

ÇOCUKLARDA VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Vezikoüreteral reflü (VUR) ile ilgili bilimsel literatür bugün bile sınırlıdır ve bu çalışmaların kanıt düzeyi yeterince yüksek değildir (EAU 2012 Guideline ilk cümlesi). Çünkü çalışmaların çoğu rektospektiftir ve daha da önemlisi homojen olmayan (farklı özellikte) hasta gruplarını içermektedir. Böylelikle VUR ile kanıt düzeyi yüksek öneri üretmek zordur. Bu yüzden VUR; yönetimi en çelişkili pediatrik ürolojik hastalık olarak adlandırılabilir.

VUR'da klinisyenlerin nihai amacı pyelonefrit riskini minimize ederek böbrek fonksiyonlarını korumaktır. Çünkü reflünün hipertansiyon, reflü nefropatisi (renal skar) gibi Demokles'in kılıcına benzetilebilecek önemli anatomik ve fonksiyonel sonuçları vardır. Neyse ki bu önemli sonuçlar çok az hastada ortaya çıkmaktadır.

Her bir hasta için yaş, cinsiyet, reflü grade, alt üriner sistem disfonksiyonu, anatomik anomaliler ve böbreğin durumu gibi parametrelerle risk faktörleri ortaya konulmalıdır. Bunun yanısıra VUR'nün her zaman idrar yolu enfeksiyonuna ve böbrek zedelenmesine yol açan bir durum olmadığı da bilinmelidir

Tanım: VUR; mesaneden üretere veya böbreğe idrarın geri kaçışıdır ve ilk olarak Galen tarafından tanımlanmıştır. Reflünün oluşmamasını sağlayan özel bir sfinkter veya kapak yoktur. Reflüyü önleyen üreterin mesaneye girişindeki flap-valv mekanizması ve mesane –üreterdeki basınç dinamikleridir.

Genetik: VUR genetik geçişli bir hastalıktır. Tek yumurta ikizlerinde % 80, çift yumurta ikizlerinde % 35 reflü saptanmıştır. Reflülü çocukların kardeşlerinde % 27.4 (3-51), ebeveynlerin çocuklarında % 35.7 (21-61) VUR olduğu gösterilmiştir.

Prevalans: VUR'un kesin prevalansı bilinmemektedir. Ancak non-semptomatik çocuklarda tahmini %0.4-1.8 oranındadır. Prenatal hidronefroz nedeniyle taranan çocuklarda prevalansı % 16.2 (7-35) olarak saptanmıştır. Üriner enfeksiyonlu çocuklarda prevalansı %21-57'dir. Tarama ile saptanan reflüler genellikle düşük dereceli ve erken rezorbe olurken İYE sonrası ortaya konan reflüler genellikle yüksek gradelidir. İYE anatomik farklılıklar nedeniyle kızlarda daha yaygındır. Erkeklerde tanı anında reflü gradesi daha yüksek olmasına rağmen spontan gerileme daha iyidir.

Alt üriner sistem semptomları -LUTS- (urge inkontinans, duraksama, zayıf idrar akımı, sık idrara çıkma, barsak disfonksiyonu) ile VUR arasında çok yakın bir ilişki gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bu yakınlık %40-60'a kadar yükselmektedir. Bu hastalarda VUR tedavisine başlanmadan önce LUTS düzeltilmelidir. Bu amaçla tuvalet eğitimi ve alışkanlıkları düzenlenmelidir. Bu hastalarda LUTS'un düzeltilmesiyle VUR'un kaybolduğu gösterilmiştir. Aksine, yüksek dereceli VUR da LUTS'un sonradan yol açtığı mesane dinamiklerini

etkileyebilir. Son yapılan bir çalışmada VUR'lu hastaların %34'ünde LUTS saptandığı ve bunun da %24'ünde işeme fazı disfonksiyonu ve % 9'unda aşırı aktif mesane bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca LUTS'lu çocukların üçte birinde tekrarlayan İYE saptanmıştır.

VUR'un spontan rezolüsyonu yaşa, cinsiyete, grade, lateralite, anatomik ve klinik moda bağlıdır. VUR'un hızlı çözülmesi 1 yaş altında, düşük dereceli reflüde (I-III), asemptomatik olgularda, prenatal hidronefroz tanılı veya kardeşlerde tarama ile elde edilen reflü olgularında daha belirgindir. Aksine mesane disfonksiyonu, renal kortikal anormallik, geçirilmiş İYE atakları öyküsü spontan rezolüsyonun negatif prediktif faktörüdür.

Reflü grade ile nefropati insidansı arasında direkt bir ilişki vardır: Grade I -- %5, grade II -- %6, grade III -- %17, grade IV -- %25, grade V -- %50.

Dilate reflülerde akut pyelonefrit ve renal skar riski artar. Tedavi edilmeyen VUR çocuğun somatik büyümesini ve genel sağlık durumunu da bozar. Semptomatik VUR'da konjenital displazi ve renal skar bulgusu önemli derecede belirgindir. Ayrıca reflü nefropatisi çocukluk çağı hipertansiyonun yaygın bir nedenidir.

Sekonder veziköüreteral reflüde, üreterovezikal anatomi normaldir. Bu gruptaki VUR'lar mesanenin fizyolojik boşalmasını engelleyen ve mesane içi basıncının yükselmesine neden olan nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu obstrüksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel, divertikül gibi yapısal veya nörojenik patolojilere bağlıdır. Reflü bu olayların bir sonucu olarak gelişir. Bu çocuklar mesanelerini tam olarak boşaltamazlar.

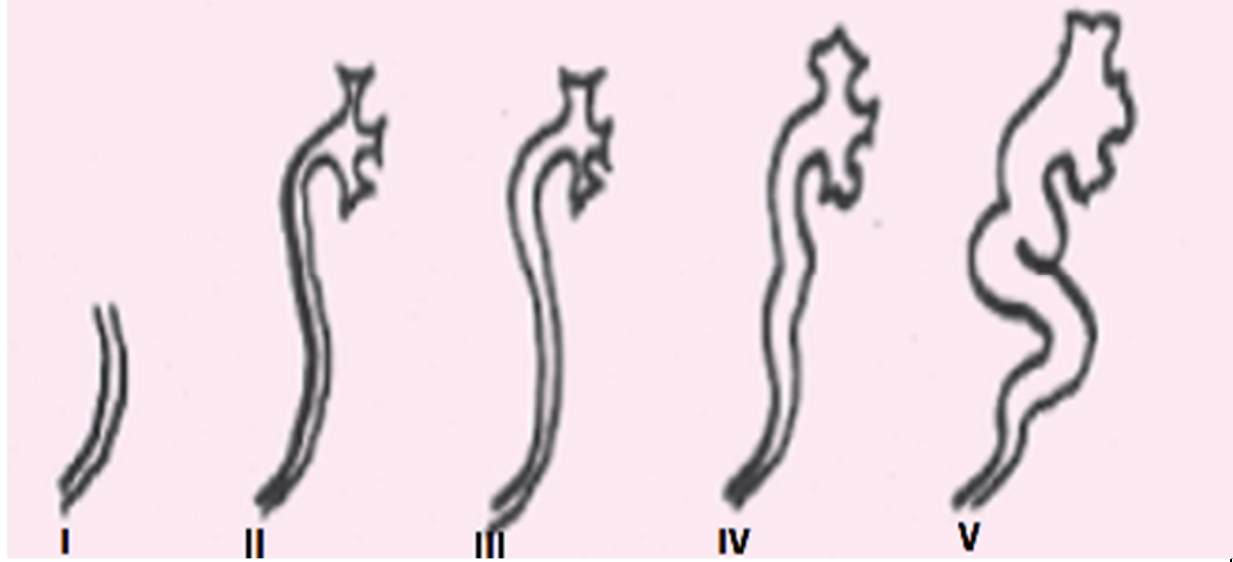
Tanısal Çalışmalar: Görüntüleme VUR tanı ve tedavisinin temelini oluşturur. Bu da standart böbrek ve mesane ultrasonografisi, VCUG ve renal nükleer taramaları içerir. Tanıdaki altın standart bugün bile ilk olarak VCUG'dir. Bu testten elde edilen görüntülere göre 1985'de reflü gradelemesi yenilenmiştir. Bu sınıflama opak maddenin mesaneden üreteral, renal pelvis ve kalisiel alanlara dolgunluğa göre yapılmıştır.

Son zamanlarda VCUG sırasında maruz kalınan nispeten yüksek doz radyasyon endişesi nedeniyle radyonüklid sistografi çalışmaları yapılmıştır. Bu girişimsel görüntülemelerde radyasyon dozu düşük olsa da mesane ve üretranın anatomik konfigürasyonu ve detaylandırılması yeterince sağlanamadığı için sınırlı kullanıma sahiptir.

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ve her iki böbrek arasındaki kortikal doku ve diferansiyel fonksiyonu göstermek için en iyi nükleer ajandır. DMSA proksimal renal tübüler hücreler tarafından absorbe edilir. İnflamasyon veya skar alanlarında DMSA maddesi tutulumu zayıf görülür. Takip sürecinde gelişecek yeni durumlar karşısında tedavinin çok değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle tanı anında DMSA yapılması mutlaka önerilmektedir.

Ardışık olarak çekilen DMSA'larla yeni gelişen skar alanları ortaya konulabilir. Ancak İYE'nin akut enfeksiyon döneminde DMSA'nın prediktif özelliği azalmaktadır.

Primer vezikoüreteral reflü sınıflaması- (International Reflux Study Committee 1985)	
Grade I	Sadece üreter distaline reflü
Grade II	Pelvis renalise akadar ulaşan ama dilatasyona yol açmayan reflü
Grade II	2. derece refülye ek olarak üreterde dilatasyona yol açmayan reflü
Grade IV	Üreterde kıvrılmalar, üreterde dilatasyon, kaliklerde dilatasyon, minimal kaliks deformitesi
Grade V	Üreterde kıvrılmalar yol açan ağır dilatasyon, kalisiel dilatasyon, papilla görünümleri kaybolmuş, intraparankimal reflü



Reflü takibinde ürokinamik çalışmalar LUTS'un önde olduğu veya PUV/spina bifida gibi patolojiler dışında artık sınırlı olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda en yaygın ürokinamik abnormalitenin uninhibe mesane kontraksiyonları olduğu gösterilmiştir. Sistoskopi ise çok daha sınırlı bilgi verebilir.

Manyetik Rezonans (MR) Ürografi: VUR'da sınırlı kullanım alanına sahiptir. Üreterin ektopik olmasından şüphe edildiği durumlarda anatomik bilgi için faydalıdır.

Üriner USG bulguları, reflülü hastaların %75'inde normaldir. Normal üriner USG VUR'u asla ekarte ettirmez.

Ateşli İYE geçiren 2 yaş altı her çocuk VCUG ile değerlendirilmelidir. Reflü saptanmışsa DMSA planlanır. Bu konuda diğer bir yaklaşım da top-down yaklaşımdır. Buna göre ateşli İYE sonrası ilk başlangıçta VCUG yerine DMSA çekilmesi önerilmektedir. Bu görüşteki otörler DMSA'da skar izlenmesi durumunda VCUG uygulanmasını savunmaktadır. Bu yaklaşımın sonuçlarına göre; normal DMSA olmasına rağmen vakaların % 5-27'sinde VUR atlanabilirken reflü olmayan % 50 olguda gereksiz VCUG önlenmiş olur.

Prenatal hidronefroz tanısı almış infantlarda mesane ve böbrek ultrasonu ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Prenatal dönemde hidronefroz tanısı almış bebeklerde % 16.2 VUR saptanma olasılığı vardır. Bunların %80'i erkek bebektir ve bu reflüler bilateral ve yüksek dereceli olma eğilimindedir. Yenidoğanın erken oligohidroamnios riskine karşı USG işlemi 1. hafta sonuna kadar ertelenmelidir. Dikkatli bir USG programı ile gereksiz invazif ve radyasyon içeren tetkik önlenmiş olabilir. Hidronefroz derecesi VUR için çok kuvvetli bir bulgu olmasa da dolaylı olarak VUR tanısını düşündürmektedir. İki ardışık normal USG'si olan bebeklerde VUR çok nadirdir veya düşük derecelidir. Bun karşılık bilateraal yüksek dereceli hidronefroz, renal kortikal anomali varlığı, ekojenite artışı üreterik dilatasyon, üreterosel, anormal mesane bulguları VCUG endikasyonudur.

Tedavi

Bu konuda iki ana yaklaşım vardır. Konservatif (non-cerrahi) ve Cerrahi yaklaşım

Konservatif Tedavi

Konservatif tedavini amacı çocuğu febril İYE'den korumaktır.

Bunun temelinde şu temel gerçekler vardır:

- VUR genellikle düşük dereceli ise spontan rezolüe olur.
- VUR bilateral ve yüksek garade ise bu oran çok düşüktür.
- Normal üriner sistem anatomili çocuklarda İYE gelişmesi se reflü renal hasar oluşturmaz.
- Küçük renal skarlı olgularda HT, gebelik sürecinde yaşanabilecek problemler konusunda yeterli kanıt yoktur.
- LUTS olgularda mesane rehabilitasyonu, yakın takip ve gerektiğinde proflaksi yeterli olabilir.
- Sünnet normal çocuklarda İYE riskini azalttığı için VUR'lu çocuklarda erken bebeklik döneminde konservatif yaklaşımların bir parçası olabilir.

Özellikle bir yaş altındaki her derece reflüde renal skar eğilimi fazla olduğu için proflaksi verilmesi önerilir.

Devamlı Antibiotik Profilaksisi (DAP): VUR'lu hastalarda takip sürecinde DAP kullanılması da diğer tartışmalı bir konudur. Her ne kadar literatürdeki son çalışmalara göre profilaksi kullanılması konusunda kanıt düzeyi yüksek önerilerde bulunmasa da VUR'lu hastalarda çoğu kez profilaksi gerekli olabilir. DAP özellikle düşük dereceli reflülerde yararlı/gerekli olmasa da evre III ve IV reflülerde ileri böbrek hasarını önlemede etkin olduğu düşünülmektedir. Genç yaş, kadın cinsiyet, yüksek grade VUR, LUTS varlığı, sünnetsizlik başlıca hasta grupları sayılabilir. Pratik olarak tuvalet alışkanlığı kazanıncaya ve LUTS semptomları kaybolana kadar DAP faydalı olabilir. DAP kesilince yakın İYE takibi gereklidir.

En önemlisi DAP gerekmeyen hastayı seçmenin zor ve riskli olduğu da unutulmamalıdır. Çok tartışmalı bir konu olduğu için DAP aile ile de detaylıca tartışılmalıdır. Peki profilakside ne kullanalım?

- Nitrofurantoin 1 - 2 mg/kg/gün
- Trimethoprim 2 mg/kg/gün
- Sefalekssin 2-5 mg/kg/gün
- Amoksisilin 5-10 mg/kg/gün.

Fakat hayatın ilk 8 haftasında nitrofurantoin ve trimetoprim kullanılmamalıdır.

İzlem altında antibiotik profilaksisi ile beklenen hastalarda sıvı alımında artış, sık ve düzenli idrar yapma, genital hijyene dikkat, konstipasyonun önlenmesi gibi tedbirlerin önemi ailelere anlatılmalıdır.

Cerrahi Tedavi:

Cerrahi tedavinin amacı, yeterli uzunlukta bir submukozal tünel oluşturmaktır (orifis çapının 5 katı) Endikasyonları:

- Yüksek grade Reflü (Bilateral IV ve V)
- Profilaksiyle önlenemeyen pyelonefritler
- Antibiyotik profilaksisine rağmen idrar yolu enfeksiyonu
- Divertikül içine açılan üreter veya diğer anatomik bozukluklar
- VUR ile birlikte üreteral obstrüksiyon
- Profilakside uyumsuzluk veya takip zorluğu
- Golf çukuru orifis varlığı

a. **Subüreteral bulking madde enjeksiyonu:** Biyo-uyumlu maddelerin elde edilmesiyle beraber minimal invazif ve ayaktan tedavi şeklinde subüreteral alana dolgu olarak enjekte edilmesi prensibine dayanır. Enjeksiyon için polytetrafluoroethylene (Teflon), kollajen, otolog yağ dokusu, polydimethylsiloxane, silikon, kondrosit, ve son olarak dextranomer/ hyaluronic

acid (Deflux) kullanılmıştır. Deflux FDA onayı olan tek üründür. 20 yıldan beri kullanılmakta olan enjeksiyon tedavisi giderek daha da popüler olmaktadır. Sistoskopik olarak kabarmabulking- maddesi üreterin intramural kısmındaki submukozal alana enjekte edilir. Böylece üreter orifisi ve distal üreter yükselir ve böylece koaptasyon artar. Lümen daralır ve geri akım engellenir. Böylece bu yöntem uzun süreli antibiyotik profilaksisi veya cerrahi yöntemlerin alternatifi olarak yerini almıştır. Bu tedavilerden sonra 2 yıl içinde %20 gibi yüksek rekürrens gösterir. Etkinlik ve başarısı grade I and II reflüde 78.5%, grade III'de 72%, grade IV'de 63%, ve grade V reflüde % 51'dir. İlk enjeksiyon başarısız ise 2.tedavide başarı oranı %68, üçüncü enjeksiyonda başarı % 34'dür. Toplam başarı (tek+çoklu seans) %85'dir. Son yayınlarda double hidrodistansiyon yöntemiyle başarının daha da arttığı gösterilmiştir.

b. **Açık Cerrahi:** Çeşitli intra ve ekstrevezikal yöntemler tarif edilmiştir. Bunların ortak amacı, üreterin submukozal gömülmesi ve üreterin intramural kısmının uzatılmasıdır. Bu prosedürlerin az-çok farklı avantaj veya dezavantajları vardır. Ancak hepsinin de %92-98 arasında değişen oranlarda başarılı oldukları gösterilmiştir. 2012 EAU guidelinında en güvenilir ve popüler açık yöntemin intravezikal çapraz trigonal reimplantasyon tekniği olan Cohen prosedürü olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemin en kaygı taşıyan yönü endoskopik olarak gerektiğinde üreter taşına ulaşma zorluğudur. Ekstrevezikal bir yöntem olan Lich-Gregoir prosedürü de eşzamanlı olarak her iki üretere müdahale için uygun bir seçenek olmakla beraber artmış postoperatif idrar retansiyon riski vardır.

- **Laparoskopi:** Laparoskopik olarak hem transperitoneal ekstrevezikal ve hem de pnömomezoskopik intravezikal tekniklerin üreter reimplantasyonları artık seriler halinde yayınlanmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre hem konvansiyonel olarak hem de robot yardımlı olarak laparoskopik yaklaşımlar benzer başarılı sonuçları vermektedir. Bu yeni tekniklerin şimdilik en büyük dezavantajı uzun ameliyat süreleridir. Endoskopik ve diğer açık yöntemlere karşı bazı avantajları sunulsa da şu anda rutin laparoskopik yaklaşım önerilemez. Tecrübeli ellerde ve merkezlerde alternatif bir seçenek olarak ebeveynlere sunulabilir.

Reflüde ister konvansiyonel yaklaşımlar isterse de popüler yaklaşımlar uygulansın yakın takip kaçınılmaz bir gerçektir. Bu nedenle VCUG, DMSA veya nükleer sistografi bu takip protokolünün çoğu zaman bir parçasıdır. İzlemede profilaksi altında olan veya olmayan hastalarda İYE gelişmesi tedavinin devamını şekillendirmede önemli bir kriterdir.

Sonuç olarak VUR tanısı, tedavi ve takipte çok alternatifleri ve doğruları olan bir patolojidir. Bu gerçekten yola çıkarak VUR ile ilgili literatürdeki bilgileri gerçek hasta verileri

ile karşılaştırarak için çok dikkatli bir davranmalı ve atılacak adımları aileyle paylaşarak atmalıdır.

‘Bu bilgiler VUR’lülü çocuklar için hayal kırıklığı yaratabilir. Ama unutulmamalı ki VUR’un yönetimi ve takibi için klavuz oluşturmak bir yemek kitabı tarzında üstesinden gelinecek bir konu değildir’. (AUA 2010 Guideline Summary Section).

Pediyatrik VUR için önerilen tarama programı
VUR’lu çocukların anne-babaları kardeşlerinde VUR prevalansının daha yüksek olması konusunda uyarılmalıdır.
Tarama yapılacaksa önce USG ile değerlendirilmeli ve geçirilmiş İYE öyküsü veya USG’de renal skar izi varsa VCUG çekilmelidir.
Tuvalet eğitimi almış büyük çocuklarda kardeş taramasının yapılmasına gerek yoktur.

EAU klavzularındaki tedavi planlanma algoritması		
Hasta yaşı	Reflü Grade /cinsiyet	Önerilen tedavi
1yaş altı	Grade 1-5	Konservatif
1-5 yaş	Grade 1-3	Konservatif
	Grade 4-5	Cerrahi düzeltme
5 yaş üstü	Erkek çocuk	Cerrahi önerilmez
	Kız çocuk	Cerrahi düzeltme

Referanslar

1. Constipation and LUTS - how do they affect each other? Averbeck MA, Madersbacher H. *Int Braz J Urol.* 2011 Jan-Feb;37(1):16-28. Review.
2. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. Diamond DA, Mattoo TK. *N Engl J Med.* 2012 Mar 29;366(13):1218-26.
3. New noninvasive methods to diagnose vesicoureteral reflux. Snow BW. *Curr Opin Urol.* 2011 Jul;21(4):339-42. Review.
4. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. *J Urol.* 2010 Sep;184(3):1134-44. Epub 2010 Jul 21
5. Acute Tc-99m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. *Pediatrics.* 2011 Jul;128(1):e169-79. Epub 2011Tanagho E.A. Vesicoureteral reflux. Chap 13 in Smith' s general Urology (eds) Tanagho, McAninch, p:221, 15. ed., Lange Med. Boks, 2000
6. Ransley,P.G.,Risdon,R.A.:Reflux and renal scarring. *Br.J.Radiol.* p.1,1978
7. Hodson,C.J.,Edwards,D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux.*Clin.Radiol.* 11:219, 1960
8. Wallace DMA, Rothwell DL, Williams DI.:The long term follow up of surgically treated vesicoureteral reflux. *Br.J.Urol.* 50:479, 1978
9. Zerín,JM.,Ritcheý ML, Chang AC.:Incidental vesicoureteral refluz in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology*187: 157, 1993 .
10. The genetics of primary, nonsyndromic vesicoureteral reflux. Carvas F, Silva A, Nguyen HT. *Curr Opin Urol.* 2010 Jul;20(4):336-42. ReviewKaefer M., Curan,M.,Treves,ST, et al.: Sibling vesicoureteral reflux in multipl gestation births. *Pediatrics* 105:800, 2000
11. WanJ., Greenfield SP, Talley,m. et al.: Sibling reflux: A dual center retrospective study. *J.Urol* 56:677, 1996
12. Rickwood AMK.Urinary infection.inEssentials of pediatric urology (eds) Thomas DFM, RickwoodAMK,Duffy PG.) Chap:4, 35, Martin Dunittz 2002
13. The manaagement of primary vesicoureteral reflux in children. The AUA pediatric Vesicoureteral Reflux Clinical Guidelines Panel 1996
14. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int.*;92(3):285, 2003

15. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. J Urol. 2010 Sep;184(3):1145-51. Epub 2010 Jul 21. Review. Erratum in: J Urol. 2011 Jan;185(1):365.