarak bildirilmektedir (27). Aynı popülasyonda postnatal dönemde, doğrulanmış VUR'u olan vakaların %70-80'ini erkek bebekler oluşturmaktadır. Erkek çocuklarda izlenen reflüler bilateral ve yüksek dereceli olma ihtimali daha yüksektir (28). Antenatal dönemde pelvikaliksiyel dilatasyon saptanan hastalarda VUR sıklığı açısından erkek/kız oranı 2/1 olarak belirtilmektedir. Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR'un daha sık görülmesinin nedeninin, bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (29,30). Ayrıca erkek bebeklerde işeme sırasındaki mesane içi basıncı kızlara oranla daha yüksek olduğundan hidronefrozun ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir. Daha ileri yaşlarda İYE araştırması sırasında saptanan reflüler ise daha çok kız çocuklarında görülmektedir. Altı aylıktan sonra reflü ile enfeksiyonun birlikteliğinde kız/erkek oranı 10/1'dir (31-34).

2.2.5. Ailesel dağılım ve genetik

VUR multifaktöriyel etyolojiye sahip ve genetik komponentin de bulunduğu bir hastalıktır. Kaefer ve arkadaşları (35) 46 çoğul gebelik (31 dizigotik, 15 monozigotik) vakasında, VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinin %50'sinde VUR tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada monozigotik ikizlerde %80, dizigotik ikizlerde %35 oranında VUR saptanması VUR'un genetik geçişini desteklemektedir. Noe'nun (36) yaptığı bir çalışmada VUR tanısı almış 23 ebeveynin 36 çocuğunda reflü görülme sıklığını %66 olarak tespit etmiştir. Reflüsü olan çocukların asemptomatik kardeşlerinin (295 kız, 197 erkek) dahil edildiği bir çalışmada, VUR insidansı %37 olarak rapor edilmiştir (37). Semptomatik kardeşlerde ise VUR'un genellikle yüksek

dereceli olduğu ve beraberinde renal skarın olduğu belirtilmiştir (38). Van den Abbeele ve arkadaşları (39) ise, VUR tanısı almış 2-15 yaş arasında 60 hastanın asemptomatik kardeşinde yaptığı taramada, hastaların 45'inde VUR saptandığını bildirmişlerdir.

Böbrek hücrelerinde eksprese edilen PAX (paired homeobox)-2 genleri gibi vücutta doku ve hücrelerin spesifikleşmesini sağlayan PAX genleri ile yapılan genetik çalışmalar, VUR'da otozomal dominant geçiş olabileceğini desteklemektedir. PAX-2 geninde hasar oluşturulmuş farede metanefritik tübüllerde defekt ve megaüreterin gözlenmesi, üreteral gelişim ve VUR'da PAX-2 genlerinin rolünü desteklemiştir (40-43).

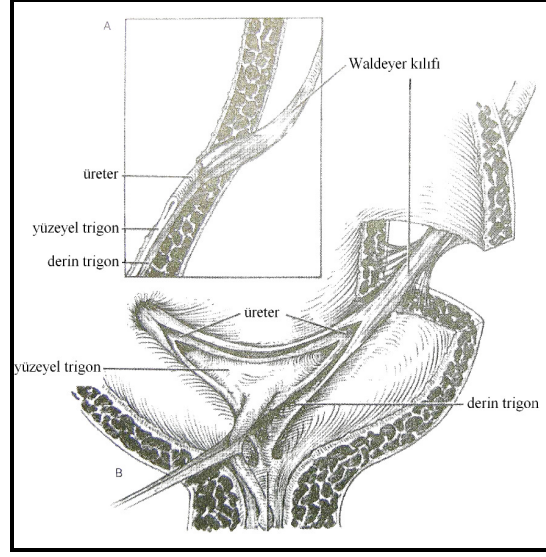
2.2.6. Üreterovezikal Bileşke Anatomisi

Normal koşullarda üreterovezikal bileşke idrarın mesane içine girmesine izin verdiği halde özellikle işeme sırasında idrarın üretere geriye kaçışına engel olur. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınç hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur. Üreterlerin mesane içindeki kas ile mukoza arasındaki seyri idrarın üreterlere geri kaçışını engelleyen temel yapıdır (34).

Anatomik olarak vezikoüreteral bileşke, mezodermal ve endodermal olmak üzere iki bileşenden meydana gelir. Wolf kanalından köken alan mezodermal bileşen, sempatik sinir sistemi tarafından uyarılan iki bölümden oluşmuştur (34).

a) Üreter ve yüzeyel trigon: Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstravezikal üreterin düz kasları peristaltik aktivite oluşturan sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça kas lifleri uzunlamasına yeniden yapılırlar. Üreter mesane içerisinde oblik olarak seyrederek Mesane içi üreter uzunlamasına düz kas liflerinden oluştuğu için peristaltik aktivitesi yoktur. Düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça, üreterin çatısını oluşturan lifler yayılarak tabanı oluşturan liflerle birleşirler. Daha sonra karşı üreterden gelen kas demetleriyle birleşerek yüzeyel trigonu oluştururlar. Trigon mesane boynunu geçerek erkekte “verumontanum” ve kadında eksternal orifisde sonlanır. Dolayısıyla üreterotrigonal kompleks, üreter orifisi üzerinde tübüler, altında ise düz olmak üzere tek bir oluşumdur (Şekil 5) (34).

b) Waldeyer kılıfı ve derin trigon: Üreterovezikal bileşkenin 2-3 cm yukarısından başlayan düz kas tabakası, üreteri sararak müküler bir kılıf (Waldeyer kılıfı) oluşturur. Bu müküler kılıf birkaç detrusör lifiyle mesaneye bağlanarak mesane duvarı içinden geçer. Çatı lifleri, mesane lümenine girer girmez, taban lifleriyle birleşmek üzere birbirinden uzaklaşır. Daha sonra karşı taraf üreterin kas demetleriyle birleşerek mesane boynunda sonlanan derin trigonu oluştururlar (Şekil 5) (34).



Şekil 5. Normal üreterotrigoal yapı (A) Üreterovezikal bileşkenin yandan görünümü (B) Derin trigonun görünümü (34)

Endodermal bileşen detrusör kasından oluşur. Detrusör kası parasempatik sinirlerle innerve edilir. Detrusörün iç içe geçmiş kas demetleri farklı yönlere dağılırlar. Mesane internal orifisinde kas demetleri üç tabaka (iç uzunlamasına tabaka, orta sarmal tabaka ve dış uzunlamasına tabaka) halinde bulunur. Bu kas demetleri kadın üretrasının dış yüzeyinde sarmal ve dairesel seyir gösterirken erkekte periprostatik doku içerisine girerler. Bu yapılar asıl vezikoüreteral sfinkteri oluşturur. Üreteral hiatus detrusor kasında üreterin geçişine izin veren bölgedir. Üreteral hiatus mesanenin en zayıf bölgesidir (4).

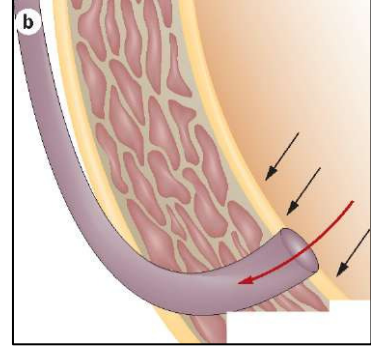
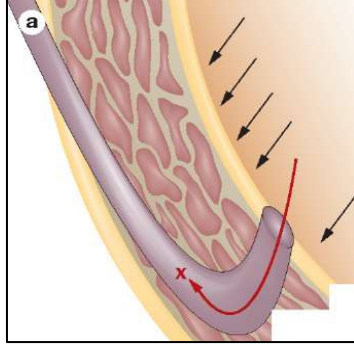
2.2.7. Antireflü Mekanizması

Veziköüreteral bileşkenin normal valv mekanizmasını belirleyen ve VUR'u önleyen yapılar (4).

- İntamural üreterin ve bunun submukozal bölümünün uzunluğunun yeterli olması: Geniş çaplı ve kısa submukozal üreterde valv mekanizması yeterli çalışmaz. Distal üreter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmanın etkinliğini belirleyen en önemli faktördür. Normalde 1/5 olan bu oran, VUR'u olan çocuklarda yapılan bir çalışmada 1/1,4 olarak bulunmuştur (4).
- Üreterin mesaneye oblik olarak girmesi,
- İşeme sırasında yüzeysel trigonun kasılarak üreter orifislerini mediale çekmesi,
- İşeme sırasında üreterdeki aktif peristaltizm ile idrarın mesane içine boşaltılması,
- Waldeyer kılıfının üreterin fiksasyonu için yeterli fibromüsküler destek sağlaması,
- Mesane içi basınç artışı sırasında submukozal üreterin kapanmasını sağlayabilecek yeterli derin trigon ve detrusor desteğinin olması,
- Üreterovezikal bileşkenin, artan mesane basıncına bağlı idrarın üst üriner sisteme geri kaçışına engel olacak şekilde kapanması,
- Mesanenin dolumu sırasında, üreter basıncının mesane içi basıncından yaklaşık beş kat daha fazla olması,
- Otonom sinir sistemi ve duyuusal innervasyonun yeterli fonksiyon görmesidir (4).

2.2.8. VUR'un Fizyopatolojisi

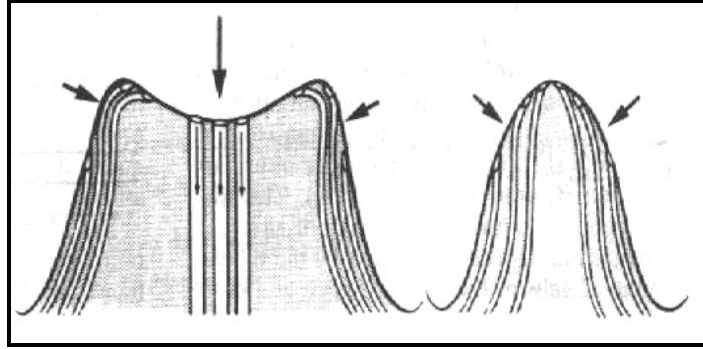
Üreterlerin oluşumundaki anomaliler antireflü mekanizmasını bozarak VUR, yetersiz mesane boşalması, üriner staz ve enfeksiyona yol açar. VUR oluşumunda çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Kısa üreteral tünel nedeniyle dolu mesanenin üreteri baskılama yeteneği bozularak reflü kolaylaşır (Şekil 6). Yüksek mesane basıncı, üreteral tünel normal olsa bile VUR'a neden olabilir. Üreteral tünelin zayıf zemini üreterovezikal direnci azaltır. Bu durum genellikle nörovezikal disfonksiyon ile birlikte görülür (44).



Şekil. 6 A Normal submukozal tüneller

Şekil. 6 B Kısa submukozal tüneller (45)

Böbrekte bulunan basit papillalara toplayıcı kanallar oblik olarak girerek İRR önlenmiş olur. Bileşik papillalara ise toplayıcı kanalların dik olarak girişi İRR'ye neden olur. Bileşik papillalar böbreğin üst ve alt polünde daha fazla olduğu için bu bölgelerde pyelonefritik skar daha fazla görülmektedir (Şekil 7). İRR daha sonradan da ortaya çıkabilir. Yüksek intravezikal basınç, hidronefroz veya enfeksiyonun yol açtığı kronik hasar, papiller distorsiyon veya İRR ile sonuçlanabilir (46).



a) Basit papilla

b) Bileşik papilla

Şekil 7. Basit ve bileşik papilla (10).

2.2.9. VUR'un Sınıflandırması

Trigonun zayıflamasına ve intravezikal üreterin kısılmasına neden olan durumlar sıklıkla konjenital VUR'a yol açar (primer reflü). Obstrüksiyon, nöropatik veya iatrojenik nedenlerle de reflü oluşabilir (sekonder reflü) (10,13).

a) Primer (konjenital) reflü: Embriyolojik gelişim sırasında üreterotrigonal birleşimin hatalı gelişimi (submukozal tünelin kısılığı veya buradaki kaslarda zayıflık) sonucu oluşan anatomik yapının yani yetersiz valvüler mekanizmanın, neden olduğu reflüye primer reflü denir (10,13).

b) Sekonder reflü: Mesane obstrüksiyonu ve bunun sonucunda oluşan yüksek mesane içi basıncı nedeniyle oluşan reflüye sekonder reflü denir. Nöropatik mesane, posterior üretral valv, Prune Belly Sendromu, ektopik üreter sekonder VUR nedenleridir (10,13).

2.2.10. Reflünün Derecelendirilmesi

“International Collaborative Study on Reflux” tarafından önerilen sınıflama ülkemizde de yaygın kabul görmüştür (Şekil 8) (10,13).

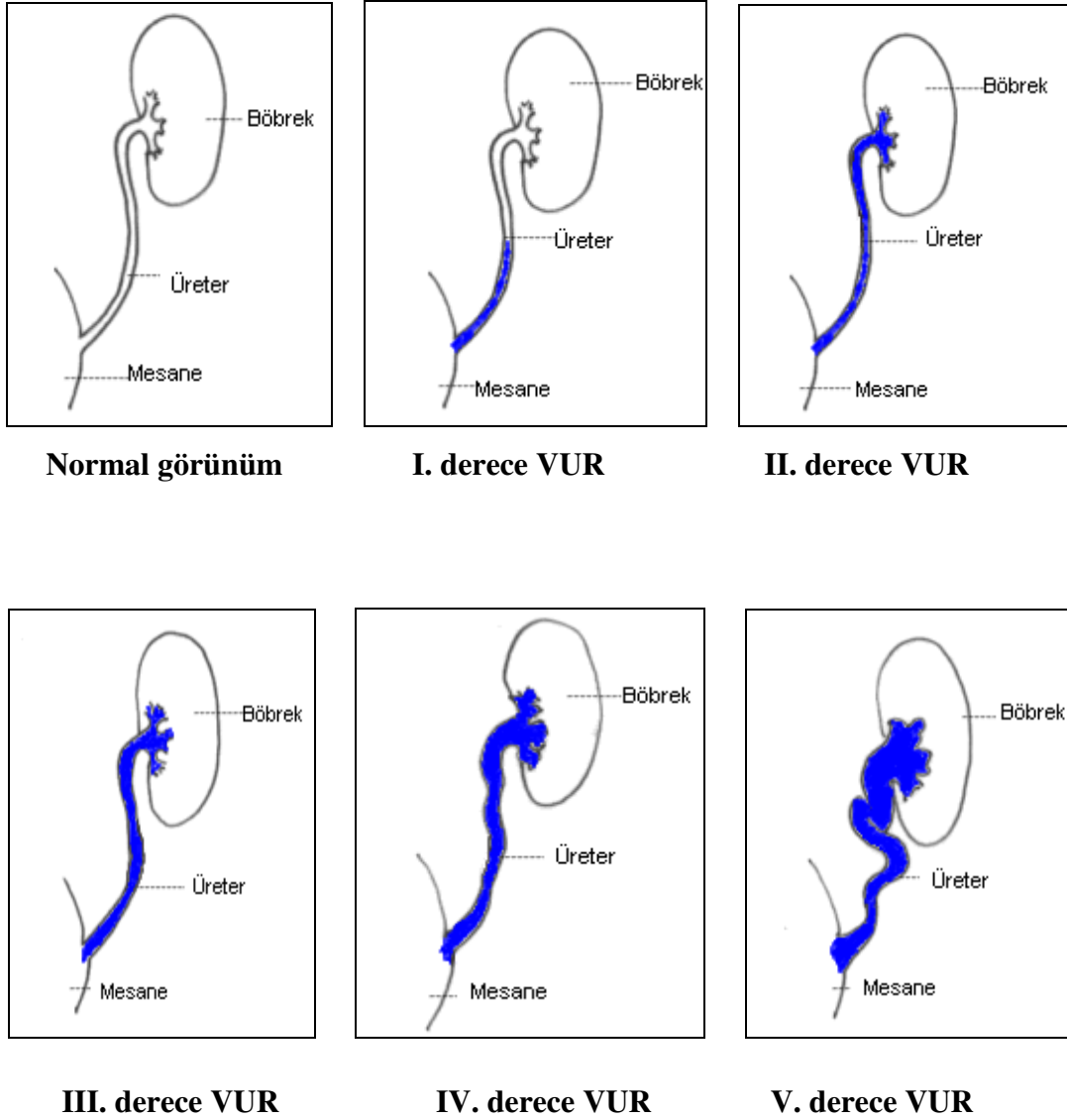
Grade I: Sadece üretere reflü vardır.

Grade II: Üreter, pelvis ve kalikslere kadar reflü vardır. Ancak üreter veya pelviste dilatasyon yoktur ve kaliksiyel forniksler normaldir.

Grade III: Üreter ve pelviste hafif veya orta dereceli dilatasyon ve/veya tortiosite mevcuttur. Fakat kaliksiyel forniksler normaldir veya hafif küntleşme vardır.

Grade IV: Orta derecede üreteral dilatasyon ve/veya tortiosite ve renal pelviste orta derecede dilatasyona ilaveten kalikslerde tam düzleşme vardır. Ancak papilla izleri kaybolmamıştır.

Grade V: Üreterin gros dilatasyonu ve tortiositesi yanısıra renal pelvis ve kalikslerde de gros dilatasyon ve kalikslerin çoğunda papilla izleri kaybolacak kadar silinme vardır.



Şekil 8. Vezikoüreteral reflünün derecelendirilmesi (10)

2.2.11. Klinik

İYE geçiren çocuklarda VUR düşünülmelidir. Yenidoğanlarda VUR semptomları genelde nonspesifiktir. Bazen başlangıçta İYE'yi düşündüren semptomlar olabilir. Şikayetlerin genelde spesifik olmaması nedeniyle VUR ve İYE çoğunlukla gözden kaçabilmektedir (47). Ateş ya da huzursuzlukla gelen bir hastayı değerlendirirken idrar kültürü yapılması çok önemlidir.

Hastaların bu semptomları genelde akut otit, üst solunum yolu enfeksiyonu ya da akut gastroenterit olarak değerlendirilebilmektedir. Bunun sonucunda tanıya kadar geçen süre içinde renal parankimde ciddi hasar gelişebilmektedir (48). Ateş ve piyelonefriti olan hastalarda VUR olasılığı belirgin olarak artar. İYE'si olan 919 kız bebek ile yapılan bir araştırmada 6 aylıktan küçük olup 38.5°C dereceden fazla ateşi olan bebeklerin %56'sında VUR saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 10 yaşından büyük olan ve 38,5°C'nin üzerinde ateşi olan kız çocuklarında reflü %13 olarak saptanmıştır (49).

2.2.12. Tanı Yöntemleri

A) Anamnez: Üriner enfeksiyon ile beraber ateş, halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık, büyüme ve gelişme geriliği olabilir. İşeme alışkanlığı, tuvalet eğitimi ve idrar kaçırma şikâyetleri değerlendirilmelidir (10,13).

B) Fizik Muayene: Boy, kilo ve kan basıncı ölçümü yapılır. Karın muayenesi yapılarak böbrek boyutlarında artma ve dolu mesane gibi durumlar değerlendirilir. Genital organlar ve perine incelenir. Konjenital sakral anomaliler açısından bel ve sırt bölgesi kontrol edilir (10,13).

C) Görüntüleme Yöntemleri: Renal ultrasonografi (USG), voiding sistoüretrogram (VSUG), intravenöz pyelografi (İVP), sintigrafik çalışmalar, Merkaptoasetiltriglisin (MAG-3), Dietilentriaminpentasetik asit (DTPA), DMSA, Radyonüklid voiding sistoüretrografi (RNS), ürodinamik değerlendirme, sistoskopi en sık yapılan tetkiklerdir (10,13).

C) Laboratuvar Bulguları: İdrar analizi ve gerekirse idrar kültürü yapılmalıdır (10,13).

2.2.13. Reflü Nefropatisi

VUR'un en önemli sonucu, enfekte idrarın mesaneden böbreklere kaçması ve İRR yoluyla böbrek parankiminde kalıcı hasar oluşturmasıdır. RN'den ilk kez 1973'te Bailey söz etmiştir. Bailey VUR sonucu böbrek içinde birikmiş idrarın Bellini kanallarından böbrek parankimi içine girmesi ile böbreklerde meydana gelen

kaliksiyel küntleşmeyi ve parankimal hasarı tanımlamıştır. VUR'a bağlı parankim harabiyeti fokal ya da böbreğin küçülmesine neden olacak kadar yaygın olabilir (10).

VUR'u olan çocukların %35-60'ında tanı konulduğu anda, böbrek parankiminde kalıcı hasarlanmaya ait radyolojik bulgular mevcuttur. Ancak, son 10-15 yıl içinde VUR, İYE ve pyelonefritin tanı ve tedavisinde gelişmeler sayesinde ilk tanı anında böbrekteki skar insidansı %12'ye kadar gerilemiştir (10).

Hafif ve orta dereceli VUR'da bile renal hasar oluştuğunu saptamıştır. Bebek ve 5 yaşından küçük çocukların 5 yıllık takiplerinde grade 1 ve 2 reflüde %10, grade 3 reflüde ise %28 oranında renal skar oluştuğu tespit edilmiştir (50). Reflülü hastaların çoğunda renal skar erken yaşta görülmesine rağmen, skar oluşumu küçük çocuklarla sınırlı değildir. Smellie ve arkadaşları (51), 1985'te, 5 yaşından büyük çocuklarda renal skar gelişme oranının %39 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu hastaların çoğunda İYE tedavisine geç başlanmıştır.

Hastaların gelecekteki renal fonksiyonlarını belirlemede en önemli faktör olan renal skar derecesine göre değerlendirme Smellie ve arkadaşları (51) tarafından, 1975 yılında, önerilmiştir. Daha sonra radyonüklid renal sintigrafi ile benzer bir sınıflandırma yapılmıştır.

Bu sınıflandırmaya göre;

Grade I: Normal parankim bölgesinde 2'den az skar,

Grade II: Normal parankim bölgesi arasında 2'den fazla skar,

Grade III: Obstruktif üropatide olduğu gibi tüm böbrekte yaygın hasar,

Grade IV: %10'dan daha düşük fonksiyona sahip olan son dönem böbrek yetmezliğindeki kontrakte böbrek (52).

Renal hasarlı çocukların %97'sinde VUR'a ait bulguların saptanması, VUR ile renal skar gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. VUR'lu çocuklarda skar gelişimi ile ilgili farklı görüşler vardır. Birinci görüş: Renal skar gelişimi için VUR ile birlikte enfeksiyonun da olması gerektiğidir. İkinci görüş: Enfeksiyon olmasa bile, reflü ve İRR'ye bağlı böbrekte interstisyuma kaçan idrarın RN'ye yol açabileceği şeklindedir (15).

Ransley ve Risdon (15) VUR ve enfeksiyonla birlikte renal papillaların yapısının da önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bileşik papillalar birden çok lobu drene eder ve toplayıcı kanal orifisleri minör kalikslere dik açıyla ağzlaştığı için intrapelvik basınç artışlarında kanal ağzları açık kalmaya devam eder. Bileşik papillalarda İRR oluşması için gereken intrapelvik basınç 35 mm Hg'dır. Basit papillalar ise, böbreğin orta kesimlerinde yer almakta ve konveks yapıları sayesinde toplayıcı kanalların orifisleri minör kalikslere oblik şekilde açılmakta ve yüksek basınç olduğunda kapanabilmektedir. Basit papillalar yoluyla İRR oluşabilmesi için intrapelvik basıncın çok daha yüksek olması gerekir (10). Özellikle böbreğin üst ve alt kutuplarındaki papillaların birleşmiş ve düzleşmiş bir yapıda olması nedeni ile İRR'ye yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15).

VUR'a bağlı olarak ortaya çıkan böbrek hasarının iki ana nedeni vardır. Birincisi pyelonefrit atakları, ikincisi ise idrarın İRR'sidir. Bu nedenle VUR'da tıbbi tedavinin amacı, idrarın steril halde tutulabilmesi ve idrarın böbreğe çıkmasının engellenmesidir. İkinci neden ise steril idrarın İRR'sidir. Bazı yazarlar böbrek parankim hasarında en önemli rolü enfeksiyondan ziyade tek başına İRR'nin oynadığı ve VUR'da steril idrarın da İRR ile parankim hasarına yol açabildiğini savunmuşlardır. Bunun kanıtı olarak da, antenatal dönemde obstrüktif üropati veya primer VUR tespit edilmiş yenidoğanların %30'unda parankim hasarının tespit edilmesi ve bu dönemde idrarın steril olması nedeniyle parankim harabiyetinin sadece basınç yüksekliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Üriner sistem basıncının çok yükseldiği nörovezikal disfonksiyon, mesane boynu obstrüksiyonu, üreterovezikal ve üreteropelvik obstrüksiyonlarda steril idrar renal parankim harabiyeti yapmaktadır (10).

VUR'un derecesi ile renal parankim hasarı arasında doğru orantılı bir ilişkinin bulunduğunu ifade eden çok sayıda çalışma vardır. Üçyüzdoksaniki hastanın olduğu bir seride V. derece reflüde böbrek skar oranı %85, IV. derece reflüde %64, III. derece reflüde %25 ve II. derece reflüde %14 olarak bulunmuştur. VUR ile böbrek hasarı arasındaki ilişki cinsiyet ve ırka göre de farklılıklar göstermektedir. VUR'u olan erkek çocuklarda böbrek skar oranı kızlardan iki kat daha sık görülür. Ancak bu farkın erkek çocuklarında daha yüksek dereceli reflü görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Siyah ırka mensup, asemptomatik çocuklarda ise reflüye bağlı böbrek skarı hemen hemen hiç görülmemektedir. Semptomatik enfeksiyon geçiren siyah çocuklarda renal skar oranı %23 iken, beyazlarda %13 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin gecikmesi veya profilaktik antibiyotiklerin düzenli kullanılmaması da böbrek hasarını artıran faktörlerdir (10,15).

Reflüsü olan çocuğun ilk pyelonefrit atağını geçirdiği yaş da böbrek hasarı bakımından önemlidir. Böbrek skarı gelişme sıklığı, 5 yaşından önce pyelonefrit atağı geçiren çocuklarda büyük çocuklara göre daha yüksektir. Ransley ve Risdon'un (10,15) öne sürdükleri teoriye göre renal harabiyetin derecesi ilk pyelonefrit atağında belirlenmektedir. Beş yaştan sonraki çocuklarda yeni skar görülme olasılığı daha düşüktür. "Big bang" teorisine göre, reflünün varlığı ile birlikte oluşan pyelonefrit atağında tüm İRR'ye hassas olan nefronlar enfekte olmakta, nedbeleşen doku nedeniyle de burada bir daha İRR görülmemektedir. Bu noktada etkili olduğu sanılan faktörler; immün sistemin küçük yaşlarda yetersiz olması, bileşik papillaların çok düşük intrapelvik basınç değerlerinde dahil İRR'ye yol açması ve bu yaşlarda görülen instabl mesane kontraksiyonlarının renal pelvis basıncını artırmasıdır. Beş yaşından sonra reflü devam etse bile yeni skar oluşma olasılığı düşüktür. Yetişkinlerdeki İYE'lerin sadece %5'i VUR'a bağlıdır. Sonuç olarak hasta yaşı küçüldükçe üriner enfeksiyon nedeninin VUR'a bağlı olma olasılığı artmaktadır (1,10,15).

2.2.14. VUR'un komplikasyonları:

Renal skar, böbrek gelişiminin bozulması, vücut gelişiminin etkilenmesi, hipertansiyon, böbrek yetmezliğidir (10,13).

2. 3. VUR TEDAVİSİ

VUR'da tedavinin amacı, renal parankimal hasarı ve VUR'un diğer komplikasyonlarını önlemektir (10,13).

2.3.1. Medikal Tedavi

Çocuğun büyüme gelişmesiyle birçok VUR'un spontan iyileşebildiği göz önüne alınarak özellikle erken yaşlarda ve düşük dereceli VUR'larda profilaktik antibiyotik ile böbreklerin koruma altına alınması bu tedavi şeklinin ana fikridir. Mesane disfonksiyonu varsa profilaksiye antikolinerjik veya antispazmodiklerin de eklenmesi gerekli olabilir (10,13).

Cerrahi Tedavi:

- a) Açık cerrahi
- b) Endoskopik tedavi

2.3.2. Açık Cerrahi

1900'lu yılların başlarında üreteroneosistostomi daha çok laparotomi, sezeryan ve zor doğumlardaki forseps uygulamaları sırasında oluşan üreter yaralanmaları nedeniyle yapılmış, ancak üreteroneosistostomi ile ilgili modern çalışmalar 2. Dünya Savaşı'ndan sonra başlamıştır. Üreteral reimplantasyon cerrahisinde bugün kullanılan teknikler 1950'li yılların sonlarından itibaren ortaya çıkmaya başlamıştır. Günümüzde en fazla kullanılan üreteroneosistostomi teknikleri, Politano-Leadbetter, Cohen, Glenn-Anderson, Lich-Gregoir'dir. Hangisi kullanılırsa kullanılsın temel hedef, üreterin arkadan detrusor desteği alması ve submukozal tünelin uzunluğunun üreter orifisinin en az 5 katı olmasıdır (10). Cerrahi tedavide amaç mesane içerisinde yeterli uzunlukta submukozal tünel oluşturmaktır. Bunun için mesane içi ve mesane dışından uygulanan değişik teknikler kullanılmaktadır (53).

Cerrahi tedavi endikasyonları:

Hastanın medikal tedaviye uyum sağlayamaması veya profilaksiye rağmen TIYE gelişmesi, ciddi reflü (Grade V veya bilateral grade IV reflü), renal gelişimin yetersizliği, yeni skarın ortaya çıkması ya da renal fonksiyonların bozulması, reflü saptanan üreterlerin mesanede bir divertikül içine açılması, reflüye obstrüksiyonun eşlik etmesidir (10).

Cerrahi Teknikler: (54,55)

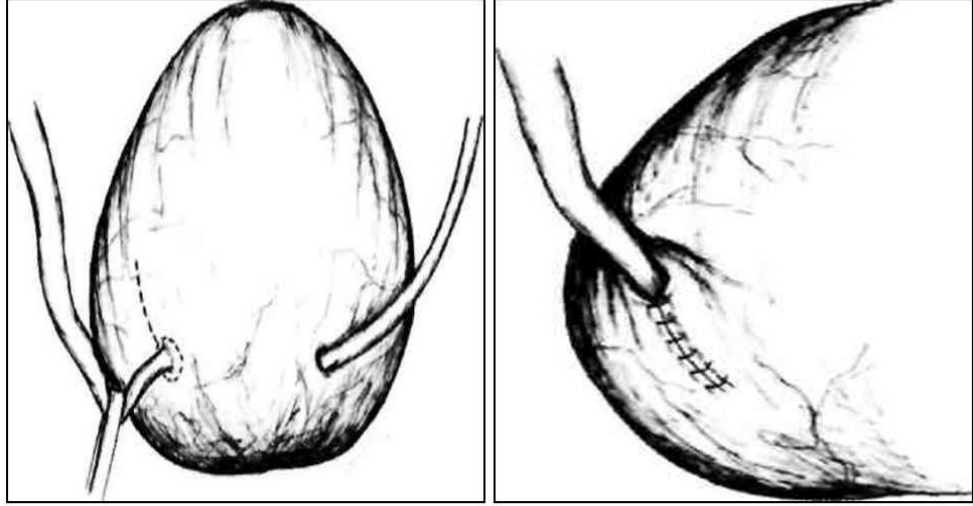
- 1- Ekstravezikal onarım (Coffey, Lich-Gregoir teknikleri)
- 2- İntravezikal onarım (Hutch I, Mathisen, Politano-Leadbetter, Glen Anderson, Cohen teknikleri)

Üreter Reimplantasyon Tekniklerinin Kronolojisi (10):

Tauffer (1877), Bovee (1900), Vermooten ve Neuswanger (1934), Hutch(1952), Politano ve Leadbetter (1958), Paquin (1959), Williams (1961), Lich (1961), Hutch (1963), Mathisen (1964), Gregoir (1964), Hardy Hendren (1968), Glenn ve Anderson (1975), Cohen (1975), Stephens (1977), O'Donnel ve Puri(Stung) (1986)

Lich Gregoir Yöntemi

Bu yöntem ilk defa 1961'de Lich tarafından yapılmış bundan bir süre sonra da Gregoir bu teknikle elde ettiği başarılı sonuçlarını yayınlayınca bugün Lich- Gregoir adıyla anılan ekstravezikal yaklaşım bazı küçük modifikasyonlarla popüler bir hale gelmiştir (Şekil 9) (10).



Şekil 9. Lich-Gregoir Yöntemi (56, 57)

Lich-Gregoir tekniği:

Üreterovezikal mukozanın devamlılığı bozulmaz, üreter orifisinin yeri değişmez, submukozal tünel ekstravezikal olarak yapılır, hiatusun yeri değişmez, üreter anastomozu yapılmadığı için ameliyat sonrası erken dönemde ödem veya geç dönemde darlık gibi problemler olmaz, üreteral stent, perivezikal drene ihtiyaç olmaz, hastanede kalış süresi kısadır (56,57).

Üreteroneosistomi Komplikasyonları

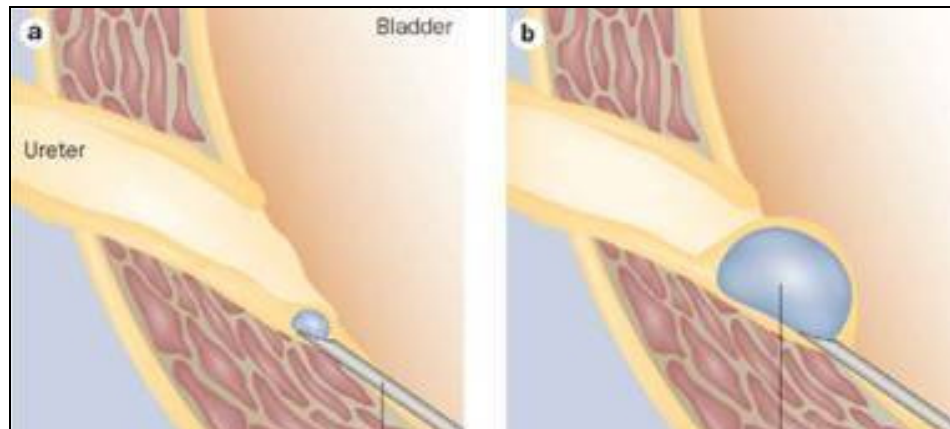
1. **Erken komplikasyonlar:** Obstrüksiyon (oliguri, anuri), hipertansiyon, sepsisdir.
2. **Geç Komplikasyon:** Obstrüksiyon (Suprahiatal, hiatal, infrahiatal), rekürren VUR (İpsilateral persistant VUR, kontralateral VUR), üriner enfeksiyon, hipertansiyondur (56,57).

2.3.3. Endoskopik Tedavi

VUR'un cerrahi tedavisinde önceleri reimplantasyon seçilebilecek tek yöntem iken, 1980'li yıllardan sonra endoskopik tekniklerdeki gelişmeler sayesinde enjeksiyon uygulamaları VUR tedavisinde önemli bir seçenek haline gelmiştir (6).

1984'de yavru domuzda oluşturulan VUR, subüreterik politetrafloroetilen ile durdurulmuştur. Daha sonra aynı tedavi insanlarda da uygulanmıştır. Bu işlem endoskopik olarak materyalin üreter orifisinin altına submukozal, lamina propriaya enjekte edilmesine dayanır. Enjeksiyon materyali olarak otolog ve nonotolog pek çok ajan kullanılmıştır. Bunlar arasında politetrafloroetilen, kollajen, kondrosit, kalsiyum hidroksilapatit, polidimetilsiloksan, dekstranomer/hyaluronik asit kopolimer sayılabilir (Şekil 10) (6). Endoskopik tedavide değişik ajanlar kullanılmakla birlikte güvenilirliği nedeniyle çocuklarda VUR tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı da alan tek enjeksiyon maddesi olan dekstranomer ve hyaluronik asit içeren ajanlar tüm dünyada bu amaçla en çok uygulanan malzeme haline gelmiştir (7).

Dekstranomer ve hyaluronik asit biouyumludur ve yer değiştirmez. İmmunolojik olmayan bir enflamatuar yabancı cisim cevabı gelişir. Fibrozis oluşturmaz. Bu nedenle enjeksiyon tedavisi ile VUR'u düzeltmek başarısız olursa açık cerrahi girişim yapmak mümkündür (8).



Subüreterik iğne

Dekstranomer ve
hyaluronik asit

Şekil 10. Subüreterik dekstranomer ve hyaluronik asit enjeksiyon (45)

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde Ocak 2002– Ocak 2010 tarihleri arasında VUR nedeniyle STING ve Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan 106 hasta değerlendirildi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 03.06.2010 tarih ve 2010/33 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğu onaylandı. Çalışmaya dahil edilecek tüm hastalar yapılacak işlemler konusunda bilgilendirildi, sözlü ve yazılı rızaları alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TSU-10-3240).

3.1. Hastalar

Bu çalışmada tek taraflı VUR nedeniyle STING ve Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan 0–17 yaş grubu hastalar değerlendirildi. Çift taraflı VUR’u olan, tek taraflı VUR’u olup diğer antireflü teknikleri ile ameliyat edilen hastalar, KBY ve nörojenik mesanesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 0-17 yaş (ortalama 7.5 ± 4) aralığında olup, yaş gruplarına göre 0-12 ay, 13-60 ay ve 60 ay üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaş grupları ile başvuru yakınmaları arasındaki ilişki, eşlik eden ürolojik anomaliler değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru yakınmaları, mesane fonksiyon bozukluğu bulguları, laboratuvar değerleri, radyoloji ve sintigrafi bulguları retrospektif olarak incelendi. VUR dereceleri ile USG’de PKE ilişkisine, DMSA’da belirlenen skar ilişkisine, tedavi yöntemleri ile sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.2. Reflünün derecelendirilmesi

Tüm hastaların VUR tanısı standart VSUG ile konularak VUR dereceleri belirlendi. "International Collaborative Study on Reflux" tarafından önerilen sınıflama yöntemi ile sınıflandırıldı (1,9).

3.3. Sintigrafik inceleme

Renal skar değerlendirilmesi, Tc-99m DMSA ile çekilen böbrek sintigrafisi çalışması ile yapıldı. Verilen radyofarmasötik dozu $30-120 \text{ MBq (0,8-3,2 mCi) } \times \text{ vücut ağırlığı (kg) } / 70$ formülüne göre hesaplandı. Hastaya verilmek üzere hazırlanan uygun dozdaki radyofarmasötik steril enjektörlere çekildi. Radyofarmasötik enjeksiyonu öncesinde hastaların oral yoldan hidrasyonu ve çekimin hemen öncesinde hastaların mesanelerini boşaltmaları sağlandı. Hiçbir hastaya sedasyon uygulanmadı. Hareketi önlemek için hasta, vücudunun batın bölgesinden masaya kuşakla bağlandı. Hareketlerine mani olmak ve anksiyetelerini önlemek amacıyla yakınlarının çalışma süresince çocukların yanında kalmaları sağlandı. Tc-99m DMSA'nın IV enjeksiyonunu takiben ortalama 3 saat sonra düşük enerjili genel amaçlı kolimatör takılı gama kamera sistemi ile supin pozisyonda her iki böbrekten anterior, posterior ve posterior-oblik pozisyonlarda toplam 4 adet, 256x256 matrikste 300,000 sayımlık görüntüler alındı. Alınan bu görüntülerden, her bir böbrek anatomik lokalizasyon, boyut, kenar düzeni, kortikal kalınlık, radyofarmasötik tutulumu açısından böbreklerde skar olup olmamasına göre görsel olarak değerlendirildi.

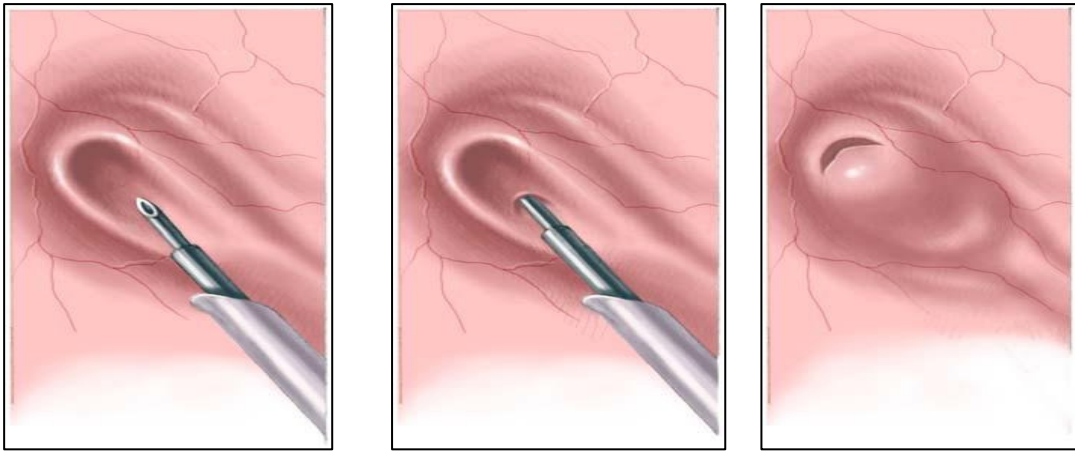
3.4. Tedavi Yöntemi

Hastaların tedavileri ile ilgili tüm kararlar Çocuk Cerrahi, Çocuk Nefroloji, Çocuk Radyoloji ve Üroloji Anabilim Dallarının katıldığı konseyde verildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre tedavilerinde medikal takip, STING ve cerrahi düzeltme olmak üzere üç yol izlendi. Enjeksiyon yapılan hastalara 6 ay sonra VSUG ile VUR kontrolü yapıldı. VUR'u düzelmeyen hastalara tekrar enjeksiyon veya üreteronesistostomi yapıldı. Tüm hastaların takipleri düzenli aralıklarla Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı tarafından yapıldı. Tedavide başarı kriterleri kontrol VSUG'de VUR'un tamamen kaybolması veya evre I'e düşmesi olarak değerlendirildi.

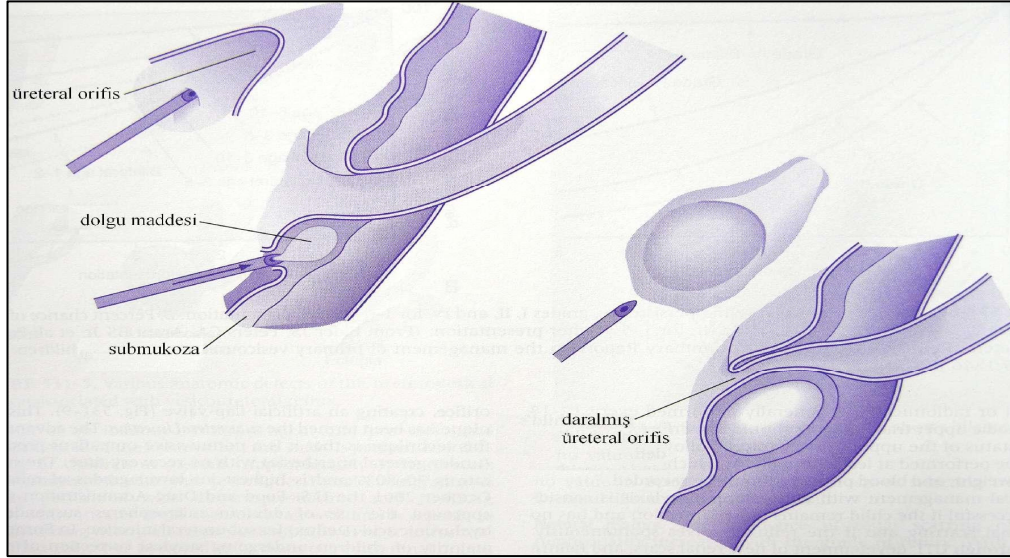
3.5. Cerrahi Teknik

3.5.1. Subüreterik enjeksiyon

Subüreterik enjeksiyon yapılacak hasta ameliyat masasına litotomi pozisyonunda yatırıldı. Bebek ve çocuklar için uygun bir sistoskop seçildi. Sistoskopa SF (Serum fizyolojik) bağlanarak işlem süresi içerisinde sürekli SF verildi, böylece daha net görüntü alınması sağlandı. Sistoskop mesaneye ilerletilerek üretra, mesane duvarı, trigon, mesane boynu ve her iki üreter ağzı incelendi. Üreter ağzı görülemeyen hastalarda üreteral kateterizasyon yapıldı. Sistoskopun içinden subüreterik iğne geçirildi. Üreter orifisi rahatça görüldükten sonra 2-3 mm aşağısından ve saat 6 hizasından mesane mukozasına batırıldı. İğne üreterin submukozal kısmındaki lamina propriaya 4-5 mm ilerletildikten sonra madde üreter ağzında volkanik bir kabarıklık görülene kadar yavaş yavaş enjekte edildi (Şekil 11 A,B). Üreter ağzı çok geniş olan hastalarda 'double hit' yöntemi ile hem üreter içerisine hemde subüreterik enjeksiyon uygulandı. İşlemden sonra 6 ay boyunca hastalara koruyucu antibiyotik verildi.



Şekil 11 A. Subüreterik enjeksiyonun yapılması ve kabarıklık oluşması (9)



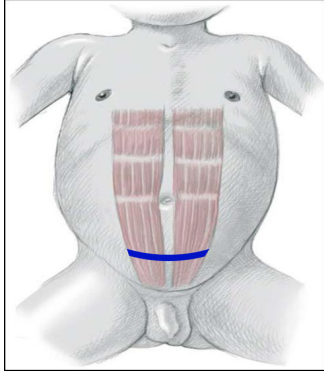
Şekil 11 B.O'Donnell-Puri tekniğiyle endoskopik VUR tedavisi (58)

3.5.2. Üreteroneosistostomi (Lich-Gregoir Yöntemi)

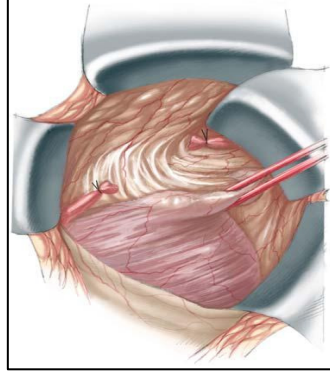
Ameliyata başlamadan tüm hastalara geniş spektrumlu antibiyotik verildi. Karın ön duvarı ve genital organlar antiseptik solüsyon ile boyandı. Simfizis pubisin yukarisından Pfannenstiel kesi yapıldı (Şekil 12). Kesi rektus kaslarının dış kenarlarına kadar uzatıldı. Rektus kaslarının ön kılıfı insize edilerek kaslar ortaya çıkarıldı. Rektus kaslarının kesinin yukarisında kalan ön kılıfları iğne uçlu bir koter yardımıyla göbeğe kadar kaldırıldı. Aynı yöntemle kesinin aşağısında kalan rektus fasiyası da simfizis pubise kadar kaldırıldı.

Rektus kasları tam ortadan bir Kelly klempiyile aralanıp linea alba koterle kesildi. Tenotomi makası ile transversalis fascia kesildi ve mesane ortaya çıkarıldı. Mesanenin lateral duvarı künt diseksiyonla serbestleştirildi. Lateral umbilikal ligament bulunup, bağlanıp, kesildi. Hemen altında üreter bulunarak askıya alındı (Şekil 13). Üreter künt diseksiyonla üreterovezikal bileşkeye (ÜVB) kadar takip edildi. ÜVB'nin hemen distalinden 3/0 poliglaktin suture ile askı dikişleri geçildi. ÜVB'de detrusör kasıyla mukoza arasında dik açılı bir klempile bir plan oluşturuldu. Üreterin mesane mukozasına girdiği yerin çevresi diseke edildi (Şekil 14).

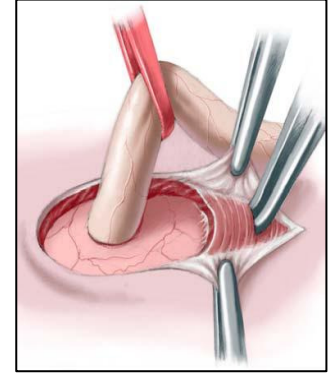
Hiatusun yukarisina dogru uzanan, ureter capininin 4-5 katı olacak şekilde submukozal bir tunel oluşturulabilecek bir alan oluşturuldu (şekil 15). Ureter hazırlanmış b6lgeye yerleştirildi ve kas tabakası ureterin uzerini 6rtecek şekilde 3/0 emilebilir dikişlerle kapatıldı (şekil 16-17).



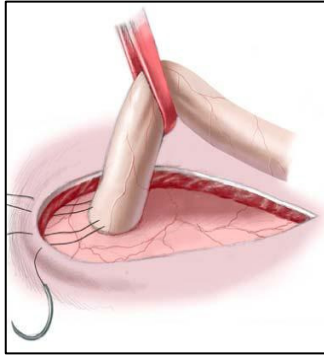
şekil 12. Pfannenstiel kesi (9)



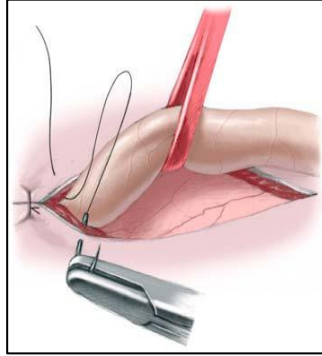
şekil 13. Ureterin askıya kalınması (9)



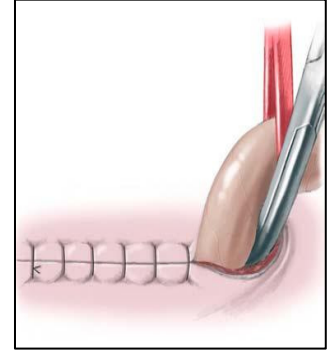
şekil 14. Ureter evresinin diseke edilmesi (9)



şekil 15. Tunel için hazırlanmış alan (9)



şekil 16. Kas tabakasının dikilmesi (9)



şekil 17. Submukozal tunelin oluşturulması (9)

3.6. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulguların, istatistiksel analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken nicel verilerin ortalaması standart sapma olarak, nitel veriler ise sıklık ve yuźde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

1. BULGULAR

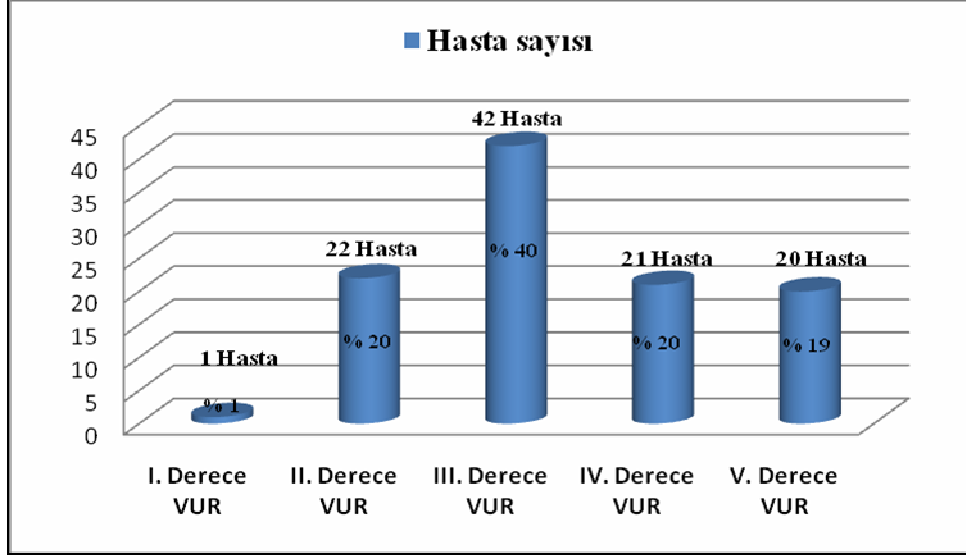
Ocak 2002-2010 tarihleri arasında tek taraflı VUR nedeniyle STING ve Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan 32'si (%30) erkek, 74'ü (%70) kız 106 hasta değerlendirildi. Hastaların 67'sinde (%63) sol, 37'sinde (%37) sağ VUR tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 7.5 ± 4 (0-17 yaş) idi.

Hastaların yaş ve başvuru nedenleri incelendiğinde 0-12 ay grubundaki hastalar ateş, kusma, huzursuzluk, İYE şikayeti ile başvurmuştur. 13-60 ay arasındaki yaş grubundaki hastalar en sık İYE nedeniyle başvurmuştur. 60 ayın üzerindeki hastalar ise en sık İYE ve idrar inkontinansı nedeniyle başvurmuştur (Tablo I).

Tablo I. VUR'lu hastaların hastaneye başvuru nedenleri

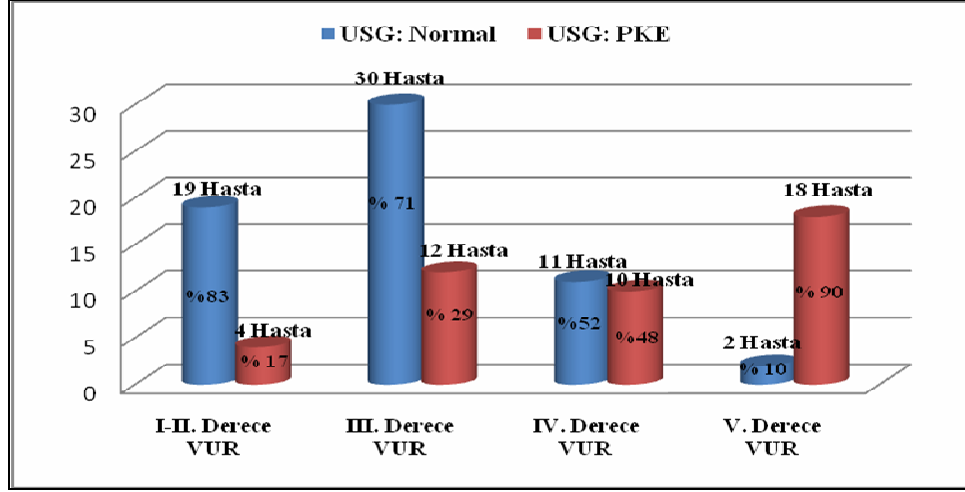
Başvuru nedenleri	0-12 ay 8 hasta		13-60 ay 30 hasta		>60 ay 68 hasta		Toplam 106 hasta	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ateş	4	50	9	30	11	16	24	23
Dizüri	0	0	5	17	12	18	17	16
Kusma	4	50	2	9	3	4	9	8
Huzursuzluk	5	63	4	10	1	1	10	9
Hematüri	0	0	0	2	2	3	2	2
Karın ağrısı	0	0	5	24	19	28	24	23
Yan ağrısı	0	0	2	11	9	13	11	10
İdrar inkontinansı	0	0	5	48	43	63	48	45
Akut pyelonefrit	0	0	3	5	2	3	5	5
İYE	4	50	21	70	44	65	69	65
İÜ hidronefroz	4	50	6	11	1	1	11	10

VUR'u olan 106 hastanın birinde (%1) I. derece, 22'sinde (%20) II. derece, 42'sinde (%40) III. derece, 21'inde (%20) IV. derece, 20'sinde (%19) V.derece VUR tespit edildi (Şekil 18).



Şekil 18. VUR Dereceleri

USG incelemesinde 106 hasta incelendi. Hastaların VUR dereceleri ile USG'deki PKE'leri karşılaştırıldı. I-II. derece VUR olan 23 hastanın dördünde (%17) PKE tespit edilirken, 19'unun (%83) USG'si normaldi. Üçüncü derece VUR olan 42 hastanın 12'sinde (%29) PKE tespit edilirken, 30'unun (%71) USG'si normaldi. Dördüncü derece VUR olan 21 hastanın 10'unda (%48) PKE tespit edilirken, 11'inin (%52) USG'si normaldi. Beşinci derece VUR olan 20 hastanın 18'inde (%90) PKE tespit edilirken, ikisinin (%10) USG'si normaldi (Şekil 19). Hastaların VUR dereceleri ile USG'de PKE'lerin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



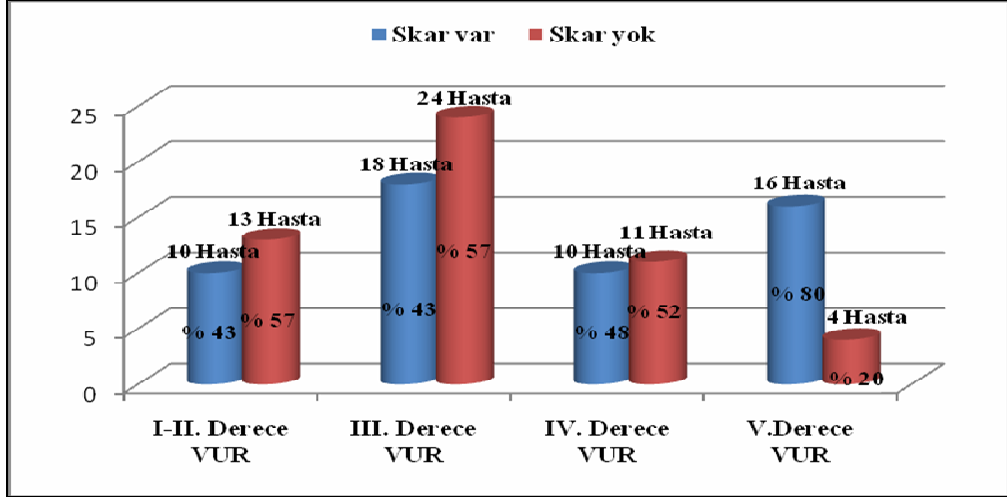
Şekil 19. Hastaların VUR dereceleri ile USG’de PKE’lerin karşılaştırılması

VUR’u olan 106 hastada 60 (%57) ek ürolojik patolojiler tespit edildi. Bunlardan 23’ünde (%22) DSD (Detrusor-sfinkter dissinerjisi), 12’sinde (%11) atrofik böbrek, dördünde (%4) üreteropelvik (UP) darlık, dördünde (%4) posterior üretral valv (PUV), dördünde (%4) üreterovezikal (UV) darlık, üçünde (%3) mesane divertikülü, ikisinde (%2) ektopik üreter, ikisinde (%2) üreterosel, ikisinde (%2) labial füzyon, birinde (%1) multikistik displastik böbrek, birinde (%1) taş, birinde (%1) atnalı böbrek, birinde (%1) basit kist tespit edildi (Tablo II).

Tablo II. VUR’lu hastalarda saptanan ürolojik patolojiler

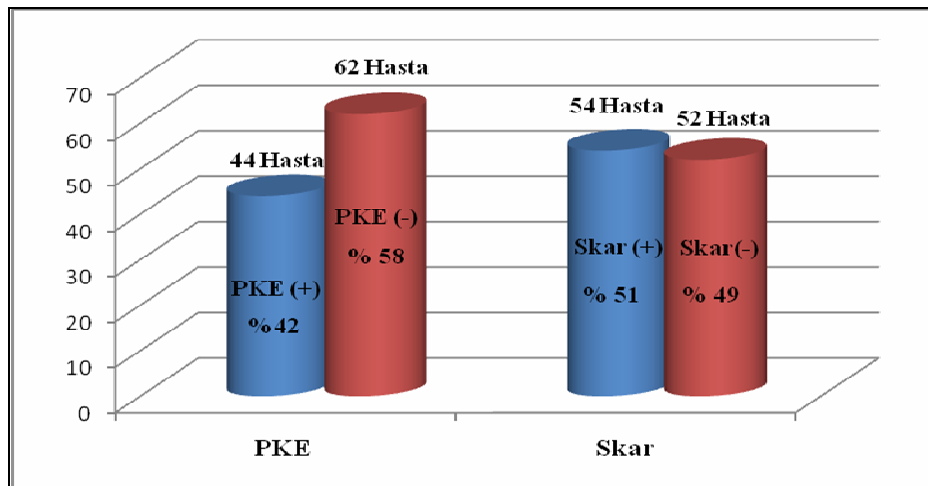
Ürolojik patolojiler	n	%
DSD	23	22
Atrofik böbrek	12	11
UP darlık	4	4
PUV	4	4
UV darlık	4	4
Mesane divertikülü	3	3
Ektopik üreter	2	2
Üreterosel	2	2
Labial füzyon	2	2
Multikistik displastik böbrek	1	1
Taş	1	1
Atnalı böbrek	1	1
Basit kist	1	1

Hastaların VUR dereceleri ile skar ilişkileri değerlendirildiğinde I-II. derece VUR'u olan 23 hastanın 10'unda (%43), III. derece VUR'u olan 42 hastanın 18'inde (%43), IV. derece VUR'u olan 21 hastanın 10'u (%48), V. derece VUR'u olan 20 hastanın 16'sında (%80) skar tespit edildi. VUR derecesi ile skar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Şekil 20) ($p < 0.05$).



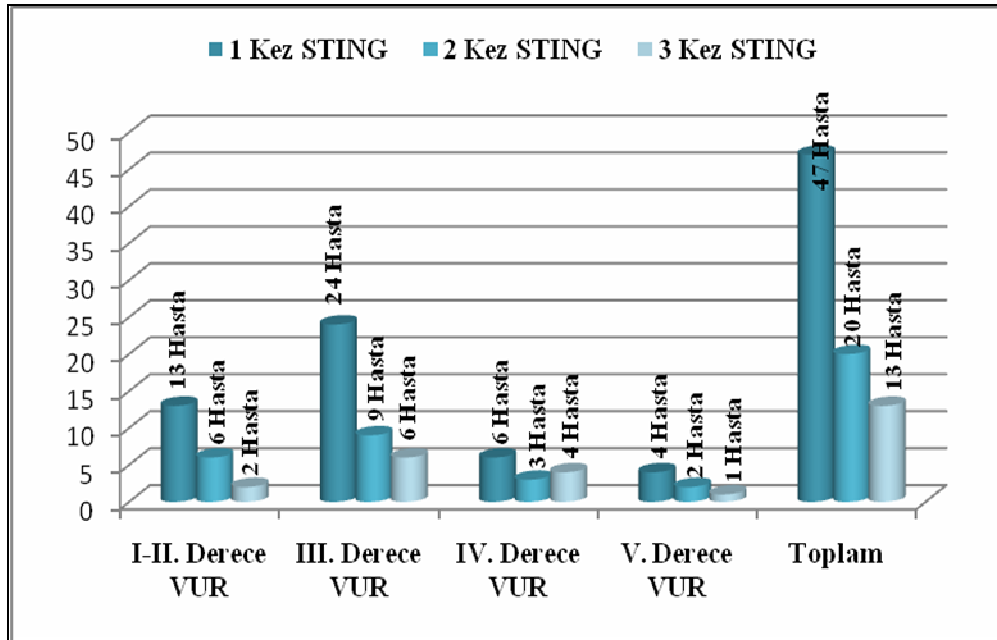
Şekil 20. VUR dereceleri ile böbrek skar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

VUR'u olan hastaların USG ve sintigrafi sonuçları karşılaştırıldığında; 106 hastanın 44'ünde (%42) PKE tespit edilirken, 54'ünde (%51) DMSA'da skar saptanmıştır (Şekil 21). VUR'u olan hastalar ile USG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilirken ($p < 0.05$), VUR ile skar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).



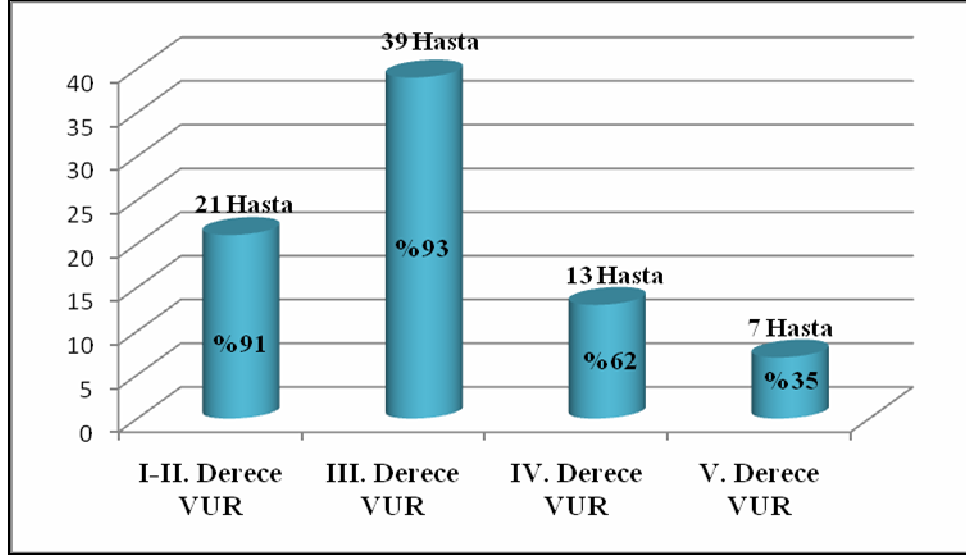
Şekil 21. Hastaların USG ve sintigrafi sonuçları

Hastaların VUR dereceleri ile enjeksiyon sıklıkları karşılaştırıldığında I.-II. derece VUR'u olan 21 hastanın 13'üne (%62) 1, altısına (%28) 2, ikisine (%10) 3 kez STING yapılmıştır. Üçüncü derece VUR'u olan 39 hastanın 24'üne (%62) 1, dokuzuna (%23) 2, altısına (%15) 3 kez STING yapılmıştır. Dördüncü derece VUR'u olan 13 hastanın altısına (% 46) 1, üçüne (%23) 2, dördüne (%31) 3 kez STING yapılmıştır. Beşinci derece VUR'u olan 7 hastanın dördüne (%57) 1, ikisine (%29) 2, birine (%14) 3 kez STING yapılmıştır. Seksen hastanın 47'sine (%59) 1, 20'sine (%25) 2, 13'üne (%16) 3 kez STING yapılmıştır (Şekil 22).



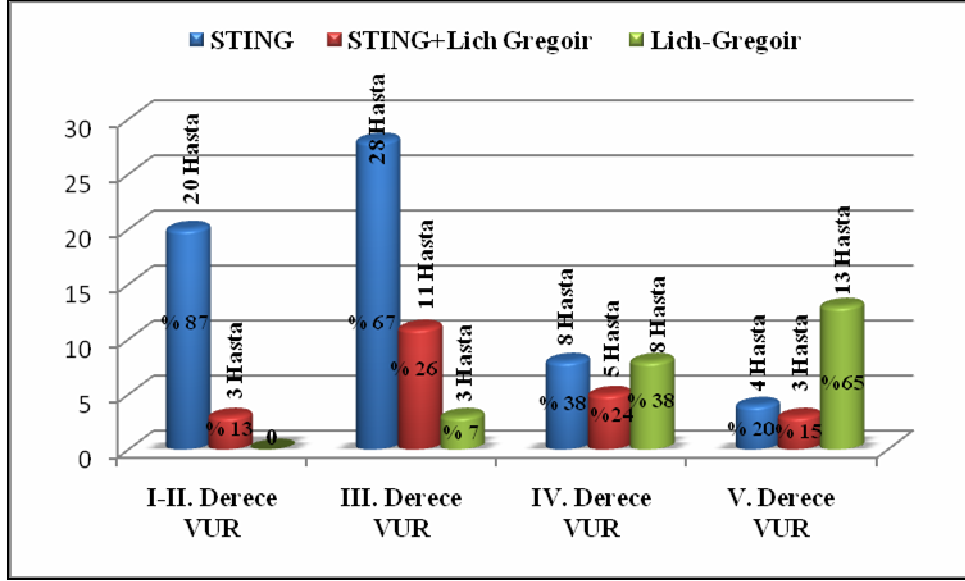
Şekil 22. VUR dereceleri ile enjeksiyon sıklığının değerlendirilmesi

VUR'lu hastaların STING sıklıkları derecelerine göre değerlendirildiğinde I-II. derece VUR'lu 23 hastanın 21'ine (%91), III. derece VUR'lu 42 hastanın 39'una (%93), IV. derece VUR'lu 21 hastanın 13'üne (%62), V. derece VUR'lu 20 hastanın yedisine (%35) STING yapıldı. VUR dereceleri ile STING sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 23) ($p>0.05$).



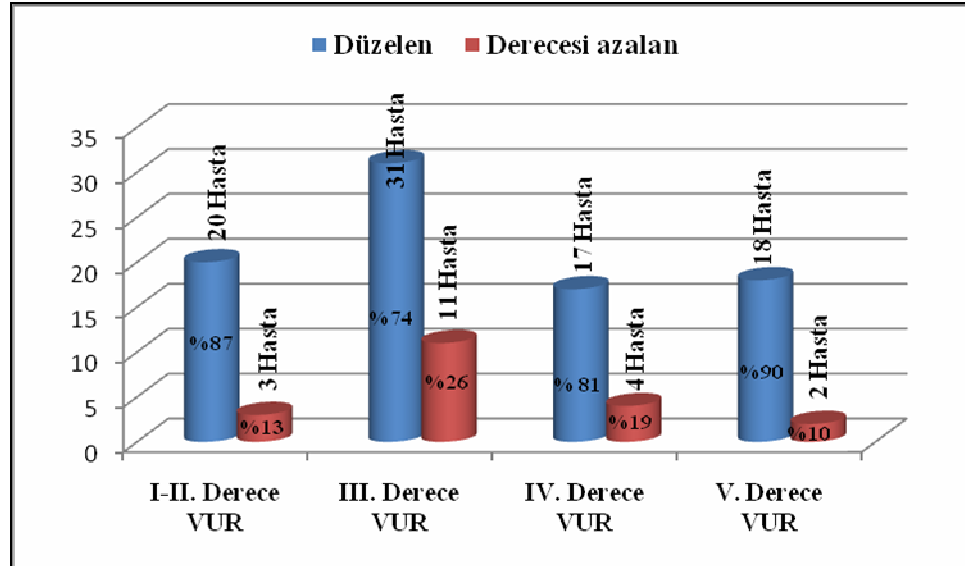
Şekil 23. VUR dereceleri ile STING sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Hastaların VUR dereceleri ile tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; I-II. VUR'u olan 23 hastanın 20'si (%87), III. derece VUR'u olan 42 hastanın 28'i (%67), IV. derece VUR'u olan 21 hastanın 8'i (%38), V. derece VUR'u olan 20 hastanın dördü (%20) 1-3 kez yapılan STING sonucunda VUR derecesi tamamen düzelmiş veya derecesi azalmıştır. STING ile düzelmeyen I-II. derece VUR' lu olan 20 hastanın üçü (%13), III. derece VUR' u olan 42 hastanın 14'ü (%33), IV. derece VUR' u olan 21 hastanın 13'ü (%62), V. derece VUR'u olan 20 hastanın 16'sı (%80) ise Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi ile tamamen düzelmiştir. Beşinci derece reflüsü olan hastaların çoğuna doğrudan açık cerrahi yapılmıştır (Şekil 24). Hastaların VUR dereceleri ile tedavileri aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$).



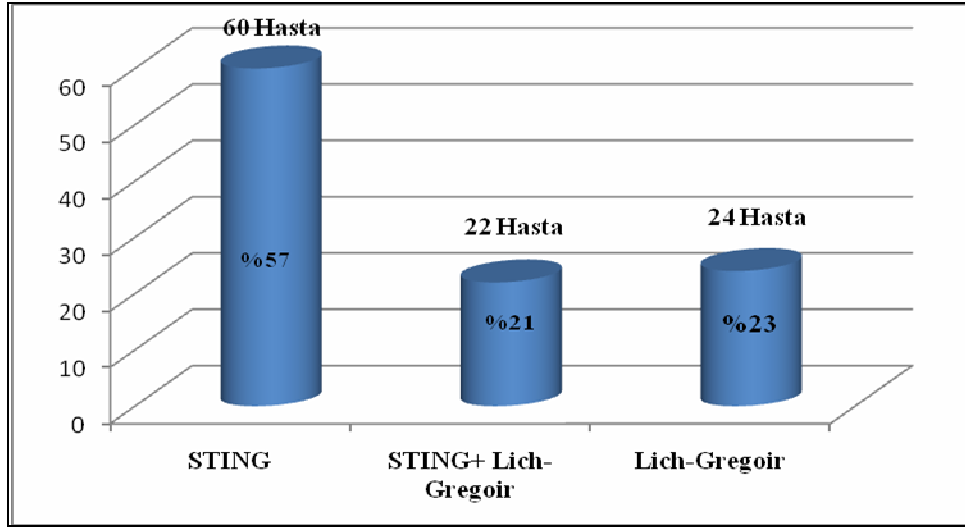
Şekil 24. Hastaların VUR dereceleri ile tedavileri arasındaki ilişki

Hastaların tedaviye cevabı değerlendirildiğinde I-II. derece VUR'lu 23 hastanın 20'si (%87) tamamen düzelirken, üç (%13) hastanın VUR derecesi azaldı. III. derece VUR'u olan 42 hastanın 31'i (%74) tamamen düzelirken, 11'inin (%26) VUR derecesi azaldı. Dördüncü derece VUR'u olan 21 hastanın 17'si (%81) tamamen düzelirken, dördünün (%19) VUR derecesi azaldı. Beşinci derece VUR'u olan 20 hastanın 18'i (%90) tamamen düzelirken, ikisinin (%10) VUR derecesi azaldı. Yüzaltı hastanın 86'sı (%81) tedavi sonucunda tamamen düzelirken, 20'sinin (%19) VUR derecesi azalmıştır (Şekil 25).



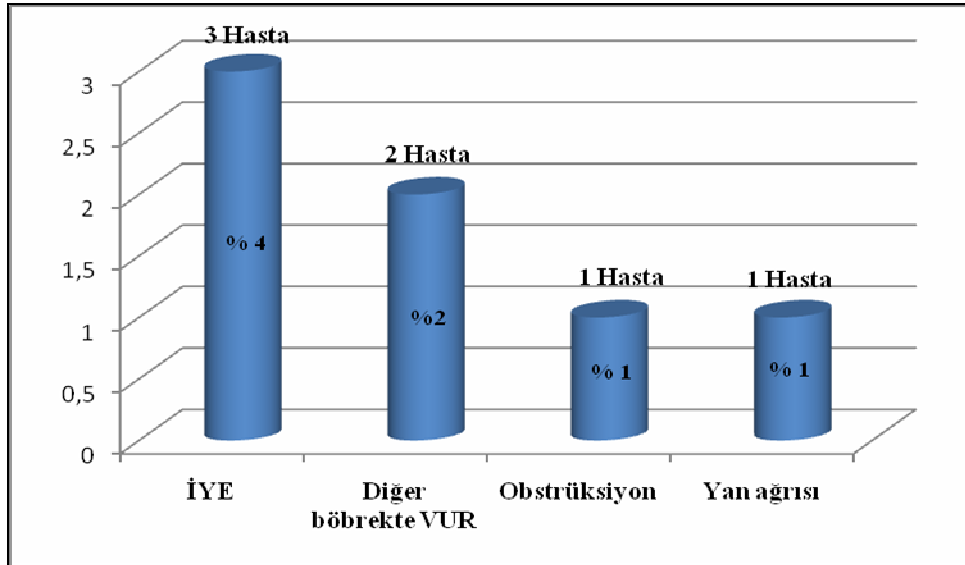
Şekil 25. Tedavi ile düzelen ve VUR derecesi azalan hastalar

Tedavi edilen 106 hastanın 60'ı (%57) sadece STING, 22'si (%21) hem STING hem Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi, 24'ü (%23) sadece Lich-Gregoir yöntemi ile ameliyat edildi (Şekil 26).



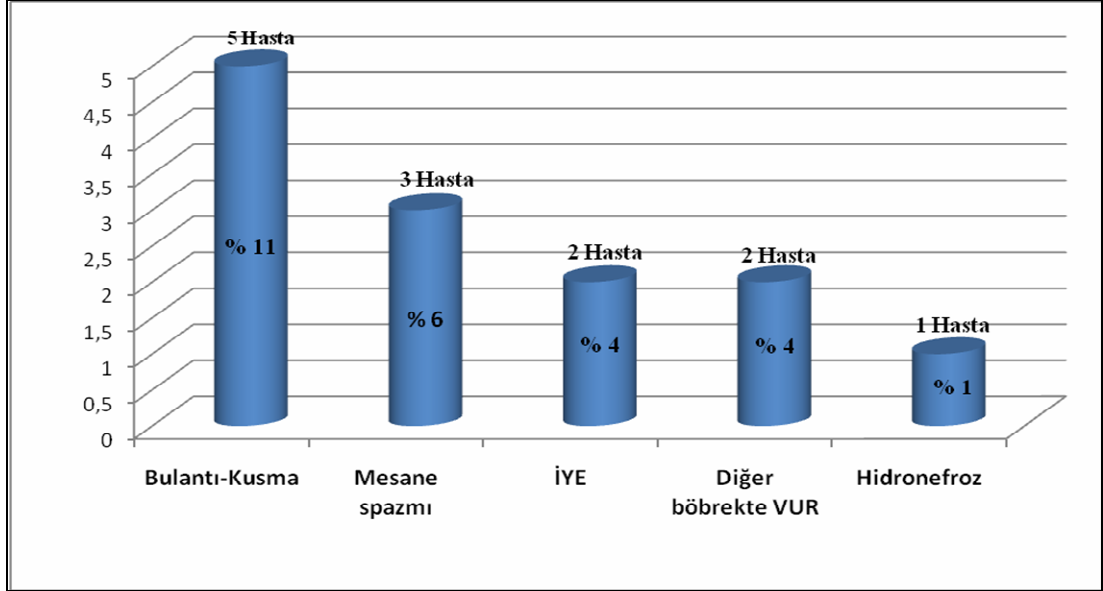
Şekil 26. VUR'lu hastalara uygulanan tedavi yöntemleri

VUR nedeniyle sadece STING yapılan 82 hastanın üçünde (%4) İYE, ikisinde (%2) diğer böbrekte VUR, bir (%1) hastada geçici obstrüksiyon, bir (%1) hastada geçici yan ağrısı tespit edilmiştir (Şekil 27).



Şekil 27. STING komplikasyonları

Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan 46 hastadan erken dönemde beşinde (%11) bulantı-kusma, üçünde (%6) mesane spazmı, ikisinde (%4) İYE, birinde (%2) hidronefroz gelişti. Geç dönemde ise ikisinde (%4) diğer böbrekte VUR tespit edilerek STING ile tedavi edildi (Şekil 28).



Şekil 28. Lich-Gregoir yöntemi ile ameliyat edilen hastalarda komplikasyonlar

5. TARTIŞMA

VUR idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçmasıdır. İYE geçiren çocuklarda VUR prevalansı %30-40, antenatal hidronefrozu olan yenidoğanlarda ise %9-11 arasındadır. VUR tespit edilen hastaların kardeşlerinde VUR görülme sıklığı %32 iken, VUR'lu ailelerin çocuklarında bu oran %66'ya yükselmektedir (59).

VUR'da tedavinin amacı, renal parankimal hasarı ve VUR'un diğer komplikasyonlarını önlemektir. Çocuğun büyüme gelişmesiyle birçok VUR'un kendiliğinden iyileşebildiği göz önüne alınarak özellikle erken yaşlarda ve düşük dereceli VUR'larda profilaktik antibiyotik ile böbreklerin koruma altına alınması VUR tedavisinin temelini oluşturur. Mesane disfonksiyonu varsa profilaksiye antikolinerjik veya antispazmodiklerin de eklenmesi faydalı olmaktadır (10,60-63).

Açık cerrahide günümüzde en fazla kullanılan üreteroneosistostomi yöntemleri; Politano-Leadbetter, Cohen, Glenn-Anderson, Lich-Gregoir'dir (10,64).

Endoskopik tedavide kullanılacak materyalin üreter orifisinin altına submukozal, lamina propriaya enjekte edilmesi esasına dayanır. Enjeksiyon materyali olarak otolog ve nonotolog pek çok ajan kullanılmıştır (7). Bunlar arasında dekstranomer ve hyaluronik asit içeren ajanlar tüm dünyada bu amaçla en çok uygulanan ajan haline gelmiştir. Enjeksiyon tedavisi ile VUR'u düzeltmek başarısız olursa açık cerrahi girişim yapılması gerekir (7,8).

Açık cerrahide Lich Gregoir yöntemi tek taraflı VUR'lu hastalarda sık kullanılan bir tekniktir. Çünkü bu teknikte üreterovezikal mukozanın devamlılığı bozulmaz, üreter

orifisinin yeri değişmez, mesane açılmadan yapılır, hiatusun yeri değişmez, üreter anastomozu yapılmadığı için ameliyat sonrası erken dönemde ödem veya geç dönemde darlık gibi problemler olmaz, üreteral stent, perivezikal drene ihtiyaç olmaz (56,57). Bu çalışmada, bu gibi avantajları nedeniyle, açık cerrahi yapılacak tüm hastalar Lich-Gregoir yöntemi ile ameliyat edilmiştir.

VUR antenatal dönemde hidronefroz tespit edilmiş olan yenidoğan ve süt çocuklarında erkeklerde daha fazla görölmektedir. Daha büyük çocuklarda İYE sonrası değerlendirme yapılan hastalarda VUR, kız çocuklarında daha fazla görölmektedir (1,32). Yaşamın ilerleyen dönemlerinde tespit edilen reflünün büyük çoğunluğunun (%85) kız çocuklarda görölmeye karşın, İYE olan erkek çocukların bu anomaliye sahip olma olasılığı daha yüksektir (65). Çocuklarda yapılan Uluslar Arası Reflü alışmasında, ABD'den katılan çocukların %10'unun, Avrupa kolundan katılanlarınsa %24'ünün erkek olduğu rapor edilmiştir (66). Guerra ve arkadaşlarının (67) alışmasında hastaların %73'ü kız, % 27'si erkek, yaş ortalaması ise 6 yaş (1-17 yaş) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak yaş ortalaması 7.5 yaş (0-17) olan 74'ü (%70) kız, 32'si (%30) erkek toplam 106 hasta değerlendirilmiştir.

Öksüz'ün (68) alışmasında VUR tespit edilen hastalarda cinsiyetler arasında VUR oranı kızlarda biraz daha fazla olmakla birlikte VUR sıklığı açısından kız ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bazı alışmalarda VUR'un, İYE nedeniyle araştırılan çocuklar içinde kızlarda daha sık göröldüğu bildirilmiştir (68). Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR'un daha sık olması, bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görölmeye bağlı olabileceği ileri sürölmüştür (69). Bu çalışmada bir yaş ve altında olan hastalarda erkeklerde VUR görölme oranı diğer yaş gruplarına göre kızlardan daha fazla idi. İleri yaşlarda ise VUR kız çocuklarında daha fazla görölmüştür. İleri yaşlarda kızlarda VUR'un daha fazla görölmesi literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bunun nedeni de mesane disfonksiyonunun kız çocuklarında daha fazla görölmesi, buna bağlı da VUR görölme ihtimalinin artması olarak yorumlanmıştır.

Genitoüriner anomalilerin çoğu gibi VUR'un nedeninde birçok faktöre bağlıdır. Reflüsü olan hastaların kardeşlerinde reflü riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Literatürde farklı oranlar (%26-77) bildirilmiştir (70,71,72). Bu çalışmada VUR'u olan 106 hastanın 12'sinde (%11) ailesel reflü öyküsü mevcut olup bu oran literatürdeki oranlardan düşük bulunmuştur. Bunun nedeninde VUR'u olan hastaların kardeşlerinde henüz yeterli araştırma yapılamaması olarak düşünülmüştür.

Kandur ve arkadaşları (73) çalışmalarında VUR'lu hastaların semptomlarını değerlendirmişlerdir. Yenidoğan döneminde iştahsızlık, bulantı-kusma, letarji, sarılık, hipotermi, hipertermi olduğu tespit edilmiştir. Okul öncesi çocuklarda ise ateş, sık idrara çıkma, karın ağrısı, sistit, pyelonefrit-ateş, böğür ağrısı, titreme, halsizlik, işeme disfonksiyonuna bağlı semptomlardan aciliyet, idrar kaçırma, sık idrara çıkma ve idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır (73). Bu çalışmada hastaların semptomları incelendiğinde 0-12 ay grubunda ki hastaların dördü (%50) ateş, dördü (%50) kusma, beşi (%63) huzursuzluk, dördü (%50) İYE şikayeti ile başvurmuştu. 13-60 ay arasındaki yaş grubunda en sık 21'i (%70) İYE, 9'u (%30) ateş şikayeti, 60 ay üzerindeki yaş grubunda en sık 44'ü (%65) İYE, 43'ü (%63) idrar inkontinansı, 19'u (%28) karın ağrısı, 12'si (%18) dizüri şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. Hastaların semptomları ile yaş grupları değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu sonuçlar tespit edilmiştir. Bu yüzden bu semptomlarla başvuran hastalarda VUR araştırılmalı ve erken dönemde tedavi edilmelidir.

VUR'u olan çocuklarda %30–50 arasında İYE görülmektedir. VUR'u olan 0-1 yaş arasındaki hastaların %36-70'i, 2-8 yaş arasında %40, 8-12 yaş arasındaki hastaların ise %25'inde İYE tespit edilmiştir (10,74-76). Bu çalışmada ise VUR'u olan 0-12 ay arasındaki hastaların %50'sinde, 13-60 ay arası hastaların %69'unda, 60 ayın üstündeki hastaların %65'sinde İYE tespit edilmiştir. VUR ile İYE arasındaki güçlü ilişki bu çalışmada da görülmüştür.

TİYE'si olan hastalarda Alon ve arkadaşları (77) %38, Hoberman ve arkadaşları (78) %39, McKerrow ve arkadaşları (79) %31 oranında VUR tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ise VUR'u olan hastaların 69'u (%65) İYE nedeniyle başvurmuştur.

Hastaların sosyoekonomik düzeylerinin düşük olması, kötü hijyen, takip ve tedavilerinin yetersizliği nedeniyle İYE literatüre göre daha yüksek bulunmuştur.

Supavekin ve arkadaşları (80) İYE geçiren 85 hastada yaptıkları VSUG'de VUR oranını sağ böbrekte % 45, sol böbrekte %55 olarak tespit etmişlerdir. Öksüz M (68) çalışmasında, hastaların %52'sinde sol, %48'inde sağ ve %52'sinde bilateral VUR tespit etmiştir (68). Bu çalışmada 67 hastada (%64) sol, 37 hastada (% 36) sağ VUR tespit edilmiştir. Sol tarafta VUR görülmesi çalışmamızda literatüre göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

Antenatal dönemde tespit edilen hidronefrozların %20-40'ı VUR'a bağlıdır. Hidronefroz tespit edilen hastaların %80'i III. derecenin üzerindedir (10, 81-85). Çalışmamızda hastaların %10'u hidronefroz nedeniyle başvurmuştur. Hastaların %75'inde VUR derecesi III-V arasındaydı. Hidronefroz ve VUR dereceleri arasındaki ilişki literatür ile uyumlu bulunmuştur.

VUR izole bir anomali olabildiği (primer VUR) gibi nörojenik mesane, obstruktif üropati, renal displazi gibi üriner sistem ve böbreğin diğer konjenital anomalileriyle birlikte ortaya çıkabilmektedir (Sekonder VUR) (1,72). VUR ile birlikte birçok ek patoloji bildirilmiştir. Multikistik displastik böbrek, renal agenezi ve renal ektopi en çok bildirilen durumlardır (86). Öksüz'ün (68) yaptığı çalışmada VUR saptanan 140 olgunun 72'sinde (%51) VUR ile birlikte ek ürolojik patolojiler saptanmıştır. Olguların 32'sinde (%44) nörojenik mesane, 16'sında (%22) mesane divertikülü, beşinde (%7) çift toplayıcı sistem, dördünde (%6) UP darlık, üçünde (%4) PUV, üçünde (%4) taş, ikisinde (%3) basit kist, ikisinde (%3) multikistik displastik böbrek, ikisinde (%3) atnalı böbrek, ikisinde (%3) agenezi, birinde (%1) ektopik böbrek tespit edilmiştir (68). Bu çalışmadaki 106 hastada 60 (%57) ek ürolojik patoloji tespit edilmiştir. Bunlardan 23'ünde (%22) DSD, 12'sinde (%11) atrofik böbrek, dördünde (%4) UP darlık, dördünde (%4) PUV, dördünde (%4) UV darlık, üçünde (%3) mesane divertikülü, ikisinde (%2) ektopik ureter, ikisinde (%2) ureterosel, ikisinde (%2) labial füzyon, birinde (%1) multikistik displastik böbrek, birinde (%1) taş, birinde (%1) atnalı böbrek, birinde (%1) basit kist tespit edilmiştir.

Son yapılan çalışmalarda VUR'un altta yatan bir ürodinamik anormallik sonucunda ortaya çıktığı belirtilmektedir (87). Çocuklarda alt üriner sistem fonksiyonunu değerlendiren ürodinamik çalışmalarda mesane disfonksiyonu ile tekrarlayan VUR arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (53,88,89,90). Mesane disfonksiyonu olan hastalarda reflünün gerilemesi aylar hatta yıllar sürebilir ve birçok hastada VUR'da konservatif yaklaşımla kendiliğinden gerileme görülemeyebilir (53,91).

Homayoon ve arkadaşları (53) yaptıkları çalışmada tek taraflı VUR'u olan hastaların % 14'ünde, bilateral VUR'u olanlarda %23 oranında işeme disfonksiyonu tespit etmişlerdir (53). VUR sıklıkla işeme disfonksiyonu ile ilişkilidir. VUR'lu infantlarda %57-79, daha büyük çocuklarda ise %33-75 kadar ürodinamik bozukluklar bildirilmiştir (53,92-94). İşeme disfonksiyonuna sekonder gelişen VUR'lu hastalarda antikolinergik kullanımının bu döngüyü kırdığı ve VUR'un gerilemesini sağladığı gösterilmiştir (90, 95, 97). Soygur ve arkadaşları (96) ürodinamik değerlendirme ile bilateral VUR'u olan hastalarda %73'ünde işeme disfonksiyonu saptamışlardır. Yeung ve arkadaşları (53,91) infant reflülerinin sonuçları ile ilgili yaptıkları bir çalışmada mesane disfonksiyonunun VUR'un tedavisini olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Uluslararası Reflü Çalışmasının Avrupa kolunda Van Van Gool ve arkadaşları (97) tarafından yapılan bir çalışmada reflüsü olan hastalardaki işeme disfonksiyonu oranı %18 olarak belirtilmiştir. İki ayrı çalışmada sağlıklı çocuklardaki mesane disfonksiyonu oranı %10-20 olarak bildirilmiştir. Literatürde VUR ve mesane fonksiyon bozukluğu saptanan olgularda aşırı aktif mesane, nörojen mesane, DSD en sık saptanan mesane fonksiyon bozukluklarıdır (53, 98-100). Mayo ve Burns'nın (101) yaptığı çalışmada ürodinamide DSD tespit edilen 30 çocuğun %50'sinde VUR saptanmıştır. Bu çalışmada tuvalet eğitimi almış 82 hastanın 70'ine (%85) EMG'li (Elektromyografi) üroflow yapılmış ve bunların 23'ünde (%33) DSD tespit edilmiştir. Nörojenik mesanesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara rutin ürodinami yapılmadığı için eşlik eden unstabil mesane değerlendirilmesi yapılmamıştır. DSD'si olan 23 hastanın 14'üne (%61), Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi, altısına (%26) birden çok enjeksiyon yapılmıştır. DSD'nin VUR tedavisinde başarıyı azalttığı çalışmamızda da tespit edilmiştir. Sonuçlarımız, mesane fonksiyon bozukluklarının VUR'lu hastalarda

özellikle tedavi başarısızlıklarında etyolojide mutlaka araştırılması gerektiğini göstermiştir. VUR ile birlikte olan aşırı aktif mesane, DSD gibi bozuklukların öncelikle tedavi edilmesi VUR'un iyileşmesinde önemli olduğu düşünülmüştür.

İlk kez İYE tanısı alan tüm erkek çocuklar ile beş yaş altı kız çocuklar ve pyelonefrit atağı geçiren veya TİYE tanısı alan beş yaş üstü kız çocuklarında tanıda erken görüntüleme çalışmaları önerilmektedir (102). VUR tanısında anatomik detayı gösteren ve evreleme yapılmasına olanak sağlayan VSUG yaygın olarak kullanılan ve altın standart kabul edilen bir tetkiktir. Dezavantajları yüksek gonadal radyasyona maruz kalınması, kateterizasyon ve enfeksiyon riski taşımasıdır (103). VUR'un değerlendirilmesinde çeşitli derecelendirme sistemleri öne sürülmüştür (4,72). VUR sınıflandırılarak hastalık sürecinde gelişebilecek erken ve uzun dönem sorunları saptayabilmek ve bunların şiddetini derecelendirmektir. Böylece klinisyenler spontan iyileşme ihtimalini veya reflüyle ilişkili olabilecek komplikasyonların riskini önceden tahmin edebilmektedirler (86,104). VUR en son, 1981'de, Uluslar Arası Reflü Çalışma Komitesi tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sistem, reflünün derecelendirilmesi için üreter ve üst toplayıcı sistemde VSUG yapılırken kontrast maddenin görünümünü temel alarak bugünkü standardı sağlamıştır (Uluslar Arası Reflü Çalışma Komitesi,1981) (4,72,86). Bu çalışmada tüm hastaların VUR tanısı VSUG ile konulmuştur.

Garcia ve arkadaşlarının (105) çalışmasında hastaların %4'ünde I. derece, %34'ünde II. derece, %36'sında III. derece, %18'inde IV. derece, %8'inde V. derece VUR tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ise I. derece VUR %8, II. derece VUR %51, III. derece VUR %26, IV. derece VUR %11, V.derece VUR %6 olarak tespit edilmiştir (105). Bu çalışmada ise VUR'u olan 106 hastanın birinde (%1) I. derece, 22'sinde (% 20) II. derece, 42'sinde (%40) III. derece, 21'inde (%20) IV. derece, 20'sinde (%19) V.derece VUR tespit edilmiştir. Bu çalışmada, literatüre uygun olarak, en sık III. derece VUR görülmüştür.

Yüksek risk grubundaki çocuklarda VUR'un saptanması için görüntüleme çalışmaları yapılması önemlidir. USG iyonize radyasyonun kullanılmadığı invaziv olmayan bir tekniktir. Böbrek ve mesanenin incelenmesinde, pelvis ve kaliks

dilatasyonunun değerlendirilmesinde ilk kullanılacak görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte USG VUR saptanmasında duyarlı ve spesifik değildir (59). Roebuck ve arkadaşları (107) tarafından yapılan derlemede DMSA'ya kıyasla böbrek skarı için duyarlılığın %37-100 ve spesifikliğin %65-99 arasında olduğunu bildirmişlerdir. VUR tanısı ve takibinde USG kullanılmaktadır. USG ile üreteropelvik veya üreterovezikal obstruksiyona bağlı hidronefroz, çift toplayıcı sistem gibi anomaliler saptanabilir (10,62,108). VUR'un USG ile saptanabilmesi için yeterli miktarda idrarın renal pelvisi şişirmesi gerekmektedir. USG ile pelviüreterik dilatasyonun olmadığı I, II, III. derece reflülerde çok güvenilir değildir (109). USG ile ancak yüksek derecedeki reflüler saptanabilir. Antenatal USG ile orta derecede hidronefroz saptanmış bebeklerin %25-30'unda VUR olduğu gösterilmiştir (110,111). Başka çalışmalarda reflüsü olan hastaların %84'ünde ilk postnatal USG normal bulunmuştur (112). Bunun yanında deneyimli ellerde reflü düşük dereceli bile olsa renkli doppler USG ile tanımlanabileceğine ait çalışmalar yapılmıştır. Salih ve Haberlik (113) iki ayrı çalışmada I ve II. derece reflülerde %90, III. derece reflülerde %100 başarı tespit etmişlerdir. Üner ve arkadaşlarının (114) yaptığı çalışmada VUR'lu hastalarda USG'de PKE tespit edilen 120 üreterin %16'sında I, %32'sinde II, %28'inde III, %50'sinde IV, %58'inde ise V. derece VUR olduğu tespit edilmiş. Toplamda ise hastaların %33'ünde PKE tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların VUR dereceleri ile USG'deki PKE'leri karşılaştırıldı. Birinci ve ikinci derece olan 23 hastanın dördünde (%17) PKE tespit edilirken, 19'unun (%83) USG'si normaldi. Üçüncü derece olan 42 hastanın 12'si (%29) PKE tespit edilirken, 30'unun (%71) USG'si normaldi. Dördüncü derece olan 21 hastanın 10'unda (%48) PKE tespit edilirken, 11'inin (%52) USG'si normaldi. Beşinci derece olan 20 hastanın 18'inde (%90) PKE tespit edilirken, ikisinin (%10) USG'si normaldi (Şekil 19). Yüzaltı hastanın 44'ünde (%42) PKE tespit edilirken 62 hastanın (%58) USG'si normal olarak bulundu. Hastaların VUR dereceleri ile USG'de PKE'lerin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). VUR dereceleri ile USG bulguları literatür bulguları ile uyumluydu. VUR derecesi arttıkça USG'sinde tanıda yararlı olduğu çalışmamızda da tespit edilmiştir.

İYE, VUR ve skar ilişkisine işaret edilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu nedeni ile incelenen çocukların yaklaşık 1/3'ünde VUR saptanmaktadır. VUR'lu hastaların 1/3'ünde de böbrek hasarı bulunmaktadır (20). İYE'nin neden olduğu renal skar bazı vakalarda VUR'la ilişkili bulunmuşken, bazı vakalarda ise sadece enfeksiyona bağlı olarak skar geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle VUR ve İYE şüphesi olan çocukların tanı ve takibinde, renal parankimlerin değerlendirilmesinde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi daha değerli olduğu bilinmektedir (115). Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi, böbrek korteksi hasarının saptanmasında ve böbrek parankiminin incelenmesinde ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Uygulaması kolay, ucuz, fonksiyonel görüntüleme yanında anatomik görüntüleme de yapabilen bir yöntemdir. DMSA böbrek büyüklüğünü, büyümesini, kısmen fonksiyonlarını ve renal skarı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Renal parankimin değerlendirilmesinde DMSA'nın duyarlılığı %78-93 arasındadır (10,116).

VUR'un en önemli sonucu, enfekte idrarın böbreklere çıkması ve intrarenal reflü yoluyla böbrek parankiminde kalıcı hasara yol açmasıdır (117). VUR'a bağlı olarak ortaya çıkan böbrek hasarının nedeni pyelonefrit ataklarıdır. Bu nedenle VUR'da tıbbi tedavinin amacı idrarın steril halde tutulabilmesidir (118,119). Caione ve arkadaşları (8,111) VUR ve böbrek skar birlikteliğini değerlendirdikleri çalışmada 197 VUR'lu çocuğu incelemişler ve VUR tespit edilen 282 böbrek-üreter ünitesinde böbrek hasarı %67, VUR tespit edilmeyen karşı taraf 112 ünite de %16 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca, VUR'un şiddeti arttıkça ilgili böbreklerin bölünmüş fonksiyonlarının da anlamlı şekilde azaldığı belirtilmiştir. Jaukovic ve arkadaşlarının (120), 2009 yılında yaptıkları başka bir çalışmada da, hasar oranının artan VUR derecesi ile arttığı gösterilmiştir.

Hodson ve Edwards, 1952 yılında; VUR'u olan ve aynı zamanda TİYE'si bulunan çocuklarda yaptığı çalışmada; renal skarın önemini ilk fark edip bildiren araştırmacı olmuşlardır. Daha sonraki yıllarda bu konuyla ilgili yapılan klinik çalışmalarda VUR'lu hastalardaki renal skar varlığı %10'dan %64'e kadar farklı oranlarda bildirilmiştir (1). Polito ve arkadaşları (121) ateşli İYE sonrası gelişen böbrek hasarının VUR ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürmüş, 206 VUR'lu ve 77

VUR'suz çocuğun yer aldığı çalışmalarında VUR'lu grupta renal hasar anlamlı olarak yüksek bulunmuşlardır. Lee ve arkadaşları (122); 2 yaşının altında ateşli ilk İYE geçiren 220 çocuğun kayıtlarını retrospektif olarak incelediklerinde; düşük dereceli reflüde (I ve II. derece) %38, yüksek dereceli (III, IV, V) VUR'da ise %88 oranında DMSA'da bozukluk saptamışlardır. Reflünün derecesi ve böbrekte hasar arasında direkt bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada; VUR'lu olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş; I. derece VUR'da %5, II. derece VUR'da %6, III. derece VUR'da %17, IV. derece VUR'da %25 ve V. derece VUR'da %50 skar saptandığı; reflü derecesinin böbrekteki skar ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (72).

VUR'un derecesi ile renal parankim hasarlanması arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Yaş ortalaması 3.5 olan 392 hastadan oluşan bir seride V. derecede reflüde skar oranı %85, IV. derecede %64, III. derecede %25 ve II. derecede %14 bulunmuştur (123). Bu çalışmada ise I-II. derece VUR'u olan 23 hastanın 10'unda (%43), III. derece VUR'u olan 42 hastanın 18'inde (%43), IV. derece VUR'u olan 21 hastanın 10'u (%48), V. derece VUR'u olan 20 hastanın 16'sında (%80) skar tespit edilmiştir. VUR derecesi ile skar gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Macedo ve arkadaşları (124) 45 VUR'lu hastada yaptıkları incelemede hastaların 32'sinde (%71) renal skar tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ise 106 hastanın 54'ünde (%51) renal skar saptanmıştır. Hastalarımızda bazı reflü derecelerindeki böbrek skar gelişiminin literatüre göre yüksek olarak saptanmasının nedeni; merkezimizin bölge hastanesi olması nedeniyle komplike olguların gelmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Cooper ve arkadaşları (20) yaptıkları çalışmada VUR ve İYE sonrası gelişen renal parankimal hasarı olan çocuklarda hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği ve erişkin dönemde gebelikte komplikasyon gelişme riski olduğu rapor edilmiştir (20). VUR'un en önemli uzun dönem komplikasyonu RN'dir. RN'si, VUR'a sekonder olarak gelişen renal parankimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder (125). Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile

antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı renal skar gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda VUR vakalarının %30-60'ında RN'si bildirilmiştir (126). Bu çalışmada VUR'a bağlı RN oranı %42 olarak tespit edilmiştir. Hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, gebelik komplikasyonları, KBY RN'nin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır (126).

Tedavide son yıllarda konservatif yaklaşımlar giderek ağırlık kazanmıştır. Buna rağmen antireflü cerrahi önemini korumaktadır. Bu durumda da açık cerrahiye alternatif olarak endoskopik yöntemler özellikle düşük dereceli VUR tedavisinde gündeme gelmiştir (127, 128). Capozza ve Caione'nin (127), 2002'de, yayınladığı raporda enjeksiyon ile II. derece VUR'da 95, III. derece VUR'da %71, IV. derece VUR'da ise %43 başarı oranı bildirmişlerdir. Benzer şekilde Capozza ve arkadaşları (127), 2001'de, yaptığı çalışmada II. derece VUR'da %87, III. derece VUR'da %75, IV. derece VUR'da ise %41 başarı oranı bildirilmiştir. Lackgren G ve arkadaşlarının (128) çalışmasında VUR'lu hastalarda II ve III. derecede %78, IV. derecede %66 başarı sağlanmıştır. Çam ve arkadaşlarının (129) çalışmasında subüreterik enjeksiyon yapılan hastalarda II. derecede %80, III. derecede %77, IV. derecede %66 başarı sağlanmıştır. Bu çalışmada I-II. VUR olan 23 hastanın 20'si (%87), III. derece VUR'u olan 42 hastanın 28'i (%67), IV. derece VUR'u olan 21 hastanın 8'i (%38), V. derece VUR'u olan 20 hastanın dördü (%20) 1-3 kez yapılan STING sonucunda VUR derecesi tamamen düzelmiş veya derecesi azalmıştır. STING ile düzelmeyen I-II. derece VUR' lu olan 20 hastanın üçü (%13), III. derece VUR' u olan 42 hastanın 14'ü (%33), IV. derece VUR' u olan 21 hastanın 13'ü (%62), V. derece VUR'u olan 20 hastanın 16'sı (%80) ise Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi ile tamamen düzelmiştir. Beşinci derece reflüsü olan hastaların çoğuna doğrudan açık cerrahi yapılmıştır. Hastaların VUR dereceleri ile tedavi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). STING yapılan hastalarda tedavi başarı oranları literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur. STING tedavisinde başarı uygulanan enjeksiyon materyali, uygulanan teknik ve cerrahın tecrübesi ile değişmektedir. Bu nedenle literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Karakurt ve arkadaşları (130) yaptıkları çalışmada 1-4 kez enjeksiyon ve üreteroneosistomi yapılan 109 hasta değerlendirilmiştir. Birinci derece VUR'da başarı oranı %100, II. derecede %87, III. derecede %80, IV. derecede %68 olarak bildirilmiştir. Toplam başarı oranı ise %83 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise 1-3 kez enjeksiyon ve Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan hastalardan I-II. derece VUR'lu 23 hastanın 20'si (%87), III. derece VUR'lu 42 hastanın 31'i (%74), IV. derece VUR'lu 21 hastanın 17'si (%81), V. derece VUR'lu 20 hastanın 18'i (%90), toplamda 106 hastanın 86'sı (%81) tedavi sonucunda tamamen düzelirken, 20'sinin (%19) VUR derecesi azalmıştır.

Çeşitli çalışmalarda Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi başarı oranı %92-100 olarak tespit edilmiştir (10,61). Bu çalışmada ise Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostominin başarı oranı %100 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda başarı oranının literatürden yüksek olmasının nedeni nörojenik mesaneli hastaların çalışmanın dışında bırakılmış olması olarak yorumlandı. Nörojenik mesaneli hastalarda yapılan antireflü cerrahi işlemlerin başarısı daha düşüktür (10).

Birçok çalışmada, endoskopik olarak tedavi edilen çocukların tamamında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Enjeksiyon ile ilgili yapılan ilk büyük çalışmada (228 çocukta, 310 girişim) ve diğeride 113 çocuk hastadan oluşan seride enjeksiyona bağlı komplikasyon tespit edilmemiştir (128). Kirsch ve arkadaşlarının (131) çalışmasında 120 hastanın 2'sinde geçici yan ağrısı oluşmuş. Vandersteen ve arkadaşlarının (132) çalışmasında ise %0.7 oranında izole üreter obstrüksiyonu ve hidronefroz görülmüştür. Endoskopik tedavinin olası yan etkilerinden biride karşı üreterde yeni reflü gelişimidir. Menezes ve arkadaşlarının (133) çalışmasında karşı tarafta reflü gelişimi 134 hastanın altısında (%5) görülmüştür. Bu çalışmada ise VUR nedeniyle sadece STING yapılan 82 hastanın üçünde (%4) İYE, ikisinde (%2) diğer böbrekte VUR, bir (%1) hastada geçici obstrüksiyon, bir (%1) hastada geçici yan ağrısı oluşmuştur.

1976'lara kadar olan yayınlarda tek taraflı VUR düzeltildikten sonra karşı tarafta reflü ortaya çıkma ihtimali %9 ile %25 arasında bildirilmiştir. 1981'den sonraki yayınlarda ise, bu oran %0-1.5 oranında bildirilmiştir (10,134). İnsidanstaki bu düşüşün başlıca

nedeni, tek taraflı reflüsü olan çocuklarda, karşı üreter orifisinin endoskopik olarak anormal morfoloji gösterdiği ve submukozal tünelin 0.5 cm'den daha kısa bulunduğu durumlarda bilateral reimplantasyon yapılmaya başlanmasıdır (62). Schwentner ve arkadaşlarının (135) çalışmasında Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan 22 hasta değerlendirilmiş. Hiçbir hastada VUR rekürrensi görülmemiştir. Dört hastada (%18) karşı tarafta VUR, üç (%13.6) hastada, ise mesane spazmı tespit edilmiştir (135). Davey ve arkadaşlarının (136) yaptığı çalışmada Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi sonrası hastaların erken dönemde %78.2'sinde komplikasyon görülmez iken %11'inde bulantı-kusma, %10'unda mesane spazmı, %5'inde üriner retansiyon, %1'inde geçici obstruksiyon, %1'inde hematüri görülmüştür. Geç dönemde ise %6,7'sinde diğer böbrekte VUR, %4,4'ünde aynı tarafta VUR görülmüştür (136). Bu çalışmada ise Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostomi yapılan 46 hastadan erken dönemde beşinde (%11) bulantı-kusma, üç hastada (%6) mesane spazmı, iki hastada (%4) İYE, bir hastada (%2) hidronefroz gelişmiştir. Geç dönemde ise iki hastada (%4) diğer böbrekte VUR tespit edilerek STING ile tedavi edilmiştir.

6. SONUÇLAR

- VUR ile İYE ve idrar inkontinansı arasında güçlü ilişki olduğu tespit edilmiştir.
- VUR derecesi arttıkça böbrek parankim hasarında artma olduğu tespit edilmiştir.
- DSD'si olan VUR'lu hastalarda DSD tedavisi ile VUR tedavi başarısının arttığı tespit edilmiştir.
- Lich-Gregoir yöntemi ile üreteroneosistostominin; özellikle tek taraflı, VUR'un cerrahi tedavisinde etkili, minimal morbidite ve başarı oranı yüksek bir teknik olduğu tespit edilmiştir.
- I, II ve III. derece VUR'lu hastalarda; eğer birlikte anomali (orifis ektopisi ve üreteral dublikasyon vb.) yoksa STING ile tedavi başarısı yüksek bulunmuştur.
- IV ve V. derece VUR'lu hastalarda STING ile tedavide başarı oranı daha düşük, üreteroneosistostomi ile tedavinin ise sonuçlarının daha iyi olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds), *Pediatric Nephrology* (6nd ed). Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore 2009, pp 1299 – 1210.
2. Sheu JN, Chen M, Cheng S, et al. Urine interleukin-1b in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrology* 2007; 12: 487 – 493.
3. Vallee JP, Vallee PD, Greenfield SP, et al. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53: 812–815.
4. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kehr KK, Schnaper HW, Makker SP (eds), *Clinical Pediatric Nephrology* (2nd ed). McGraw-Hill Book Co, London 2006, pp 553 – 574.
5. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shawn KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinic Microbiol Rev* 2005; 18: 417 – 422.
6. Eryıldırım B, Tarhan F, Kuyumcuoğlu U ve ark. Primer veziköüreteral reflüde kalsiyum hidroksilapatit ile endoskopik subüreteral enjeksiyon tedavisi. *Türk Üroloji Dergisi* 2005; 31: 377 – 381.
7. Tarcan T, Akbal C, Tavukçu HH ve ark. Veziköüreteral reflü tedavisinde endoskopik tedavi ve açık cerrahinin başarı-maliyet analizi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33: 86 – 91.
8. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 413 – 427.
9. Jask SE. Veziköüreteral reflüde cerrahi tedavi. In: Puri P, Höllwarth M, (Çev: Başaklar AC) (eds), *Çocuk Cerrahisi*. Palme Yayıncılık, Ankara 2009, ss 499 – 514.
10. Başaklar AC. Veziköüreteral reflü. In: Başaklar AC (ed). *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Palme yayıncılık, Ankara 2006, ss 1289 – 1233.

11. Arıncı K, Elhan A. Ürogenital sistem. In: Arıncı K, Elhan A (eds), *Anatomi* (2nd ed). Güneş Kitabevi, Ankara 1997, ss 392 – 340.
12. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941 – 946.
13. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1127 – 1131.
14. Anderson GF, Smey P. Current concepts in the management of common urologic problems in infants and children. *Pediatric Clin North Am* 1985; 32: 1133 – 1149.
15. Yıldırım İ, Dayanç M. Vezikoüreteral reflü In: Dayanç M (ed), *Güncel Çocuk Ürolojisi*. Atlas kitapçılık, Ankara 2004, ss 145 – 186.
16. Junqueira L.C, Carneiro J, Kelley R.O. Üriner sistem. In: Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO (Çev: Aytekin Y) (eds), *Temel Histoloji*. Barış kitabevi, İstanbul 1998, ss 359 – 377.
17. Readman J. Anatomy of the genitourinary system. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds), *Adult and Pediatric Urology* (2nd ed). Mosby Yearbook, St Louis 1991, pp 3 – 62.
18. Medline plus. Vesicoureteral reflux. Update Date: 26.10.2010 Available from: URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19502.htm>
19. Mathews R, Mattao TK. Vesicoureteral Reflux. In: Geary DF, Schaefer F(eds), *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby, Philadelphia 2008, pp 549 – 559.
20. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* 2009; 6: 481 – 489.
21. Kramer S.A. Vesicoureteral reflux. In: Belman A.B, King L.R, Dunitz M (eds), *Clinical Pediatric Urology* (4nd ed). Martin Dunitz, England 2004, pp 659 – 801.
22. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004; 364: 1720 – 1722.
23. Gargallo PC, Diamond DA. Therapy insight: What nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 551 – 563.

24. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30: 587 – 593.
25. Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 1991; 87: 538 – 543.
26. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003; 170: 1548 – 1550.
27. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993; 187: 157 – 160.
28. Arena F, Romeo C, Crucetti A, et al. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir* 2001; 23: 31 – 34.
29. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int* 1999; 55: 1486 – 1490.
30. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1750 -1754.
31. Sillen U, Bachelard M, Hermanson G, et al. Gross bilateral reflux in infants: gradual decrease of initial detrusor hypercontractility. *J Urol* 1996; 155: 668 - 72.
32. Sillen U, Bachelard M, Hansson S, et al. Video cystometric recording of dilating reflux in infancy. *J Urol* 1996; 155: 1711 – 1715.
33. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, et al. Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 523 – 525.
34. Tonogho EA, Nguyen HT. Vezikoüreteral reflü. In: Tonogho EA, McAninch JW (eds) (Çev: Kazancı G), *Smith's Genel Üroloji* (17nd ed). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2009, ss 179 – 192.
35. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000; 105: 800 – 804.
36. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN, et al. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 148: 1869 – 1871.

37. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, et al. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997; 157: 2287 – 2290.
38. Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, et al. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998; 160: 1028 – 1030.
39. Abbeele VD, Treves ST, Lebowitz RL, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patient with known reflux: Radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987; 79: 147 – 153.
40. Gruss P, Walther C. Pax in development. *Cell* 1992; 69: 719 – 722.
41. Keller SA, Jones JM, Boyle A, et al. Kidney and retinal defects (Krd), a transgene induced mutation with a deletion of Mouse chromosome 19 that includes the Pax 2 locus. *Genomics* 1994; 23: 309 – 320.
42. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, et al. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995; 121: 4057 – 4065.
43. Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesicoureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 788 – 797.
44. Kramer SA. Experimental vesicoureteral reflux. *Dialogues Pediatr Urol* 1984; 7: 1–5.
45. Christopher CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* 2009; 6: 481 – 489.
46. O'Neill J.A, Grosfeld J.L. Vesicoureteral reflux. In: O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG and Caldamone AC (eds), *Principles of Pediatric Surgery* (2nd ed). Mosby, New York 2004, pp 710 - 724.
47. Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, et al. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009; 20: 57–68.
48. Ginsberg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982; 69: 409 – 412.
49. Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG. Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinical variables. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 121 – 124.

50. Rübben I, Goepel M, van Gool JD. Non-neurogenic bladder dysfunction and vesicoureteral reflux in children. *Urologe A*. 2011; 50: 551-556.
51. Smellie JM, Edwards D, Hunter N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975; 8: 65 – 72.
52. Goldraich NP, Goldraich IH, Anselmi OE, et al. Reflux nephropathy: the clinical picture in South Brazilian children. *Control Nephrol* 1984; 39: 52 – 67.
53. Homayoon K, Chen JJ, James M, et al. İşeme disfonksiyonu: Konjenital veziköüreteral reflülü infantlardaki sonuçlar. *Urology* 2006; 2: 48 – 52.
54. Snodgrass W. The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998; 160: 18 – 23.
55. Park JM, Retik AB. Surgery for vesicoureteral reflux. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (eds), *Pediatric Urology*. WB Saunders Com, USA 2001, pp 421–429.
56. Waskman J, Gilbert A, Shelden CA. Result of the renewed extravesical reimplant for surgical correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 359 – 363.
57. Zaontz MR, Maizels M, Sugar EC: Detrusorraphy: Extravesical ureteral advancement to correct vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1987; 85: 947 -952.
58. Elder JS: Vesicoureteral reflux. *American Urological Association* 2002; 45: 716 - 722.
59. Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr* 2000; 136: 754 – 759.
60. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 2006; 82: 31 – 35.
61. Elder JS. Vesicoureteral reflux. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (18nd ed). Saunders Elsevier, Philedelphia 2007, pp. 2228 – 2234.
62. Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux, and renal injury. *Am J Kid Dis* 1991;17: 491 -411.

63. Bailey RR, Lynn KL. End-stage reflux nephropaty *Contr Nephrol* 1984; 39: 102 – 110.
64. Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteric reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 2001; 221: 359 – 365.
65. Decter RM, Roth DR, Gonzalez ET. Vesicoureteral reflux in boys. *J Urol* 1988; 40: 1089 – 1091.
66. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. On behalf of the International Reflux Study in Children: Characterisrics of entry in children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter international therapeutic trial comparing medical and surgial management *J Urol* 1992; 148: 1676 – 1678.
67. Guerra LA, Khanna P, Levasseur M. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with Deflux: a Canadian experience. *CUAJ* 2007; 1: 41 – 45.
68. Öksüz M. Üriner sistem enfeksiyonu olan çocuk hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Samsun, 2009.
69. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2087-2093
70. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148: 1739 – 1742.
71. Medina LS, Aguirre E, Altman NR. Vesicoureteral reflux imaging in children: comparative cost analysis. *Academic Radiology* 2003; 10: 139 – 144.
72. Ander H, Şanlı Ö. Vezikoüreteral reflü ve megaüreter. In: Anafarta K, Yaman Ö (eds), *Temel Üroloji* (3rd ed). Güneş Kitabevi, Ankara 2005, pp 2053 – 2016.
73. Kandur Y, Küpeli S. Vezikoüreteral reflü ve idrar yolu enfeksiyonu. *Klinik Pediatri* 2003; 2: 69 – 73.
74. Minninberg DT. Preventing complications of vesicoureteral reflux. *Infect Surg* 1986; 5: 203 – 206.
75. Mir S, Cura A, Taneli B. Yinelenen idrar yolu enfeksiyonlarında vezikoüreteral reflü sıklığı ve sağaltım sonuçları. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 1987; 1: 61 – 66.

76. Sargent MA, Stringer DA. Voiding cystourethrography in children with urinary tract infection: The frequency of vesicoureteric reflux is independent of the speciality of the physician requesting the study. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 1237 – 1240.
77. Alon US, Ganapathy S. Should renal ultrasonography be done routinely in children with first urinary tract infection? *Clin Pediatr* 1999; 38: 21 – 25.
78. 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.
79. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF. Urinary tract infection in children. *Br Med J* 1984; 289: 299 – 203.
80. Supavekin S, Kucivilize K, Hunnangkul S, et al. The relation of vesicoureteral reflux and renal scarring in childhood urinary tract infection. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 41 – 47.
81. Burge DM, Griffiths MD, Malone TS, et al. Fetal vesicoureteral reflux: Outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992; 148: 1743 – 1745.
82. Gloor JM, Ogbum PL, Breckle RJ. Urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasound examination at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 526 – 531.
83. Gunn T, Mora D, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks gestation: Incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 172: 479 – 486.
84. Jaswon MS, Dibble L, Pun S, et al. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 135 – 138.
85. Marra G, Barvieri G, Moioli C, et al. Mild fetal hydronephrosis indicating vesicoureteral reflux. *Arch Dis Child* 1994; 70:147 – 149.
86. Williams G, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infections. In: Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby, Philadelphia 2008, pp 539 – 548.
87. McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM. High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy. *J Urol* 1990; 144: 537 – 540.

88. Koff SA, and Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary tract infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983; 130: 1138 – 1141.
89. Nielsen JB. Lower urinary tract function in vesicoureteral reflux. *Scan J Urol Nephrol Suppl* 1989; 125: 15 – 21.
90. Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992; 148: 1703 – 1705.
91. Yeung CK, Goldey ML, Dhillon HK, et al. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tract or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1998; 81: 461 – 467.
92. Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr* 2000; 136: 754 – 759.
93. Bauer SB. Special consideration of the overactive bladder in children. *Urology* 2002; 60: 43 – 48.
94. Taylor CM, Corkery JJ, White RH: Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1982; 54: 494 – 498.
95. Willemsen J, Nijman RJM. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology* 2000; 42: 939 – 943.
96. Soygur T, Arikan N, Yeşilli G, et al. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scar. *Urology* 1999; 36: 905 – 908.
97. Van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen MT, et al. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1699 – 1702.
98. Vuckov S, Peharda N, Glazar-Jelenovic D. Does the Lich-Gregoir antireflux procedure belong to the past? *Lijec Vjesn* 1996; 118: 30 – 33.
99. Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, et al. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population based study. *J Pediatr* 2000; 137: 814 – 818.

100. McKenna PH, Herndon CDA. Voiding dysfunction associated with incontinence, vesicoureteral reflux and recurrent urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2000; 10: 599 – 606.
101. Mayo ME, Bums MW. Urodynamic studies in children who wet. *Br J Urol* 1990; 65: 641 – 648.
102. Tan JM. Nephrology. In: Custer WJ, Rau ER (eds), *The Harriet Lane Handbook* (18th ed). Mosby, London 2009, pp 507 – 536.
103. Sheldon CA, Wacksman J. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Rev* 1995; 16: 22– 27.
104. Garin EH, Olavarria F, Garcia NV, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117: 626 – 632.
105. Garcia MM, Gosalbez JR, Rius DF. Primary vesicoureteral reflux and extravesical ureteral reimplantation in children. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 602-609.
106. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 937 – 947.
107. Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol* 1999; 72: 345 – 348.
108. Marrison SC, Caldamone AA: Imaging. In Ashcraft KW (ed): *Pediatric Urology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1990, pp 1 – 33.
109. Claesson I, Jacobsson B, Jodal U. Early detection of nephropathy in childhood urinary tract infection. *Acta Radiol* 1981; 22: 315 – 320.
110. Blane HH, Di Pietro, Zeim JM, et al. Renal Sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993; 150: 752 – 758.
111. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicouterine reflux. *J Padiatr Surg* 1990; 25: 387 – 390.
112. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1990; 65: 403 – 406.
113. Salih M, Baltacı S, Kılıç S, et al: Color flow doppler sonography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Eur Urol* 1994; 26: 93 – 99.

114. Üner Ç, Yıldız YT, Erdoğan Ö. Veziköüreteral reflüden şüphelenmek için ultrasonografi bulgularına ne kadar güvenelim? Türk Pediatri Arşivi 2003; 38: 32 – 35.
115. Cooper CS, Austin JC. Vezicoureteral reflux: who benefits from surgery? Urol Clin North Am 2004; 31: 535 – 541.
116. Majd M. Radionuclide imaging in pediatrics. Pediatr Clin North Am 1985; 32: 1559–1579.
117. Ransley PG, Risdon RA: Reflux nephropathy: Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. Kidney Int 1981; 20: 733 – 742.
118. Lerner G, Fleishmann LE, Perimutter AD. Reflux nephropathy. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 747 – 770.
119. Caione P, Ciofetta G, Collura G, et al. Renal damage in vesico-ureteric reflux. BJU Int 2004; 93: 591 – 595.
120. Jaukovic L, Ajdinovic B, Dopudja M, et al. Renal scintigraphy in children with vesicoureteral reflux. Indian J Pediatr 2009; 76: 1023 – 1026.
121. Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, et al. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux Pediatr Nephrol 2006; 21: 521 – 526.
122. Lee HY, Soh BH, Hong HC, et al. The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection. Pediatr Nephrol 2009; 24: 13 – 20.
123. Bellinger MF, Duckett JW: Vesicoureteral reflux: A comparison of non-surgical and surgical management. Contrib Nephrol 1984; 39: 81 – 93.
124. Macedo CS, Riyuzo MC, Bastos HD. Renal scars in children with primary vesicoureteral reflux. J Pediatr 2003; 79: 355 – 362.
125. Bailey RR. The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. Clin nephrol 1973; 1: 132 – 141.
126. Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Pediatrics 1981; 67: 392 – 400.

127. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, et al. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int* 2003; 92: 285 – 288.
128. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, et al. Long-term follow up of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1887 – 1892.
129. Çam HK, Kayıkçı MA, Akman RY. Vezikoureteral reflü tedavisinde subüreteral enjeksiyon uygulamasının etkinliğinin prospektif araştırılması. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007; 3: 20 – 25.
130. Karakurt GA, Hakgüder G, Ateş O. Vezikoureteral reflü sağaltımında subüreterik implant enjeksiyonu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 23: 59 – 64.
131. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, et al. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: Improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004; 171: 2413 – 2416.
132. Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ et al. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 2006; 176: 1593 – 1595.
133. Menezes M, Mohanan N, Haroun J, et al. New contralateral vesicoureteral reflux after endoscopic correction of unilateral reflux: Is routine contralateral injection indicated at initial treatment? *J Urol* 2007; 178: 1711 – 1713.
134. Ehrlich RM. Success of the transvesical advancement technique for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1982; 128: 554 – 561.
135. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A. Lich-Gregoir reimplantation causes less discomfort than Politano-Leadbetter technique: Results of a prospective, randomized, pain scale-oriented study in a pediatric population. *European Urology* 2006; 49: 388–395.
136. Davey MS, Zerlin JM, Reilly C, et al. Mild renal pelvic dilatation is not predictive of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 1999; 27: 908-911.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**Dr. Serkan ARSLAN'a ait 'VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEDENİYLE
SUBÜRETERİK ENJEKSİYON VE ÜRETERONEOSİSTOSTOMİ (LİCH-
GREGOİR YÖNTEMİ) YAPILAN HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARI**

adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27.05.2011

İmza

Üye: Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKAYDIN (Danışman).....İmza

Üye: Prof. Dr. Cüneyt TURAN.....İmza

Üye: Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ (Başkan).....İmza

Üye: Doç.Dr. Karamehmet YILDIZ.....İmza

Üye: Doç. Dr. İsmail DURSUN.....İmza