

Vezikoüreteral Reflüde Güncel Yaklaşımlar ve Tedavi Alternatifleri

Current Approaches and Treatment Alternatives in Vesicourethral Reflux: Review

Dr. Cenk ACAR,^a
Dr. Serhat GÜROCAK,^b

^aÜroloji Kliniği,
Konya Asker Hastanesi, Konya
^bÜroloji AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 03.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Cenk ACAR
Konya Asker Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
acarcken@hotmail.com

ÖZET Vezikoüreteral reflü (VUR), çocukluk çağında akut piyelonefrite neden olan en sık ürolojik anomalidir. Çocuklarda görülme sıklığı %1-2 civarında iken, akut piyelonefrit geçirenlerin %25-40'ında VUR saptanmaktadır. Bu nedenle, özellikle ilk üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) veya akut piyelonefrit atağından sonra mutlaka VUR varlığı araştırılmalıdır. Klasik olarak VUR'da ÜSE'ye bağlı semptomlar görülmektedir. Hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, gebelik komplikasyonları ve KBH reflü nefropatisinin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır. VUR tanısında işeme sistoüretrografisi altın standarttır. VUR'lu çocukların tedavisindeki asıl amaç, uzun dönem antibiyotik profilaksisi ve/veya cerrahi prosedürler yardımı ile ÜSE'ye bağlı gelişen renal hasarın önlenmesi olmalıdır. Bir yaşının altındaki çocuklarda VUR derecesine bakılmaksızın antibiyotik profilaksisi önerilmekle birlikte uzun dönem antibiyotik profilaksisi altındaki yüksek dereceli, bilateral VUR'u olan, önceden renal hasarı bulunan ve üreteri dilate olan hastalarda reflü devam etmektedir. Ayrıca, VUR'lu çocukların tedavisinde disfonksiyonel eliminasyon sendromu (DES)'nin tanı ve tedavi yönetimi vazgeçilmez hale gelmiştir. Renal skarı mevcut olan, tek taraflı veya bilateral 5. derece reflülü 1 yaşın üzerindeki çocukların tedavisinde cerrahi ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. VUR tedavisinde cerrahi prosedürler (intravezikal ve ekstravezikal) çok başarılıdır. Dekstranomer/Hiyaluronik asit kolpomerlerinin kullanılmaya başlaması ile endoskopik tedavilerde büyük ilerleme kaydetmiş olup, tedavi başarısı açık cerrahiler ile kıyaslanabilir hale gelmiştir. Bununla birlikte, DES'a karşı etkin tedavinin hem takipte ÜSE sıklığını azalttığı hem de cerrahi tedavi başarısını artırdığı bilinmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tedavi; veziko-üretral reflü; işeme hastalıkları; idrar yolu enfeksiyonları

ABSTRACT Vesicourethral reflux (VUR) is the most common urological anomaly which causes acute pyelonephritis in childhood. The incidence of VUR is about 1-2% in children whereas VUR is present in 25-40% of children with acute pyelonephritis. In this respect, presence of VUR must be investigated especially after the first urinary tract infection (UTI) or acute pyelonephritis attack. Classically, UTI symptoms are seen in VUR. Hypertension, failure of renal functions, complications of pregnancy and chronic renal failure is long term complications. Videocystourethrography is the gold standard study in diagnosis of VUR. The main goal of treatment of children with VUR is treated with long term antibiotics and/or surgical procedures to prevent the renal damage due to UTI. Antibiotic prophylaxis is recommended under 1 year regardless reflux grade, although VUR maintains in patients with high grade, bilateral VUR, presence of renal damage and dilated ureter. Also, the evaluation and management of dysfunctional elimination syndromes (DES) has become integral part of the treatment of the every child with VUR. Surgical treatment is accepted the first choice in children above 1 year who has renal scar, uni or bilateral grade V reflux. Surgical procedures (intravesical and extravesical) are very successful in treatment of VUR. With the beginning of using dextranomer/hyaluronic acid colpomer endoscopic treatments recorded large advancement, therapy success as become comparable with open surgery. In addition, it is thought that the effective treatment against DES whether decreases the frequency of UTI in follow-up or increases success rate of surgical treatment.

Key Words: Therapy; vesico-ureteral reflux; urination disorders; urinary tract infections

Vezikoüreteral reflü (VUR), çocukluk çağında akut piyelonefrite neden olan en sık ürolojik anomalidir. İdrarın mesaneden patolojik olarak üreter ve pelvikalisiyel sisteme retrograd akımı olarak tanımlanmaktadır.¹ Çocuklarda görülme sıklığı %1-2 civarında iken, akut piyelonefrit geçirenlerin %25-40'ında VUR saptanmaktadır.² Bununla birlikte, ÜSE geçiren çocukların %30-50'sinde VUR saptanmaktadır.³ VUR tanısı alan çocukların %30-60'ında daha önce geçirilmiş (ÜSE) sekonder renal skar tespit edilmektedir.⁴ Ayrıca, yapılan retrospektif çalışmalarda, renal skarı olan hastaların yaklaşık %20'sinde hipertansiyon ve %10'unda kronik böbrek hastalığı tespit edilmiştir.^{5,6} Bu veriler, yüksek son dönem komplikasyon oranlarına sahip olan bu hastalığın, ne kadar önemli sonuçlara neden olabileceğini göstermektedir. VUR, yenidoğan döneminde erkek çocuklarda daha sık görülmesine rağmen, 6. aydan sonra kız/erkek oranı 10/1 olarak değişmektedir.⁷ Bunun nedeni, konjenital infravezikal obstrüktif patolojilerin erkek çocuklarda daha sık görülmesidir. VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde görülme sıklığının %25-45 oranında olması ve PAX genleri (transkripsiyonel düzenleyici faktör) ile yapılan çalışmalarda, otozomal dominant geçişin gösterilmesi nedeniyle ailesel ve genetik faktörlerin de VUR gelişiminde etken olduğu bildirilmektedir.⁸

Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin çoğunun mekanizmasını açıklamaktadır. Wolfian kanalından ayrılan üreter tomurcuğu, üreter ve aynı taraftaki böbreğin gelişiminden sorumludur. Üreter tomurcuğunun, mezonefrik kanalın daha kaudalinden (distal) yani ürogenital sinüse daha yakın bir noktadan çıkması nedeniyle ortak boşaltım kanalı kısılmaktadır. Bu kısa ortak kanalın ürogenital sinüse doğru yönelmesi, üreterin mezonefrik kanaldan ayrılarak daha kraniale ve laterale migrasyonuna yol açar. Böylece geniş bir trigon oluşur ve normal lokalizasyonuna göre daha lateral ve süperiorda yerleşmiş, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur.

1975'te Mackie ve Stephens, VUR'un embriyolojisi ile ilgili teorilerinde, üreterin anormal pozisyonu ve dolayısıyla submukozal üreterin kısalığını, üreteral tomurcuğun hatalı bir yerden çıkışına bağlamışlardır. Ayrıca üreteral tomurcuğun renal blastemle karşılaşmasında da hatalar oluşmakta ve bazı olgularda renal disgenezi gelişmektedir. Nitekim yüksek yerleşimli orifisi olan olguların bir kısmında aynı tarafta renal displazi görülmektedir.⁹ Üreter tomurcuğu daha proksimalden kaynaklandığında ise üreter orifisinin mesane içindeki migrasyonu için yeterli süresi olmayacak ve üreter orifisi normalden daha medial ve kaudalde yer alacaktır. Gelişecek üreter tomurcuğunun çevresindeki mezenkimal doku birikimi yetersiz olacaktır ve intramural üreter kas dokusu açısından da yetersiz kalacaktır. Bu durumda ortak ekskretuar kanalın mesane trigonunun muskuler yapısına katkısı da azalacak, sonuçta mesane trigonu yetersiz gelişecek ve VUR'a eğilim artacaktır.

VUR'un etiyolojisinde primer ve sekonder nedenler rol almaktadır. Vezikoüreteral bileşkedeki patolojiler ve malformasyonlar sonucu ortaya çıkması **primer VUR** olarak tanımlanır. Embriyolojik gelişim sırasında üreterotrigonal bileşimin hatalı gelişimi sonucu oluşan yetersiz valvüler mekanizma bu patolojiden sorumlu tutulmaktadır. **Sekonder VUR**'da ise vezikoüreteral anatomi normaldir. Mesanenin fizyolojik boşalmasını engelleyen ve mesane içi basıncının yükselmesine neden olan nörojenik mesane, işeme disfonksiyonu, mesane boynu obstrüksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel ve mesane divertikülü gibi yapısal veya nörojenik patolojilere bağlı olarak gelişmektedir.

VUR birçok olguda spontan düzelme eğilimindedir. Somatik büyüme ile beraber submukozal üreter boyunun uzaması sonucu tünel boyu ve üreter çapı arasındaki oran artar ve reflü spontan olarak gerileyebilir.¹⁰ Spontan düzelme oranını VUR'un saptandığı yaş ve reflü derecesi doğrudan etkilemektedir. Bu durum iki teoriyle açıklanabilir. Birincisi, somatik büyümeyle beraber intravezikal üreter kısmının ve longitudinal kas tabakasının uzaması ve reflüye neden olan anatomik patolojinin düzelmesidir. İkincisi ise, özellikle yenidoğanlardaki küçük kapasiteli hiperrefleksif

mesanenin kompliyansının artması ile birlikte geniş kapasiteli ve düşük basınçlı hale gelmesidir.¹⁰

Geniş katılımlı uzun dönem izlemli prospektif çalışmalarda, birçok "grade" I-III VUR olgusunun antibiyotik profilaksisi altında somatik büyüme ile beraber zamanla renal skar oluşmadan spontan düzeldiğini gösterilmiştir.¹¹ Skoog ve ark. beş yıllık izlem sonunda uzun dönem profilaksi ile grade I-III VUR'lu olguların %80 oranında spontan düzeldiğini saptamıştır. Aynı çalışmada bir yaş altında tanı alan olgularda VUR'un spontan düzelmesi için geçen sürenin bir yaş üstü olgulara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, Birmingham Reflü Çalışma grubunun, beş yıllık izlem sonunda grade III ve üzerindeki VUR olgularının %50'sinin kendiliğinden düzeldiğini bildirmiştir.¹² Ayrıca, Weiss ve ark., grade IV VUR olgularında yıllık düzelm oranını %8 olarak bildirmiştir ki bu Birmingham grubunun yıllık düzelm oranını desteklemektedir.¹³ Bu veriler ışığında, yüksek dereceli VUR olgularının düşük derecelilere göre daha az oranda gözlenmekle birlikte kendiliğinden düzeldikleri söylenebilir.

VUR'a bağlı bakterilerin asendan yolla böbreklere ulaşmasıyla akut piyelonefrit atakları ve buna bağlı piyelonefritik skar gelişebilmektedir. Renal parankimal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir.¹⁴ "International Reflux Study in Children (IRSC)" çalışmasının Avrupa kolunda iki yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında skar gelişimi %23.7 oranında bulunurken, iki-dört yaş arasında tanı alan grupta bu oranı %9,8, beş yaş üzerinde ise %4.6 olarak saptanmıştır.¹⁵ İlk ÜSE atağını geçiren 2 yaşından küçük 303 çocuğun verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, erkek çocukların %22'si ve kız çocukların %31'inde VUR saptanmış, ayrıca bu çocukların %26'sında kalıcı böbrek hasarı gösterilmiştir.¹⁶ Her ne kadar ÜSE olan çocuklarda VUR sık görülmekteyse de, VUR'un enfeksiyona yatkınlığa neden olmadığını belirten çalışmalar bulunmaktadır.¹⁴ Buna ek olarak, ÜSE sonucu oluşan sistitin, mesane irritasyonuna ve işeme biçiminin bozulmasına neden olarak reflü eşliğini düşüreceği ve böylece ÜSE varlığında hem reflünün hem de piyelonefrit sonrası renal

skarın artarak devam edeceği düşünülmektedir. Bu nedenle tedavinin temel prensibi ÜSE'nin ortadan kaldırılması olmalıdır.

Son 25 yılda, VUR fizyopatolojisinin ve doğal seyrinin sadece anatomik anormalliklerle açıklanamayacağı anlaşılmıştır. 1970'li yılların sonunda Koff ve ark., işeme disfonksiyonu ile VUR arasındaki ilişkiyi tanımlamışlardır.¹⁷ Bu konuyu araştıran otörler, kısa mukozal tünel hipotezini kabul etmekle beraber yüksek basınçlı dolun veya boşaltımın VUR'a neden olabileceğini belirtmişlerdir.^{18,19} Daha sonraki çalışmalarda ise, işeme disfonksiyonunun yüksek ÜSE oranlarına yol açarak VUR'a cerrahi yaklaşımları arttırdığı ve aynı zamanda tedavi başarısızlığına ve renal skar oluşumuna neden olan en önemli faktör olduğu belirtilmektedir.²⁰⁻²² Ayrıca, Koff, 1998 yılında konstipasyonun da reflü derecesi ve cerrahi başarı üzerine negatif etkisi olduğunu saptamıştır.²³ Günümüz literatüründe, VUR'a eşlik eden bu durumların tümüne DES adı verilmektedir. DES, işeme disfonksiyonu (mesane instabilitesi, tembel mesane veya nadir işeme ve Hinman sendromu) ve konstipasyonu içeren, aynı zamanda altta yatan anatomik veya nörolojik anormalliklerin bulunmadığı bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Snodgrass 128 VUR'lu çocuk üzerine yaptığı çalışmada, hastaların %51.5'inde işeme disfonksiyonu saptamıştır. Uygulanan profilaktik antibiyotik ve anti-kolinerjik tedaviye rağmen hastaların %43'ünde ÜSE gelişmesi üzerine anti-reflü cerrahi tedavi uygulamıştır. Tekrarlayan ÜSE nedeniyle cerrahi uygulananların %78'inde işeme disfonksiyonu saptanmıştır. Bu çalışma, işeme disfonksiyonunun tekrarlayan ÜSE oranını artırarak VUR'da kendiliğinden düzelm üzerine negatif etkisi olduğunu ve antibiyotik profilaksisine ilave olarak anti-kolinerjik tedavi ve davranışsal tedavilerin gerekli olduğunu vurgulamaktadır.²¹ Willemsen ve ark. ise, 102 VUR'lu hastanın %40'ında mesane instabilitesi ve bu hastaların 1/3'ünde ÜSE enfeksiyonu saptamışlardır. Ancak Snodgrass'ın aksine cerrahi tedavi başarısında ve renal skar oluşumunda işeme disfonksiyonunun negatif bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.²² Soygur ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, çift taraflı VUR'un özellikle

işeme disfonksiyonu olan hastalarda daha sık gözlemlendiği ve anti-kolinerjik tedavi ile sadece reflü oranının azaldığı ancak konstipasyon ve pelvik taban bozukluklarının tedavisi edilmediğinde ÜSE oranının arttığı vurgulanmaktadır.²⁰

Yukarıda anlatılanlar göz önüne alındığında, bu üç klinik durumun birbirleri ile yakın ilişkili oldukları görülmektedir. Bu ilişkinin derecesi ve yönü, tedavi ve takip yaklaşımlarının belirlenmesinde oldukça önemlidir. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan biri, Chen ve ark.nın 2759 çocuğun verilerini çoklu varyans analizi ile değerlendirdikleri yayınlarıdır.²⁴ Bu çalışmada, DES, üriner enfeksiyon ve reflünün birbirlerine olan etkileri cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Veriler ikili olarak ele alındığında, ÜSE tespit edilen hastalarda DES'in yüksek olduğu, ancak DES ile VUR varlığı veya şiddeti arasında bir ilişki saptanamadığı belirtilmektedir. Otörler, önceki çalışmaların aksine DES'in direkt olarak VUR'a neden olamayacağını savunmaktadır. Bununla birlikte, VUR ile birlikte ÜSE tespit edilen hastalarda iki kat daha fazla DES saptanması, DES'i olan hastalarda ÜSE etkisiyle reflünün ortaya çıkabileceği veya derecesinin artabileceğini düşündürmektedir.²⁵

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Birbiri içine geçmiş durumların yol açtığı bu karmaşık patofizyolojiler göz önüne alındığında her birinin tek başına tedavisinin mümkün olmadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda multimodal tedavi şekilleri ortaya konmuştur. VUR'lu çocukların tedavisindeki asıl amaç ÜSE'ye bağlı gelişen renal hasarın önlenmesidir.²⁶ Bu noktadan yola çıkarak öncelikle tıbbi tedavi ile başlayan bu süreç, gerektiğinde uygulanan endoskopik cerrahi, açık veya laparoskopik cerrahi olmak üzere üç ana başlıkta değerlendirilebilir.

TIBBİ TEDAVİ

VUR'un tıbbi tedavisinde üç önemli nokta mevcuttur. Birincisi, spontan gerilediği bilinen bu hastalıkta uygulanan profilaktik antibiyotik tedavisinin izlem süresince oluşabilecek ÜSE ataklarının engellenmesidir. İkinci olarak, antibiyotik profilaksisine rağmen spontan düzelmeyen yüksek dereceli reflü-

lerde cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir. Ancak, profilaksinin cerrahi için geçen sürede böbreği kalıcı hasarlardan koruduğu bilinmektedir. Üçüncü olarak da, VUR fizyopatolojisindeki rolü kanıtlanmış DES'in tedavisidir. Bu nedenlerden dolayı, 1 yaş altındaki çocuklarda VUR derecesi ne olursa olsun antibiyotik profilaksisi önerilmektedir.²⁷ Uzun dönem antibiyotik profilaksisi altındaki çocuklarda VUR'un zaman içerisinde gerilediği bilinmekte ise de, özellikle yüksek dereceli VUR, bilateral VUR, önceden renal hasarı bulunanlarda (derece 5 veya bilateral derece 4) ve üreterin dilate olduğu durumlarda reflü devam etmektedir. Genel olarak bakıldığında tıbbi olarak tedaviye rağmen VUR hastalarının %50'sinde VUR kalıcı olmaktadır.²⁸ Dilatasyonu olmayan çocuklarda ise bu oran %20 civarındadır.²⁷ Ancak, bu profilaksinin ÜSE ve renal skar oluşumunu tamamen önlemediği ve antibiyotiğe bağlı yan etkilerin olduğu bilinmektedir. Ayrıca, VUR'a bağlı gelişen konjenital (renal displazi) anomaliler, enfeksiyona bağlı oluşan renal hasar ve özellikle yenidoğanlarda böbrek gelişiminin immatür olması nedeniyle antibiyotiğe bağlı nefrotoksisteye dikkat edilmesi gerekir. Antibiyotik profilaksisinin aralıklı kürler yerine sürekli olarak verilmesinin daha etkili bir kontrol sağladığı belirtilmektedir. Ayrıca, probiyotikler ve yabancı mersini suyu tüketiminin ÜSE profilaksisinde kullanılabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur.²⁹

Günümüz literatüründe antibiyotik profilaksisinin önemini vurgulayan birçok çalışma mevcuttur. Piepsz ve ark.nın VUR'da tıbbi ve cerrahi tedavileri karşılaştırdıkları çalışmalarında, başarısızlık kriteri böbrek fonksiyonlarında azalma ve reflünün sebat etmesi olarak belirlendiğinde her iki tedavi seçeneği arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.³⁰ Uluslararası Reflü Çalışması'nın 10 yıllık sonuçları da aynı şekilde antibiyotik profilaksisi ile cerrahi tedavilerin benzer sonuçlara sahip olduğunu belirtmektedir.³¹ Bununla birlikte Cochrane veri tabanı analizlerine göre, antibiyotik profilaksisi ve cerrahi tedavi kombinasyonunun sadece antibiyotik profilaksisi ile karşılaştırıldığında ÜSE gelişme riski ve renal parankimal hasar oluşumu açısından herhangi bir avantaj sağlamadığı belirtilmektedir.³²

VUR'un tıbbi tedavisinde, antibiyotik profilaksisine kaç yaşına kadar devam edileceği ve tedavinin hangi şartlar altında kesilebileceği oldukça önemli bir noktadır. Hellerstein ve Nickell, kız çocukların ortalama 4.4 ve erkeklerin ise ortalama 3.1 yaşına kadar antibiyotik profilaksisi aldığı ve takip süresi ortalama 3.7 yıl olan 66 çocuk hastada, ilk piyelonefrit atağı sonrası ÜSE gelişme riskini değerlendirmişlerdir. Hastaların %24.2'sinde profilaksi altında ÜSE gelişmiştir. ÜSE gelişen bu hastalarda işeme disfonksiyonu ve böbrek bozukluklarının enfeksiyon için risk faktörü olduğu belirtilmektedir.³³ Al-Sayyad ve ark., takipleri sonunda reflüsü devam eden 4 yaşının üzerinde, grade 1-3 reflülü, ortalama profilaksi kesilme yaşı 5.7 olan, normal veya hafif bozulmuş işeme fonksiyonları olan 78 çocuk hastayı değerlendirmişlerdir. Profilaksi kesildikten sonraki ortalama takip süresi 37.7 ay olan bu çocukların %11.5'inde ÜSE gelişmiş ancak yapılan incelemede yeni oluşan renal skara rastlanmamıştır.³⁴ Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, uzun dönem kullanılan antibiyotik profilaksisi nedeniyle takip sırasında gelişen piyelonefrit ataklarında çoğunlukla dirençli bakterilerin izole edildiği belirtilmektedir. Pennesi ve ark.nın yaptıkları çok merkezli kontrollü prospektif İtalya çalışmasında, grade 1-4 VUR'lu 100 çocuğu değerlendirdiklerinde, 2 yıllık takip sonucunda profilaksi verilenlerin %30'unda ve kontrol grubunun %36'sında piyelonefrit atağı gözlenmiştir. Kontrol grubundaki çocuklarda etken olarak antibiyotik tedavisine duyarlı *Escherichia coli* saptanırken, profilaksi uygulanan gruptakilerin hepsinde multirezistan bakterilerin etken olduğu görülmüştür.³⁵ Bu veriler göz önüne alındığında, özellikle okul çağına gelmiş düşük gradeli reflüsü olan, normal işeme paterni olan, böbreğinde hidronefroz veya skar bulunmayan ve ürogenital sistem anatomisi normal olan hastalarda antibiyotik profilaksisi kesilebilir.

VUR'un yanında DES düşünülen olgularda semptomların değerlendirilmesi ve şiddetinin belirlenmesi için anketler ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılanı Farhat ve ark.nın hazırlamış oldukları 10 sorudan oluşan Disfonksiyonel İşeme Skorlama Sistemi'dir.³⁶ Skorlama sisteminde her soruya semptomların şiddetine göre 0-3 arası puan verilmektedir.

Ayrıca, bu çalışmada işeme disfonksiyonu saptanan hastaların ortalama semptom skoru 14 olarak saptanmıştır. Bu nedenle, önerilen kestirim değerleri erkelerde 9, kızlarda ise 6'dır. Yüksek semptom skorları olan hastalarda işeme disfonksiyonu açısından daha ileri değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, Akbal ve ark.nın işeme disfonksiyonlu hastaları değerlendirmek için kullandıkları onaylanmış disfonksiyonel işeme ve inkontinans semptom skorlama sistemi günlük pratikte oldukça faydalıdır. Semptomları ve hayat kalitesini değerlendirdikleri 14 sorudan oluşan bu skorlama sisteminde işeme bozukluğu olanların ortalama skoru 18.56 iken kontrol grubunda 2.88 olarak saptanmıştır.³⁷ Türkçe olarak onaylanmış olması nedeniyle bu skorlama sistemi DES düşünülen VUR'lu olgularda da kullanılmaktadır.

VUR'lu olgularda beraberinde DES tespit edildiğinde her ikisine yönelik tedavi planlanmalıdır. DES'in tedavisinde, bu sendromun bileşenleri ayrı ayrı değerlendirilerek tedavi edilmelidir. Başlangıç tedavisi davranışsal tedaviler ve üroterapidir. Öncelikle çocuğa ve ailesine işeme mekaniği ve problemin kaynağı ile ilgili bilgiler verilmelidir. İşeme sırasında doğru oturma ve pelvik tabanın gevşetmesine yönelik eğitimler verilmelidir. Ayrıca, sıvı ve işeme alışkanlıkları sorgulanmalı ve uygun hidrasyon ile birlikte zamanlı işeme ve ikili işeme öğretilmelidir. Özellikle fazla miktarda rezidü idrarı olan işeme disfonksiyonlu hastalarda "biofeedback" uygulanabilmektedir. Konstipasyon için gaita yumuşatıcıları, laksatifler ve diyet önerileri uygulanmalıdır. Aşırı aktif mesane semptomları olan hastalarda anti-kolinergik tedavi başlanması gerekir. Bununla birlikte, dirençli olgularda ise alfa blokerler alternatif tedavilerdendir.³⁸ Ayrıca, üroterapi ve tıbbi tedavilere cevap vermeyen yüksek basınçlı ve düşük kapasiteli mesanesi olan hastalarda mesane ogmentasyonu önemli bir seçenektir.

CERRAHİ TEDAVİLER

Genelde, VUR tedavi seçimi sadece reflü derecesine değil, ipsilateral böbreğin fonksiyonu, mesane kapasitesi ve fonksiyonu, VUR ilişkili üreterorenal anomaliler, yaş ve çocuğun genel durumu gibi diğer faktörlere de bağlıdır. 1965-1995 yıllarında yayınlanmış 168 makalenin sonuçları değerlendiril-

lererek oluşturulan kılavuzlara göre hazırlanmış VUR'da cerrahi tedavi endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.³⁹ Buna göre, renal skarı mevcut olan, tek taraflı veya bilateral 5. derece reflüsü olan 1 yaşın üzerindeki çocukların tedavisinde cerrahi ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, 5 yaşının üzerinde kız çocuklarının takiplerinde VUR'un ge- rilemediği tespit edilirse, gebelikle ilgili komplikasyonlar da göz önüne alınarak cerrahi prosedürler ön plana çıkarılmalıdır. Yu ve Cheng, ilk ÜSE atağın- dan önce uygulanacak cerrahinin, geç cerrahi mü- dahalelere göre renal skar oluşumunun engellen- mesinde daha etkili olduğunu göstermişlerdir.⁴⁰ Ay- rıca renal skar oluşuktan sonra yapılan cerrahinin nefropatili çocuklarda böbrek gelişimine pozitif bir katkı sağlamadığı da belirtilmektedir.⁴¹ Bununla bir- likte, antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan ÜSE atakları geçiren çocuklarda, yaş ve reflü dere- cesi ne olursa olsun cerrahi prosedürler ilk planda düşünülmelidir. Özellikle takipleri sırasında tekrar- layan enfeksiyonları saptanan 10 yaş üzeri çocuk- larda da aynı bakış açısı geçerli olmalıdır. Bu nedenle cerrahi prosedürlerin zamanlaması oldukça önemli ancak tartışmalı bir konudur.

VUR tedavisinde uygulanan cerrahi prosedür- ler, endoskopik cerrahi, açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi olmak üzere üç şekilde uygulanabil- mektedir.

ENDOSKOPIK CERRAHİ

İlk kez 1984 yılında Puri ve O'Donnell, VUR teda- visi için subüreteral politetrafloroetilen (PTFE) en- jeksiyonu (STING) uygulamışlardır.⁴² Puri ve ark.nın yaptıkları çok merkezli çalışmada, 8332 VUR'lu çocuğa STING enjeksiyonu uygulanmış ve ortalama 7 yıl takipleri sonunda bir kez PTFE en- jeksiyonu uygulananların %75.3'ünde, iki kez STING uygulananların %12.1'inde, üç ve dört kez

uygulanan hastaların ise %2'sinde düzelme sağlan- mıştır. Endoskopik prosedürün başarısızlığı nede- niyle %4.5 hastaya ise üreteral reimplantasyon uygulanmıştır. Ayrıca hastaların hiçbirinde PTFE kullanımına ait yan etki veya partikül migrasyonu gözlenmemiştir.⁴³ Son zamanlarda, kollajen, poli- metilsiloksan (Macropastique®), kondrosit ve dekstranomer/hyaluronik asit kopolimer (DxHA) (Deflux®) gibi dokuyu ogmente eden maddeler su- büreterik enjeksiyonlarda kullanılmaktadır.⁴⁴⁻⁴⁶ 2001 yılından itibaren DxHA'nın klinik kullanıma girmesiyle birlikte VUR tedavisinde büyük bir iler- leme kaydedilmiştir. Bu tedavinin başarısının art- masında hidrodistanسیون implantasyon tekniği (HIT) gibi uygulamaların katkısı büyük olmuştur. Elder ve ark. yayınladıkları meta-analizde endos- kopik tedavi sonrası ÜSE insidansının %6, ateşli en- feksiyon oranının ise %0.75 olduğunu belirtmek- tedirler ve bu oranların Uluslararası Reflü Çalışma- sının üreteral implantasyon grubundan daha düşük olduğunu vurgulamaktadırlar.⁴⁵ Chi ve ark.nın en- doskopik DxHA enjeksiyonu uyguladıkları 167 ço- cuk hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, tedavi başarısını %95.8 olarak saptamışlardır. Bu hastaların %24'ünde enjeksiyon sonrası takiplerinde ÜSE gelişmiştir ve hikâyesinde üçden fazla ÜSE atağı geçirmiş olan hastalarda bir kez atak geçirmiş- lere göre 8.5 kat daha fazla enjeksiyon sonrası ÜSE geliştiğini belirtmektedirler. Ayrıca, bu çalışma so- nuçlarına göre gelişen enfeksiyon oranının üreteral implantasyon sonuçları ile benzer olduğunu vurgu- lamaktadırlar.⁴⁴ Elmore ve ark. VUR nedeniyle 43 endoskopik DxHA ve 33 üreteral reimplantasyon (intravezikal ve ekstravezikal) uyguladıkları hasta- ların verilerini karşılaştırdıklarında, ÜSE insidans- ının açık cerrahi grubunda %38 ve DxHA grubunda %15 olarak saptamışlardır. Ayrıca, açık cerrahi uy- gulanan hastaların %24'ünde ve DxHA uygulanan

TABLO 1: Vezikoüreteral reflüde cerrahi tedavi endikasyonları.

Renal Skar (-)	Renal Skar (+)
Derece 5, tek taraflı veya bilateral, 6-10 yaş	Derece 3-4, bilateral, 6-10 yaş
Derece 5, bilateral, 1-5 yaş	Derece 5, tek taraflı veya bilateral, >1 yaş
Derece 3-4, bilateral, 6-10 yaş	Kalıcı derece 3-4, tek taraflı veya bilateral, >1 yaş
Kalıcı derece 3-4, tek taraflı veya bilateral, >1 yaş	Derece 3-4, bilateral, 1-5 yaş
Profilaksiye alternatif olarak, grade 5 tek taraflı 1-5 yaş	Derece 5, tek taraflı veya bilateral, <1 yaş

hastaların %5'inde ateşli ÜSE geliştiği gözlenmiştir. Ortalama takip süresi 3.9 yıl olan bu çalışmada, hasta gruplarının reflü dereceleri ve tedavi başarılarının benzer olduğu göz önüne alındığında DxHA'nın başarı ile uygulandığında açık cerrahiden bile daha iyi enfeksiyon kontrolü sağlayabildiğini göstermektedir.⁴⁷

AÇIK CERRAHİ

Son 20 yıldır, VUR tedavisinde çok çeşitli cerrahi yöntemler tanımlanmıştır. Lich-Gregoir, Politano-Leadbetter ve Cohen prosedürü, "psoas hitch" üreteroneosistostomi teknikleri çok büyük popülerlik kazanmıştır. Submukozal tünel oluşturularak intramural üreterin uzunluğunun artırılması prensibine dayanan bu prosedürlerin hepsi VUR düzeltilmesinde oldukça başarılı, güvenilir ve düşük komplikasyon oranlarına sahiptirler.^{48,49} Lech-Gregoir prosedürü, ekstrevezikal bir teknik olması nedeniyle mesanenin açılmaması ve hastanede kalış süresinin kısa olması gibi avantajları mevcuttur. Ancak, bilateral reflü cerrahisinin senkron olarak uygulanamaması, risk faktörlerine bağlı olarak %8-15 oranında üriner retansiyon ve %2-4 hastada üreteral obstrüksiyon görülmesi dezavantajlarıdır. Politano-Leadbetter prosedüründe ise, bilateral reflü cerrahisinin senkron uygulanabilmesi, neo-ostiumun anatomik olarak uygun pozisyonunda olması ve neo-ostiumun endoskopik manüplasyonlarda rahatça ulaşılabilmesi önemli avantajlarındandır. Ancak yüksek dereceli reflülerde %4-5.6 oranında tekrarlayabilmektedir. İntramural üreteral striktür (%1), bağırsak yaralanma riski (%0.5) ise en sık gözlenen komplikasyonlarıdır.⁴⁹ Psoas Hitch üreteroneosistostomi prosedürü, megaüreterin ve çift toplayıcı sistemin bulunduğu VUR'ların tedavisinde uygulanabilmektedir. Ancak başarı oranı çok da yüksek değildir. Ayrıca başarısız VUR prosedürlerin düzeltilmesi için kullanılmaktadır. İntra- ve ekstrevezikal yaklaşımın kombine olması, uzamış üreteral ve mesane drenajı önemli dezavantajlarıdır. Bu avantaj ve dezavantajlar göz önüne alındığında, uygulanacak cerrahi prosedürün seçiminde standart kalıplardan çok, hastaya göre bireysel yaklaşımlar daha ön plana çıkmaktadır.

LAPAROSKOPİK CERRAHİ

Ürolojinin her alanında olduğu gibi VUR tedavisinde de laparoskopik prosedürler uygulanabilmektedir.⁵⁰ Laparoskopik olarak en sık uygulanan teknik ekstrevezikal reimplantasyondur. Lakshmanan ve Fung'un 71 hastalık bugüne kadarki en büyük hasta serisinin sonuçlarına göre komplikasyon oranı %4.2 ve tedavi başarıları %100 olarak belirtilmektedir.⁵¹ Tedavi başarıları açık cerrahi ile benzer olmasına karşın cerrahi süresinin uzun olması ve sınırlı sayıda hasta ile yapılan çalışmalar nedeniyle henüz gelişmeye açık bir cerrahi olarak kabul edilmektedir.⁵²

SONUÇ

Reflü nefropatisi, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliğine sebep olması nedeniyle VUR oldukça önemli bir hastalıktır. Özellikle ilk ÜSE veya akut piyelonefrit atağından sonra mutlaka VUR varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca, VUR'lu tüm çocuklarda DES araştırılmalı ve tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır. Etkili bir tedavinin hem takipte ÜSE sıklığını azalttığı hem de cerrahi tedavi başarısını artırdığı unutulmamalıdır. VUR tanısında işeme sistoüretrografisi altın standart olmakla birlikte oldukça invaziv ve uygulayıcı bağımlı bir tetkiktir. VUR birçok tedavi seçeneği olmasına karşın genel görüş, 1 yaşından küçük çocuklara antibiyotik profilaksisi ile konservatif yaklaşımların uygulanmasıdır. Renal skarı mevcut olan, bilateral ve 5. derece VUR olan 1 yaşından büyük hastalarda cerrahi daha uygun bir tedavi seçeneğidir. VUR tedavisi için birçok cerrahi yöntem tanımlanmıştır. Her yöntemin farklı avantajları ve dezavantajları olması sebebiyle uygulanacak cerrahi yöntem hasta bazında karar verilmelidir. Endoskopik tedaviler DxHA'nın kullanılmaya başlaması ile büyük ilerleme kaydetmiş olup, tedavi sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. Yüksek dereceli reflülerde ise, açık cerrahi yaklaşımlar daha fazla uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda VUR tedavisinde üreteral reimplantasyon cerrahileri oldukça yüksek başarı oranına sahip olmakla birlikte özellikle cerrahi sonrası takipte üst üriner sistem obstrüksiyonunun oluşumu açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lebowitz R. The detection and characterisation of vesicoureteral reflux in the child. *J Urol* 1985;134(3):855-9.
2. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004;364(9446):1720-2.
3. Blickman J, Taylor G, Lebowitz R. Voiding cystourethrography as the initial radiologic study in children with urinary tract infection. *Radiology* 1975;56(3):659-62.
4. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesicoureteral reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975;8(1):65-72.
5. Martinell J, Lidin-Janson G, Jagenburg R, Sivertsson R, Claesson I, Jodal U. Girls prone to urinary infections followed into adulthood. *Ped Nephrol* 1996;10(1):139-42.
6. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Ped Nephrol* 1998;12(9):727-36.
7. Vallee J, Vallee M, Greenfield S, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999;53(4):812-5.
8. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, Bauer S, Davis RT, Retik A, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patient with known reflux: Radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987;79(1):147-53.
9. Caldamone A. Embryology. In: Sant GR, ed. *Pathophysiologic Principles of Urology*. Vol 1. 1st ed. Boston: Blackwell Science Company; 2001. p.177-220.
10. Noe H. The long term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1739-42.
11. Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 1991; 87(4):538-43.
12. Group Birmingham Reflux Study. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years observation. *BMJ* 1987; 295(2):237-41.
13. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. A on behalf of the IRSC. Results of a randomised clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1667-73.
14. Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 1992;148(5Pt2):1733-42.
15. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppänen U, Smellie JM, Tamminen-Möbius T, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1653-6.
16. Swerkerson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship Among Vesicoureteral Reflux, Urinary Tract Infection and Renal Damage in Children. *J Urol* 2007; 178(2):647-51.
17. Koff S, Lapidus J, Piazza D. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstructions. *J Urol* 1979;122(3):373-9.
18. Laipides J, Dokno A. Persistence of the infant bladder as a cause for urinary infection girls. *J Urol* 1970;103(2):243-8.
19. Van Gool J, Hjalmas K, Tamminen-Mobius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1699-702.
20. Soygür T, Arıkan N, Yeşilli C, Göğüş O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology* 1999;54(5):905-8.
21. Snodgrass W. The impact of treated dysfunctional voiding on the non-surgical management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998;160(5):1823-5.
22. Willemsen J, Nijman R. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of prospective study. *Urology* 2000;55(6):939-43.
23. Koff S, Wagner T, Jayanti V. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160(3Pt2): 1019-22.
24. Chen J, Wenyang M, Kaveh H, Steinhardt G. A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2004;171(5Pt2):1907-10.
25. Tekgül S. [Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Special Topics* 2004;2(2):168-74.
26. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, et al. Vesicoureteral reflux. *Guidelines Paediatric Urology*. 1st ed. Arnhem: European Association of Urology, European Society for Paediatric Urology; 2008. p. 44-7.
27. Arant B. Vesicoureteral reflux and evidence-based management. *J Pediatr* 2001; 139(5):620-1.
28. Smellie J, Jodal U, Lax E. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: Report of the International Reflux Study Committee (IRSC). *Pediatrics* 1981;67(3):392.
29. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingoberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322(7302): 1571.
30. Piepsz A, Tamminen-Möbius T, Reiners C, Heikkilä J, Kivisaari A, Nilsson NJ, et al. Five year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux. *Eur J Pediatr* 1998;157(9):753-8.
31. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux: final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006;21(6):785-92.
32. Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001532.
33. Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002;17(7):506-10.
34. Al-Sayyad AJ, Pike JG, Leonard MP. Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux?. *J Urology* 2005;174(4 p2):1587-9.
35. Pennesi M, Travan L, Peratoner L. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121(6):1489-94.
36. Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol* 2000; 164(3):1011-5.
37. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005;173(3):969-73.
38. Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Akman S. Can alpha-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? a prospective study. *J Urol* 2005;174(4Pt2):1612-5.
39. The American Urological Association. *The American Urological Association Pediatric Vesicoureteral Reflux Clinical Guidelines Panel: Treatment recommendations. The Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children*. 1st ed. New York: The American Urological Association; 1997. p.49-55.
40. Yu T, Cheng W. Surgical management of grades III and IV primary vesicoureteral reflux in children with and without acute pyelonephritis as breakthrough infections: a comparative analysis. *J Urol* 1997;157(6):1404-6.

41. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG. Medical versus surgical treatment in children with bilateral vesicoureteral reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9265):1329-33.
42. Puri P, O'donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteral reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Br Med J* 1984;289(6436):5-7.
43. Puri P, Granata C. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol* 1998;160(3Pt2):1007-11.
44. Chi A, Gupta A, Snodgrass W. Urinary Tract Infection Following Successful Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection for Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2008;179(5):1966-9.
45. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006;175(2):716-22.
46. Yucel S, Gupta A, Snodgrass W. Multivariate analysis of factors predicting success with dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;177(4):1505-9.
47. Elmore JM, Kirsch AJ, Heiss EA, Gilchrist A, Scherz HC. Incidence of urinary tract infections in children after successful ureteral reimplantation versus endoscopic dextranomer/hyaluronic acid implantation. *J Urol* 2008;179(6):2364-8.
48. Heidenreich A, Ozgur E, Becker T, Haupt G. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol* 2004;22(2):96-106.
49. Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin North Am* 2004;31(3):543-57.
50. Janetschek G, Radmayr C, Bartsch G. Laparoscopic ureteral anti-reflux plasty reimplantation. First clinical experience. *Ann Urol (Paris)* 1995;29(2):101-5.
51. Lakshmanan Y, Fung LC. Laparoscopic extravesicular ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: recent technical advances. *J Endourol* 2000;14(7):589-93.
52. El-Ghoneimi A. Paediatric laparoscopic surgery. *Curr Opin Urol* 2003;13(4):329-35.