

Nefroloji

Reflü Nefropatisi

*Dr. Fatoş YALÇINKAYA**

*Dr. Ayhan DAĞDEMİR**

Ürterovczikal bileşkenin konjenital bir anomalisi veya enfeksiyon sonucu oluşan vezikoürctral reflü idrarın mesaneden böbreklere kalmasıdır. İlk kez 1893'de tanımlanmış ve yapılan çalışmalarda ilk semptomatik idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların %18-50'sinde vezikoüreleral reflü varlığı bildirilmiştir (1,2).

Reflü nefropatisi (kronik atrofik pyelonefrit), kalikslerde küntleşme ve deformile ile birlikte oluşan kortikomeduller skardır. Reflü nefropatisi terimi ilk kez 1972'de kullanılmıştır. 1972'den beri yapılan çalışmalarda vezikoürctral reflüsü olan çocukların ilk intravenöz pyelogramında %33-60 oranında renal skar saptandığı bildirilmiştir (3,4).

Reflü nefropatisinin gelişebilmesi için vezikoürctral reflü, idrar yolu enfeksiyonu ve intrarenal reflünün birlikte bulunması gereklidir. İntrarenal reflü idrarın renal pelvisden papillalara açılan toplayıcı sisteme kaçmasıdır. Vezikoüreleral reflüsü olan çocukların %4-15'inde görülür (4). İlk kez 1955'de yayınlanmış ve bu yolla enfekte idrarda bulunan mikroorganizmaların renal tüp ve böbrek parankimine girdiği belirtilmiştir. İntrarenal reflü olan çocuklarda skar oluşumu %27-88'dir (4).

İnrarenal reflü özel morfolojik kürekleri olan papülalar yoluyla olmaktadır (Şekil 1). Bazı çocuklarda böbreğin üst ve alt kutuplarına yerleşmiş olan papülalar birleşiktir. Yüzeyleri düz veya konkav yapıda olan bu papillalara orifisler eğim yapmadan doğrudan açılır, Bu nedenle yüksek basınçlı

reflüde açık kalır ve intrarenal reflü sonucu enfekte idrar böbrek parankimisine girer. Buna karşın böbreğin özellikle orta kısımlarındaki basil papillaların yüzeyi konveks yapıda olduğu için orifisler oblik açılır. Kalikslerde basınç artımı olursa bu orifisler kapanarak intrarenal reflü önlenir (Şekil 2) (4,5,6). Otopsi çalışmalarında insanların 2/3'sinin böbreklerinde intrarenal reflüye izin veren konkav papilla bulunduğu gösterilmiştir (4,7).

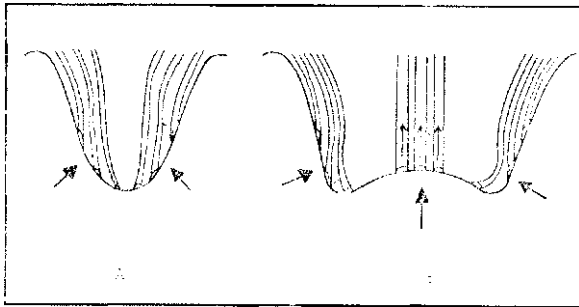
HASAR TEORİSİ (BIG BANG): Yüksek derecedeki vezikoüreleral reflü varlığında, ilk semptomatik veya asemptomatik idrar yolu enfeksiyonu potansiyel reflüsü olan papillayı etkilemekte ve enfekte idrarın renal parankimaya kaçmasıyla "ufak hasarlar" oluşmaktadır. Bir haftadan uzun süre enfekte olan hayvanlarda skarlar da değişiklikler ve progressil hasar rapor edilmiştir (8), ligör enfeksiyon erken eradike edilir ve ileri hasar önlenirse skar oluşumu engellenebilmektedir. Tedavi edilmezse konkav papülalar da skar dokusu oluşturduktan sonra şekil değiştirerek, intrarenal reflüye izin veren papülalar haline gelebilmektedir (Şekil 2), (4,8).

Posterior üreleral valv veya mesane sinikleri dis-sinerjisi gibi obstrüksiyona yol açan bazı konjenital anomaliler ile birlikte yüksek basınçlı steril reflü, enfeksiyon olmadan da risk altındaki tüm parankimayı etkileyerek intrarenal reflü ve skar oluşturabilmektedir (4,5). Sonuç olarak "Big Bang" teorisine göre konkav papülaya sahip vezikoüreleral reflüsü olan kişilerde skar, yeterli tedavi edilememiş ilk idrar

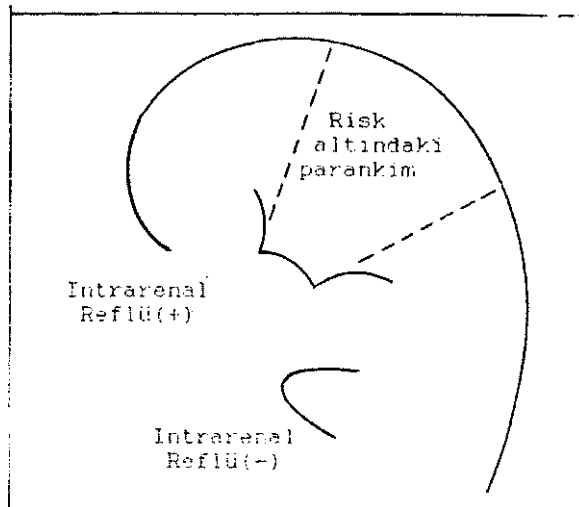
yolu enfeksiyonunda oluşur (2,4,8). Yeni skarların çoğu ve oluşmuş skarların progresyonu genellikle 5 yaş altında olur, ancak 10 yaşın üzerinde yeni skar oluşumu rapor edilmiştir (4,7).

Reflü nefropatisi üç dönemde incelenebilir. İlk dönem, çocuklukta başlar, genellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları vardır ve bu dönemde reflü nefropatisin geri dönüşümsüz lezyonları oluşur. İkinci dönem asemptomatiktir, bu dönemde vezikoureteral reflü kaybolabilir. Üçüncü dönem ise adolesan veya erişkin çağda bazı hastalarda görülür. Proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi ağır semptomlar gelişir (2).

Reflü nefropatisi olan hastaların bazılarında fokal segmental glomerüloskleroz gelişebilecektir.



Şekil 1. İntrarenal reflü papillaları. A) Konveks papilla. B) Konkav papilla. A) Konveks papilla, kolektör kanalların orifisleri dik açıyla açıldığı için intrarenal reflü için uygundur. B) Konkav papilla, kolektör kanalların orifisleri dik açıyla açılmadığı için intrarenal reflü için uygundur.



Şekil 2. Böbrekte polar bölgelerdeki konkav ve ona kısımlardaki konveks papillalar, intrarenal reflü varlığında risk altındaki parankima.

tedir. Bu olay belirgin proteinüri ve progressif renal hasarla birlikte ve özellikle bilateral renal hastalığı olanlarda görülür. Reflü nefropatisinde ilerleyen dönemlerde görülen proteinürinin bir kısmı tübüler kökenli olmasına rağmen, protein kaybının esas kaynağının glomeruler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (7). Vezikoureteral reflüsü olan adolesan ve erişkinlerde en önemli prognostik bulgu proteinüridir. Günde 1 gm'ın üzerinde anlamlı proteinüri progressif renal hasarı gösterir (1). Proteinüri başladıktan sonraki 5-10 yıl içinde kronik böbrek yetmezliğine gidiş kaçınılmazdır (2).

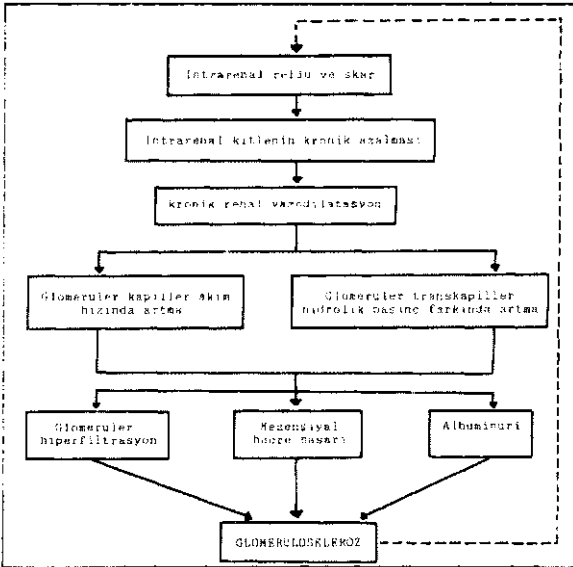
Çocukluk çağında görülen vezikoureteral reflünün derecesine bakılmaksızın %50'si spontan düzelir, %4-6'sı kronik böbrek yetmezliğine girer (6,9,10). Pyelonefrit skarı çocukluk çağında görülen hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biridir (9). Hipertansiyon parankimal skarın yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Yapılan bir çalışmada skar olan hastaların %50'sinde, olmayanların ise sadece %5.4'ünde hipertansiyon saptandığı bildirilmiştir (10). Reflü nefropatisi çocukluk çağındaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenlerinden biridir (11). Geç cerrahi düzeltme son evre böbrek yetmezliğine gidişi önlemez.

Reflü nefropatisinde oluşan glomeruler lezyonların patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar: 1) İmmünolojik hasar, 2) Mezensefyal fonksiyon bozukluğu ve makromoleküler tutulum, 3) Vasküler değişiklikler ve hipertansiyon, 4) Glomeruler hiperfiltrasyondur (4,7).

Bugün için üzerinde en fazla durulan mekanizma glomeruler hiperfiltrasyondur. Buna göre intrarenal reflü ve skar sonucu intrarenal kitlenin giderek azalmasına adaptasyon olarak kronik renal vazodilatasyon ve bunun sonucunda sağlam nefronlarda glomeruler kapiller plazma akımında ve transkapiller hidrolik basınç farkında artış meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda glomerülün hem büyüklük, hemde iyon seçici özelliklerinin bozulduğu ve morfolojik çalışmalarda ise endotelial ve epitelyal değişiklikler ve kalan glomerüllerin sklerotik alanlarında ve mezensefyal hücre hasarı ve albuminüri glomerülosklerozu oluşturmaktadır (Şekil 3). Bilateral ağır glomeruler lezyonu ve ağır proteinürisi olan hastaların kreatinin

klerensleri normal olmasına rağmen, biyopside glomerüllerin 2/3'ünde total veya parsiyel skleroz saptandığı bildirilmektedir (7). Tek taraflı reflüsü olan hastalarda kontrlatéral böbrekte de glomerüloskleroz bulunması sağlam böbrekte olan hiperfiltrasyonla açıklanmaktadır (4,6). Glomerüloskleroz oluşuma hızı ve lezyonların yaygınlığı renal lezyonun derecesiyle ilgilidir (7).

Veziköüreltral reflü tedavisinde amaç, idrar yolu enfeksiyonunun düzeltilmesi ve oluşabilecek renal parankimal hasarın önlenmesi veya varsa sınırlandırılmasıdır. Veziköüreltral reflü tedavisi konservatif ve cerrahi tedavi olarak iki bölümde yapılmaktadır (Tablo 1). Hastalara bol sıvı alımı, düzenli ve sık aralıklarla idrar yapma önerilir. Bu şekilde mesanedeki rezidüel idrar miktarı azaltılır ve idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayan



Şekil 3. Reflü nefropatisi, glomeruler hiperfiltrasyon ve glomeruloskleroz oluşumu.

Tablo 1. Veziköüreltral Reflü Tedavisi.

I. Konservatif Tedavi

- 1) Basit önlemler
 - a) Bol sıvı alımı
 - b) Konstipasyonun önlenmesi
 - c) Sık aralarla ve düzenli idrar yapma
- 2) Aktif enfeksiyon varlığında yeterli doz ve süre antibiyotik tedavisi
- 3) Kemoproflaksi

II. Cerrahi Tedavi

- 1) Anliferlü cerrahi (Creloneossistostomi)
- 2) Ureleronefrektomi

faktörlerden biri ortadan kaldırılmış olur. Veziköüreltral reflüsü olan çocuklarda detrusor kasındaki instabilite ve inhibe edilemeyen kontraksiyonlar sonucu, external sfinkter ve perineal kasların tonusu artarak yeterince gevşeme olamaz. Bu nedenle hastalarda bol lifli diyetle konstipasyon önlenirse, kas gevşemesi sağlanarak, rektum ve mesane boşalması kolaylaşır (2). Veziköüreltral reflü tedavisinden önce hastanın ilk idrar yolu enfeksiyonunun erken tanımlanması, etkili bir şekilde ve yeterli süre tedavi edilmesi gerekir. Enfeksiyonun ilk haftasında başlanan tedavinin skar oluşumunu ve yaygınlığını azalttığı, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (7,13). Hayvan deneylerinde, yeterli tedavi verilen idrar yolu enfeksiyonular, yetersiz ve geç tedavi verilenlerle karşılaştırıldığında skar olasılığının %4.5'ten %17'ye çıktığı tesbit edilmiştir (4). Veziköüreltral reflü tanısı almış ve ilk idrar yolu enfeksiyonu tedavi edilmiş hastalarda izlenecek yollardan biri de kemoproflaksi. Proflekside amaç enfeksiyona yol açabilecek üriner patojenlere karşı yüksek idrar konsantrasyonu elde etmek, retrograd enfeksiyonu önlemek ve bunu sağlarken periköüreltral ve barsak florasını etkilememektedir (3). Proflekside kullanılacak ilacın, yan etkileri az ve maliyeti düşük olmalıdır, ve kolay alınabilmelidir (3).

Proflekside çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Örneğin, Trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofrödanlin, nalidiksik asid sulfizoksazol, sefaloksün (5,6). Terapötik dozun yarısı veya üçte biri gece yatarken tek doz verilmelidir. Bu şekilde ilaç hızla idrara geçerek gece boyu mesanede bakterisidal yıkama değiştirecek kan seviyesi oluşturmaz, bu nedenle sağlar. Tek doz antibiyotik gastrointestinal ve vajinal Horayı dirençli suşlar ve monilia enfeksiyonlarına zemin hazırlamaz (5). Hasta profleksi alırken, aktif idrar yolu enfeksiyonu olursa kesilerek aktif enfeksiyon tedavi edilir ve daha sonra aynı antibiyotikle profleksi sürdürülür. Eğer enfeksiyon iki ya da daha fazla tekrarlırsa, bakteriyel direnç düşünülerek proflekside verilen antibiyotik değiştirilmelidir (4).

Veziköüreltral reflüde profleksi süresi 6 ay-2 yıl arasında değişmektedir (14). Bazı ölçümler, ilk iki yılda enfeksiyon önlenirse, yeni skar oluşumu hiç idrar yolu enfeksiyonu olmayanlardan fazla değildir görüşünden yola çıkarak iki yıl profleksinin yeterli olacağını savunmaktadırlar (5). Buna karşın profleksiyi veziköüreltral reflü düzelineeye kadar devam

edilmesini önerenler vardır (13). Özellikle beş yaşın altında uzun süreli kullanım önerilmektedir. Vezikoürteral reflülerin izlemlerinde I. ve II derecelerdeki vezikoürteral reflülerin %80; III ve daha yüksek derecelerdeki reflülerin %41 oranında spontan düzeldiği bildirilmektedir (15). Yaş ilerledikçe reflünün spontan düzelme olasılığı azalır, buna karşın renal skar olma ihtimali de düşer. Bu nedenle profilaksiyi kesmek için hastanın yaşı da önemli bir faktördür.

Vezikoürteral reflü tedavisinde antireflü cerrahinin (üreteroneosisotomi) başarı oranı %95-97'dir (2,15). Çalışmalarda I. ve II. derece reflüde %90-100, III. derece reflüde %93-99, IV. ve V. derece reflüde %50-60 başarı rapor edilmektedir (4). Buna rağmen %25 vakada idrar yolu enfeksiyonu önlenememektedir. Böbreklerde skar yoksa başarılı cerrahi sonrası böbrek büyümesi hızlanmakta, renal fonksiyonları hafif bozuk olan hastalara yapılan cerrahi düzeltme sonrası fonksiyonlar düzelmektedir (3,9). Ancak geniş grup çalışmalarında medikal ve cerrahi tedavinin idrar

yolu enfeksiyonunu azaltma, renal ekskretuar fonksiyonları düzeltme, yeni skar oluşumu ve eski skarların porgresyonu açısından birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (2,4,6,15). Bugün için cerrahi endikasyonlar konusunda fikir birliği yoktur. Spontan düzelmesi güç olan III. IV. V. derece reflüere, uzun süreli profilaksiye rağmen idrarı steril tutmak mümkün olmayan veya adolesan döneme kadar profilaksiye rağmen refüsü devam eden hastalara cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca aile ile iyi iletişim kurulamıyorsa, profilaksiye rağmen yeni skar oluşumu varsa cerrahi tedavi önerilmektedir (4)-

Sonuç olarak, vezikoürteral reflü düzeltilmesi mümkün bir yapısal anomali olmasına rağmen, renal skar ve reflü erken nefropatisi geri dönüşümü olmayan bir bozukluktur. Bu nedenle tanı, doğru seçimli ve yeterli tedavi uygulanmalı ve hastalar hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve progressif skar açısından dikkatle izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB: The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Int Med* 1980,92; 776-84.
2. Goldraich NP, Barrat TM: Vesicoureteric Reflux and Renal Scarring, In: Holliday MA, Barrat T M, Vernier RL (eds), *Pediatric Nephrology: Williams 8 Wilkins* 1987, pp: 647-66.
3. Report of International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral Reflux. *Pediatrics* 1981,67: 392-9,
4. Lerner RL, Fleischmann LE, Perlmutter AD: Reflux nephropathy. *Pediatric Clin North Am* 1987, 34: 747-70.
5. Edelman CM: Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Pediatric Annals* 1988,568-82.
6. White RJR: Vesicoureteric reflux and renal scarring. *Arch Dis Child* 1989,64:407-12.
7. Cotran RS: Glomerulosclerosis in Reflux nephropathy. *Kid Int* 1982,21:528-34.
8. Ransley PG, Risdon RA: Reflux nephropathy effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar *Kid Int* 1981,20:407-12.
9. Berger RE, Ansell JS: Vesicoureteral reflux in children with uremia. Prognostic indicators for treatment and Survival. *JAMA* 1981,246:56-9.
10. Kincaid-Smith P, Becker G: Reflux Nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis. A review. *J Infect Dis* 1978, 13: 774-80.
11. Baily RR: End-stage reflux nephropathy. *Nepron* 1981, 27:302-6.
12. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular Injury and the progressive nature of kidney disease. *Kid Int* 1983,23: 647-55.
13. Report of the International Reflux Study Committee. Medical Versus surgical treatment of primary Vesicoureteral Reflux: A prospective international reflux Study in Children. *J Urol* 1981,125:277-83.
14. Ogra P.L, Faden H.S: Urinary tract infections in childhood: An update. *J Pediatr* 1985,106: 1023-7.
15. Birmingham Reflux Study Group: Prospective trial of Operative versus non-operative treatment of severe Vesicoureteric Reflux: Two years observation in 96 children. *Br Med J* 1983, 287: 171-4.