

Vezikoürcteral Reflü ve Vezikoüreteral Reflü Nefropatisinin Dahili ve Cerrahi Yönden İncelenmesi

*Ahmet YILMAZ **
*Hikmet TANBOGA **
*Uğur ORDULU**
*Sabahattin GÜL **

1960'dan beri çocuk ve yetişkinlerdeki parankimal renal skarlaşma patogenezinde konjenital vezikoüreteral reflü (VÜR) önemli bir etmen olarak tanındı (4). Bu yüzden günümüzde kronik atrofik pyelonefrit yerine Bailey (2) tarafından yayınlanan reflü nefropatisi terimi yaygın biçimde kullanılmaktadır. Reflü nefropatisi terimi daha çok reflünün kendisinin renal skar oluşumunda etyolojik etmen olduğunu çağırışım yaptırıyor. Oysa VÜR'süz renal skarlaşma olguları da vardır. Bu nedenle, böbreklerin yalnız VÜR aracılığıyla müteessir edilip edilmediği uzun süredir çözüm bekleyen bir sorun olarak kalmıştır. Bu amaçla ileri sürülen Lokal ve Diffüz renal skariaşma teriminin konuyu daha iyi tanımlayıcı olduğu savunulmaktadır (4).

VÜR nefropatilerinin patofizyolojisine girmeden önce patogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için böbrek savunma mekanizmalarının bazılarının iyi bilinmesi gerekir.

Böbrek Savunma Mekanizmaları

1. Vezikoüreteral kavşak yeterliliği.
2. Ureteral peristaltizm.
3. Renal papilla morfolojisi.
4. Yerel etmenler.

1. Vezikoüreteral Kavşak Yeterliliği

Normal bir idrar yolu gelişimi, farklı embriyolojik orijinli en az üç dokunun fetal yaşam süresince karşılıklı etkileşimi ve tam farklılaşmasına bağlıdır. İdrar kesesi endodermal yapılı chloaca'dan meydana gelir. Üretranın arka duvarı, trigon, ureter, renal pelvis ve toplayıcı kanallar mezonefrik mezodermden gelişir. Nefronun diğer segmentleri ise metanefrik mezodermden oluşur. Nedeni ve oluş biçimi tartışmalı olmakla birlikte, vezikoüreteral kavşaktaki primer yetersizlik, mezonefrik mezodermdaki olgunlaşma defektinden ileri gelir. Bir kurama göre, ureter tomurcuğu mezonefrik veya Wolff kanalından normale göre

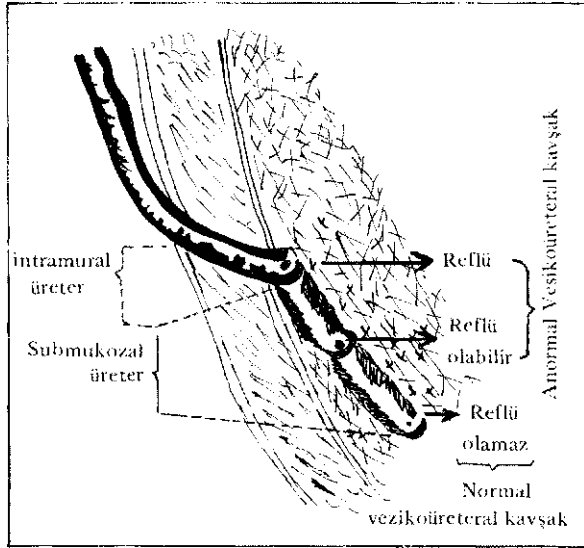
kaudalden çıkmaktadır. Bu hem geriye akışa imkan veren bir ağıza, hem de skarlı anormal bir böbreğe yol açan zayıf metanefrik hücre gelişimine yol açmaktadır (16). Diğer bir kurama göre ise, primer reflü mesane trigonundaki konjenital bir anatomik anomalilikten ileri gelmektedir (20). Mesanedeki sürekli inhibe edilemeyen kasılmalar VÜR oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Vezikoüreteral kavşağa normal bir kapak mekanizması kazandıran anatomik özellikler mesane duvarına ureterin eğimli girmesi ve intramural ureterin özellikle submukozal kısmının yeterli uzunlukta olmasıdır (Şekil - 1) (4). Submukozal tünelin ureter çapma oranı bu kapak mekanizmasının etkinliğini belirleyen asıl faktördür. Vezikoüreteral kavşak yeterliliği, aktif unsuru varsa da pasiftir. Vezikoüreteral kavşak yetersizliğinde idrar miksiyon esnasında üst idrar yollarına kaçmaktadır. Vezikoüreteral reflü derecesi, uluslararası çalışma klasifikasyonuna göre standardize edilmiş bir boşalma sistoüretrogramı ile tayin edilebilir (Şekil - 2) (3, 4). Miksiyon sistoüretrogramı enfeksiyon ortadan kalktıktan sonra yapılmalıdır.

2. Ureteral Peristaltizm

Normal koşullarda, dakikada 2-6 kez oluşan ureteral kasılmalar, idrarı böbreklerden mesaneye dalga halinde itmektedir. Vezikoüreteral reflü varlığında ureteral kasılmaların sayısında bir düşme görülür. Bakteri endotoksinleriyle ureter motilitesine toksik etkileri vardır. Bakteri endotoksinleriyle motilitesi bozulan ureterde yavaş ilerleyen bir idrar akımına karşı, hareketli bakteriler reflü olmasa da ileri düzeyde reflüdeki gibi kolaylıkla yukarıya tırmanabilirler (19).

3. Renal Papilla Morfolojisi

Yüksek bir mesane boşalma basıncı ile birlikte VÜR veya obstrüksiyona bağlı ureteral kasılma sonucu renal pelvisteki basınç renal tübülülerdeki basıncın üstüne çıkarsa, pyelovenöz bir idrar geri



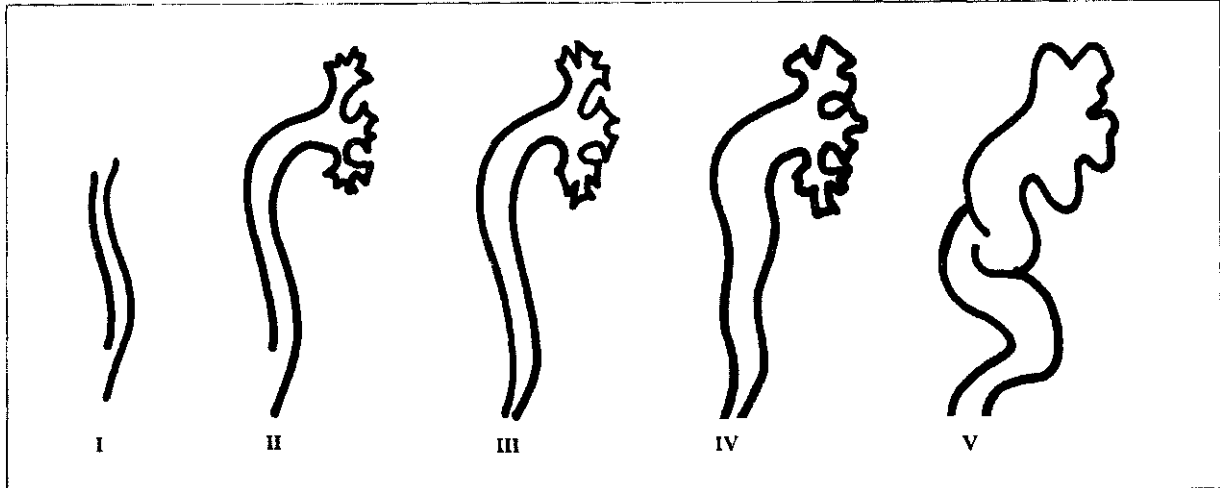
Şekil - 1. Normal ve anormal vezikoöreteral kavşak görünümleri.

akımı ya da intrarenal reflü oluşabilir. Yalnız tanımlamadan da anlaşılacağı gibi, pyelovenöz geri akım insanlarda oldukça fizyolojik olmayan koşullarda ortaya çıkıyor (1). İntrarenal reflünün oluşup oluşmaması renal papilla anatomisine bağlıdır. İki tip renal papilla vardır (Şekil - 3) (18). Böbreklerin alt ve üst kutuplarındaki renal papillalar kompleks

olup kaliks içine doğru konkav bir yüzeye sahiptirler. Bunların konkav olan yüzelerinde, artan renal pelvis basıncı karşısında daha fazla genişleyen ve pyelotübüler idrar geri akımına fırsat veren tübüler açıklıklar vardır. Basit renal papillalar orta zonlarda yer alırlar ve konveks bir yüzeyleri vardır. Bunların yüzelerindeki tübüler açıklık ufak yarıklar şeklinde olup pelvis içi basıncı artınca tamamen kapanarak intrarenal reflüye fırsat vermezler (9). Normalde intrarenal reflüye fırsat vermeyen basit, konveks yüzeyli papillalar, yüksek basınç karşısında zamanla düz veya konkav yüzeyli papillalar haline dönebilirler. Böyle bir durum normal üreter basıncında bile (5-15 mm Hg) bu papillalarda pyelotübüler idrar geri akımı oluşur (11).

4. Yerel Etmenler

Böbreklere kadar çıkan enfeksiyona karşı inflamatuvar bir yanıtı yönlendiren faktörler pek iyi bilinmemektedir. Renal korteks ve medullanın enfeksiyona olan hassasiyetleri ve oluşan inflamasyon çok farklıdır. Renal medulla alt üriner sistemden tırmanan enfeksiyonlara karşı korteksten daha duyarlıdır. Halbuki inflamasyona bağlı hasar renal kortekste daha şiddetlidir. Bunun en iyi örneği kronik atrofik pyelonefritte oluşan kortikal skarlardır. Renal korteks ve medulla arasındaki bu farklılıkta, medullanın içerdiği çeşitli fiziko-kimyasal özellikler rol oynamaktadır. Bu özelliklerden düşük kan



Şekil - 2. VÜR Derecelenmesi (Uluslararası Reflü İnceleme Komitesine Göre)

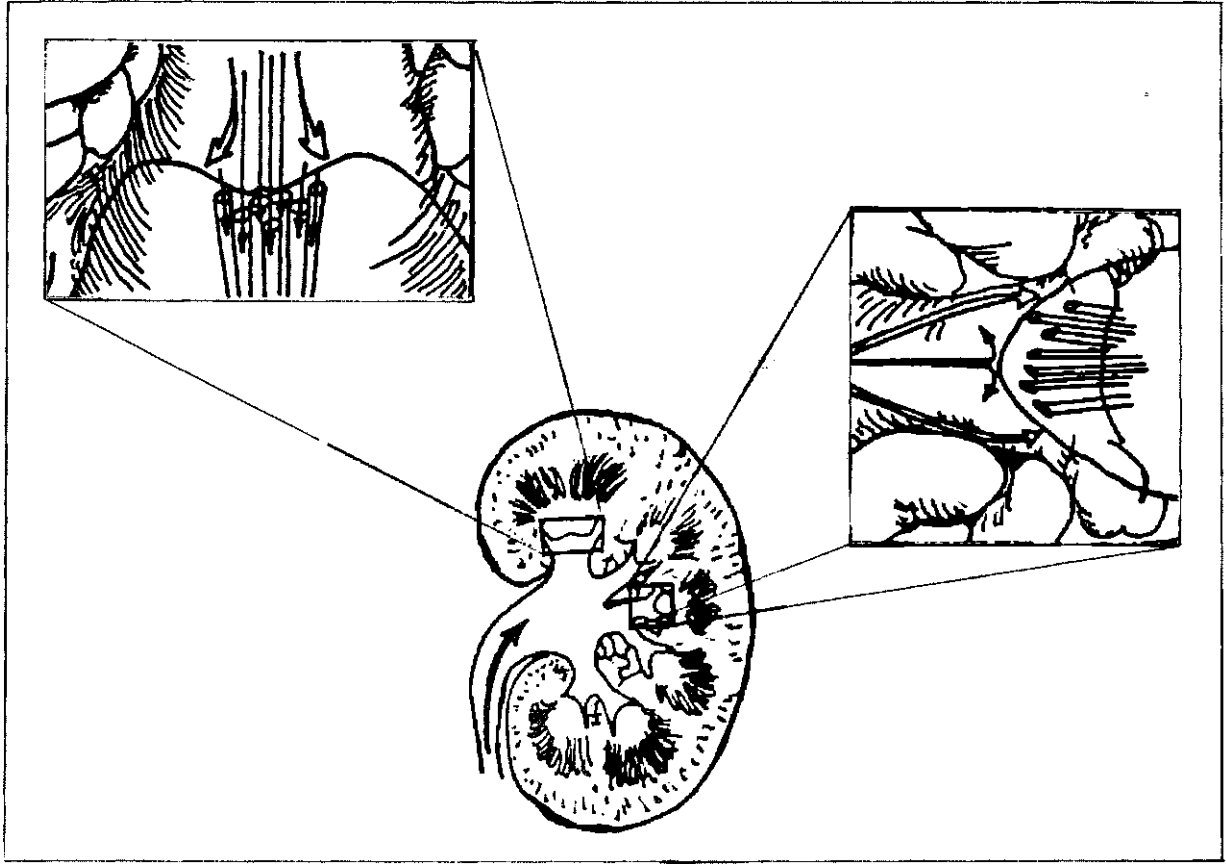
I. Derece: İdrar yapma esnasında idrar mesaneden yalnızca Üretere kaçmaktadır.

II. Derece: Mesaneden kaçan idrar üreter, pelvis ve kalislere kadar çıkmıştır. Dilatasyon yoktur. Kalislerin forniksleri normaldir.

III. Derece: Üreterin hafif veya orta derecede dilatasyonu ve/veya yılankaviliği, renal pelvisin hafif veya orta derecede dilatasyonu; fornikslerde ise ya hiç, ya da hafif küntleşme vardır.

IV. Derece: Üreterin orta derecede dilatasyonu ve/veya yılankaviliği renal pelvis ve kalislerin orta derecede dilatasyonu vardır. Keskin forniks köşelerinin tam silinmesine rağmen, kalislerin çoğunluğunda papiller izlenim devam etmektedir.

V. Derece: Üreter, pelvis ve kalislerin aşırı dilatasyonu, üreterin aşırı yılankaviliği vardır; fakat kalislerin çoğunluğunda papiller izlenim yoktur.



Şekil - 3. Renal papillaların morfolojik görünüşleri (Torres 1980'den) (18).

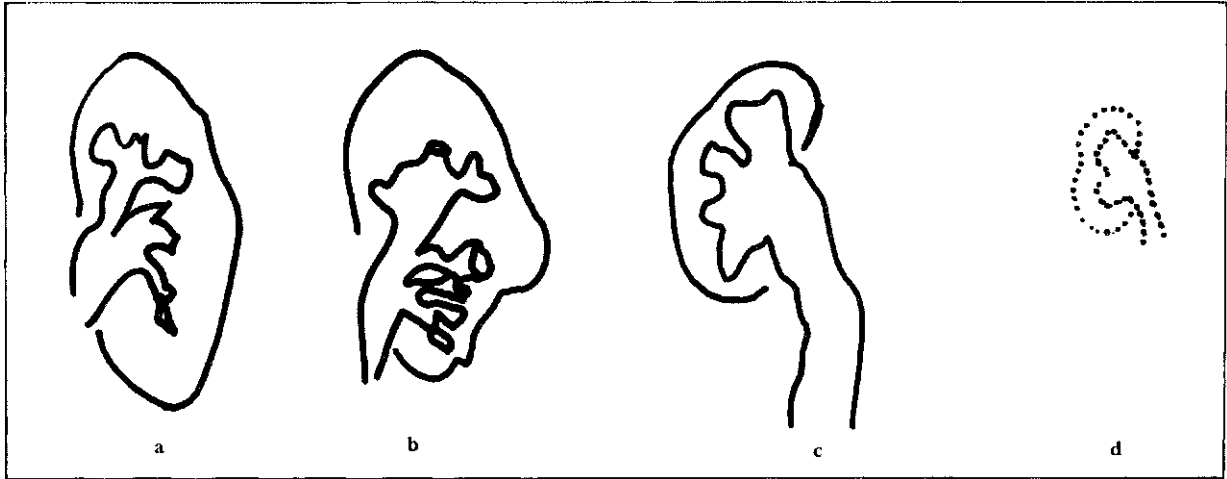
akımı, oksijen içeriği, pH, yüksek osmolalite ve amonyak, polimorf nüveli lökositlerin kemotaksis ve fagositik yeteneklerini kompleman aktivasyonunu (özellikle C₃) engellerler. Bu sayede, gram-negatif bakterilerin duvarlarının (lizozim, antikor-kompleman sistemi aracılığıyla) hasarından oluşan ve osmotik olarak fragil olan formları (L-form veya protoplast) ortaya çıkar (5). Protoplazmalar medulladaki osmotik lizizden etkilenmezler ve antibakteriyel tedavi kesilmesinden sonra esas kaynak bakterilere dönebilirler. Fazla sıvı alarak medulladaki osmolaliteyi düşürmek veya bakteri duvar sentezine etki etmeyen antibiyotik kullanmak koşuluyla protoplazma oluşumu önlenir. Bu özellikle protoplazma şekilleriyle süreklilik kazanan proteus infeksiyonlarında önemlidir (5, 18).

VEZİKÖRETERAL REFLÜ NEFROPATİSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Kronik bakteriürinin kronik pyelonefrite ve renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı şeklinde, 30-35 yıl önceki yaygın düşünce kanıtlanmamıştır. Gerçekten engelleme yoksa ve konakçı büyük bir reflüye sahipse, bakterilerinden hasıl olan renal parankimal hasar çok genç yaşlara, genel olarak yaşamın bi-

rinci yılı içine rastlar (4). 5 yaşın üzerinde ve yetişkinlerde, taze renal parankimal hasar oluşumu seyrek olarak rastlanır (6). Renal parankimal hasar (kronik atrofik pyelonefrit), enfekte idrarın pyelovenöz geri akımının oluşturduğu eksüdatif bir reaksiyon sonucu gelişir. Bugün iyice kabul edilmektedir ki segmenter parankimal skarlar, karakteristik bir şekilde intrarenal reflü oluşmasına elverişli olan kompleks papillaların bulunduğu kutup bölgelerinde, özellikle böbrek üst kutuplarında, oluşurlar. Şüphesiz bu skarlar, bakteriyel pyelotübüler geri akım ve yüksek dereceli VÜR kombinasyonunda oluşurlar (9, 11). Bununla beraber, bakteriyel enfeksiyon olmadan da yüksek dereceli VÜR ve engelleme ile hayvanlarda oluşturulan yüksek basınç renal zararlanma oluşturabiliyor (7, 9). İnsanlarda, pyelotübüler geri akım oluşturmak için gerekli renal pelvis içi basınç, kişinin yaşıyla paralellik göstermektedir. Yaşamın ilk birkaç ayı içerisinde çok düşük basınçlar yeterli iken, ileri yaşlarda daha büyük basınçlara gereksinim vardır. Bunlar bize renal skarın niçin erken yaşlarda oluştuğunu açıklıyor.

Kronik atrofik pyelonefritin patogeneğinde veziköretoral reflünün önemli bir yeri olması nedeni-



Şekil - 4. VÜR nefropatisinde parankimal skar derecelendirilmesi (4).

- İkiden daha fazla skar yoktur.
- İkiden daha fazla skara ek olarak önemli parankimal kalınlaşma bölgeleri vardır.
- Genel bir kalıs genişlemesiyle birlikte yaygın bir parankim inceliği vardır.
- Önemsiz bir parankim kalınlığı ile birlikte ufak bir böbrek vardır.

le, bu pyelonefritik skara reflü nefropatisi denmektedir. Fakat reflü nefropatisinin patogenezi her zaman basit şekilde reflüyle açıklanamaz. Halen oldukça tartışmalı olan başka mekanizmalarda ileri sürülmüştür. Örneğin; VVinberg ve arkadaşları, VÜR yokluğunda bile, idrar yolları enfeksiyonunun ilk kez bulunduğu zamanda çocuklarda renal skar saptadılar (19). Bu otörlere göre, virülen organizmaların endotoksinleri üreter molilitesini felce uğratarak fonksiyonel bir üreteral obstrüksiyona, toplayıcı sistem dilatasyonu ile birlikte basınç artmasına ve pyelotübüler geri akım oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca motilitesi bozulan üreterde bakteriler kolaylıkla yukarıya tırmanabilmektedir.

Halbuki P fimbriyalı bakterilerin fimbrialarına karşı elde edilen antikorla anlaşılan veya üreterlerine P fimbria reseptörlerinin analoglarıyla muamele edilmiş bakteriler verilen deney hayvanlarında, akut ve kronik pyelonefrit gelişmemektedir (12, 13). Küçük çocuklarda, Tamm-Horsfall proteini gibi iritan idrar içeriğinin interstisyel dokuya sızması sonucu gelişen inflamatuvar reaksiyona bağlı renal skar oluşaDİlir (6). Renal skarın konjenital bir etyolojiye sahip olabileceği ilk kez Stephens (16) tarafından ileri sürülmüştür. Bu görüşe göre, intrauterin hayatta anormal oöbrek gelişimi VÜR tarafından oluşturulmaktan ziyade onunla müşterek olarak bulunabilir. Buradaki asıl neden metanefrik mezodermin anormal indüksiyonudur. VÜR nefropatisindeki parankimal skarın derecelendirilmesi (Şekil - 4)'de ve reflü nefropatisinin patogenezinde buraya kadar söylenenlerde (Şekil - 5) de şematize edilmiştir (4, 5, 18, 19).

VÜR NEFROPATİSİNDE ÜZERİNDE DURULMASI GEREKEN UNSURLAR

Küçük yaşlarda gelişen renal skarların sonuçları, yaşamın geç dönemlerine kadar çoğunlukla tanınmazlar. Hafif ve orta dereceli renal skarlar, bireylerin sağlıkları üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmayabilirler ve yaşam boyunca ortaya konamadan geçip giderler. Hipertansiyon, renal yetersizlik, nefrolitiaz, proteinüri ve nefrotik sendrom reflü nefropatisiyle birlikte bulunabilir. Reflü nefropatisi ciddi hipertansiyonlu çocukların % 60'ında temeldeki asıl nedeni oluşturmaktadır (6). Hipertansiflerin çoğunda plazma renin aktivitesi yüksektir. Fakat hipertansiyonsuz, plazma renin seviyesi yüksek reflü nefropatileri de vardır (14). Çok kesin kanıtlar bulunmamakla birlikte, renin skarlı parankimal dokudan salgılanmaktadır. Renal ven renin düzeyi yüksek olgularda, hipertansiyonun böbreklerden segmenter alan çıkarılmasıyla tedavi edildiğini bildiren yayınlar da vardır (8). Başlangıçta renal fonksiyon kapasitesinin düşmesinde parankimal skar şiddeti rol oynarsa da, reflü nefropatili olgularda ilerleyen böbrek yetersizliği, sağlam kalmış parankim bölgelerinde hipertrofik nefronlardaki hiperfiltrasyona bağlı glomerülosklerozun bir sonucudur (6). Buradaki hiperfiltrasyon, azalan böbrek kütesinden kaynaklanan fonksiyon eksikliğini gidermeye yönelik böbrek içi hemodinamik değişikliklerin ürünüdür (18). Fakat VÜR nefropatisi patogenezinde vurgulandığı gibi, hiperfiltrasyonda başka mekanizmalarda rol oynamaktadır. Reflü nefropatisi ile birlikte bulunan renal yetersizliklerde tuz kaybı eğilimi olabilir ve bu Addison hastalığını tak-

lit edebilir (6). Böbrek taşları reflü nefropatili yetişkin hastalarda oldukça sık görülmektedir. Bu taşlar sıklıkla asemptomatik ve medullada lokalize olurlar. Reflü nefropatileri enfekte geyik boynuzu şeklindeki taşlarla da az da olsa birlikte bulunurlar (5). Reflü nefropatili olguların % 34'ünde 24 saatlik proteinüri miktarı 200 mg'ın üzerindedir. Nefrotik düzeyde (24 saatte 3.5 gr'dan fazla) proteinürisi olan olgular da vardır. Proteinürinin görülmesi böbreklerde glomeruler lezyonun gelişmesinin bir kanıtıdır (6). Çoğu hastalarda fokal segmentel hyalinöz/skleroz tipi glomerulopati, çok az olguda ise membranöz, IgM ya da IgA tipi nefropati görülür. Tek taraflı reflü nefropatisi bulunan olguların sağlam olan, karşı taraf böbreğinde, tıpkı hastalıklı taraftaki gibi fokal ve segmental hyalinöz/skleroz tipi glomerulopati saptanmıştır (6).

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ NEFROPATİSİNİN ÖNLENMESİ

Daha önce de bahsedildiği gibi, reflü nefropatisindeki kaba düzensiz skarların çoğunluğu yaşamın ilk yıllarında sonradan kazanılır. Mademki bu skarlar sonradan kazanılıyor, o halde önleme olanakları da vardır. Reflü nefropatisinde en çok etkinliği olan iki etmen VÜR ve enfeksiyondur. Enfeksiyon sürekli antibakteriyel tedavi ile önlenebilirse, ileriki yıllarda yeni skar oluşumuna engel olunabilir (15). VÜR çok önemli bir konakçı defekti olmasına karşın, bakteri bulunmadığı zaman çok az etkilidir ve zamanla ortadan kalkma eğilimindedir (15). VÜR'nün ortadan kalkma oranı üreter dilatasyonu yoksa %80-85, varsa % 40'dır (4). Üreterin submukozal segmentinin yaşla uzayabimesi, üreterin adale hücrelerinin proliferasyonu ve olgunlaşması vezikoüreteral kavşağın yeterli hale gelmesini sağlıyor (5). Mesanedeki rezidüel idrarı 2 dakikalık aralarla 3'lü boşaltma alışkanlığını kazanmaları ve fazla sıvı almaları çok önemlidir (5).

VÜR NEFROPATİSİ TEDAVİSİNDE SPESİFİK YAKLAŞIMLAR

Enfeksiyon Yönetimi: Bu hastalarda idrar yolları enfeksiyonunun kontrolünün iki yönü vardır. Bunlardan biri enfeksiyonun eradikasyonu, ikincisi ise idrarın steril olarak sürdürülmesidir. Enfeksiyonun eradikasyonu 7-10 günlük süreyle enfeksiyon ajanının hassas olduğu bir antibakteriyel ajanın kullanılmasıyla sağlanır (6). Sürekli steril bir idrar temini için en çok trimetoprim, nitrofurantoin, cephalexin, methenamine mandelate gibi antimikrobiyel ajanlar kullanılır. Gerek enfeksiyon eradikasyonu, gerekse koruyucu olarak kullanılan antimikrobiyel ajanlar ve kullanımı (Tablo-1)'de gösterilmektedir (6, 10). Burada önemli bir nokta, enfeksiyon tedavisine başlamadan önce uygulanacak antimikrobiyel tedavinin tek başına yeterli olup olmayacağını saptanmasıdır. Bu nedenle bebek ve çocuklarda, intravenöz pyelog-

ram + miksiyon sistoüretrogramı yapılarak vezikoüreteral kavşak yetersizliğinin derecesi saptanmalıdır. Ayrıca cerrahi yönetim bölümünde de belirtileceği gibi, özellikle III., IV. derecede reflülerde uygulanacak tedavi yöntemini belirlemede (Tıbbiveya Cerrahi) sistoskopi yol göstermektedir (11, 20).

Hipertansiyon Kontrolü: özellikle parankimal skarı geniş olan hastalardaki hipertansiyonların normal düzeyde tutulmasına özen gösterilmelidir. Çünkü kontrolsüz bir hipertansiyon, kısa sürede bu gibi hastaların son dönem böbrek yetmezliğine ya da malign hipertansiyona girmesine neden olur. Tam tersine yetmezlikli hastalarda tansiyon kontrol altına alınırsa renal fonksiyon düzelebilir. Ayrıca bu grup hastalarda gebelik veya oral kontraseptif ajanlar malign hipertansiyonun ortaya çıkmasını sağlarlar (6). Aslında hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar, esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılanlardan farklı değildir. Tedavide en çok tiazide grubu diüretik + Beta blokerler (özellikle selektif olanlar; Nodolol vb.) + periferik vazodilatatörler (prazosin)'den ibaret üçlü; tiazide + prazosin ya da tiazide 4- methyldopa gibi ikili kombinasyonlar kullanılır. Ayrıca yanıt alınamayan şiddetli hipertansiyonlu olgularda Captopril kullanılabilir.

VEZİKOÜRETERAL REFLÜNÜN CERRAHİ YÖNETİMİ

VÜR'de üreter reimplantasyonlan süregelen enfeksiyon ve daha geniş skar oluşumunu önlemek ümidiyle yapılır. VÜR yönetiminde kesin bir fikir birliği yoktur. Genel olarak nadir istisnalar (üreter duplikasyonu, paraüreteral divertikül, aşırı üreteral ektopi vb.) dışında bebek ve çocuklardaki I.-II. derece VÜR koruyucu antibiyotik tedavisiyle gözlenir. Bu olgular izlenirken periyodik idrar kültürü (2-3 ayda bir), böbrek fonksiyon testleri (GFR ve BUN), idrarda proteinüri aranması, radyolojik veya radyonükleid incelemeler yapılır. III.-IV. derece VÜR optimal yönetiminde farklı düşünceler vardır. III. derece VÜR bebeklerde başlangıçta ilaçla tedavi edilir. Buna karşılık daha büyük çocuklarda, sistoskopi ile ciddi bir vezikoüreteral kavşak yetersizliğiyle birlikte bulunan III. derecedeki VÜR cerrahi olarak tedavi edilir. Sistoskopik inceleme vezikoüreteral kavşakta olgunlaşma için ümit göstermiyorsa IV. derece VÜR için en uygun tedavi operasyondur. V. derece VÜR cerrahi bir hastalıktır (20).

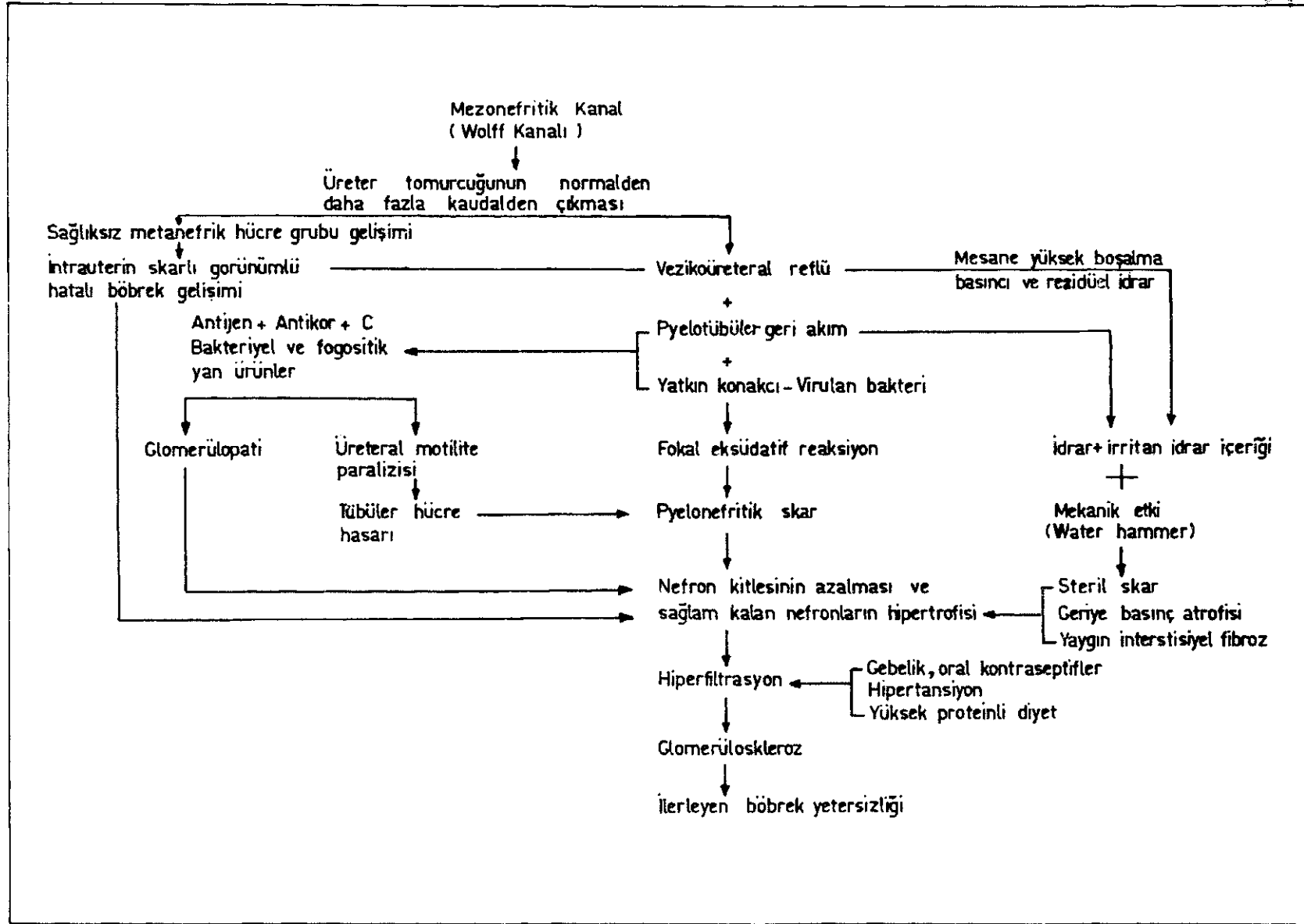
OLGU TAKDİMİ

20 yaşında erkek hasta (K.A.); Başağrısı, iştahsızlık, halsizlik, kilo alamama ve geceleri sık idrara çıkma yakınmalarıyla 7.7.1986 tarihinde GATA Nefroloji Bilim Dalı'na yatırıldı. (Karantina Protokol No.: 14214, Klinik Protokol No.: 216) öyküsünde;

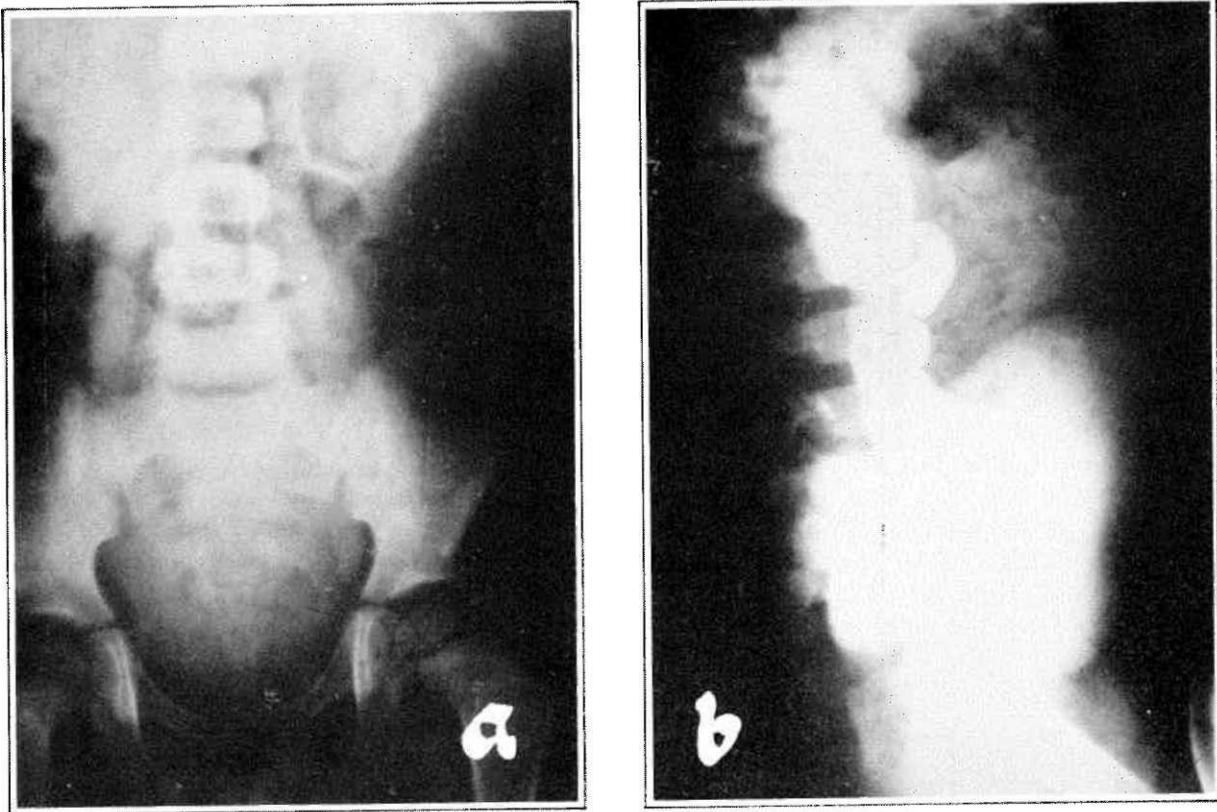
Tablo - 1

İdrar Yolları Enfeksiyonlarının Tedavisi ve Profilaksisinde Kullanılan Antimikrobiyel Ajanlar

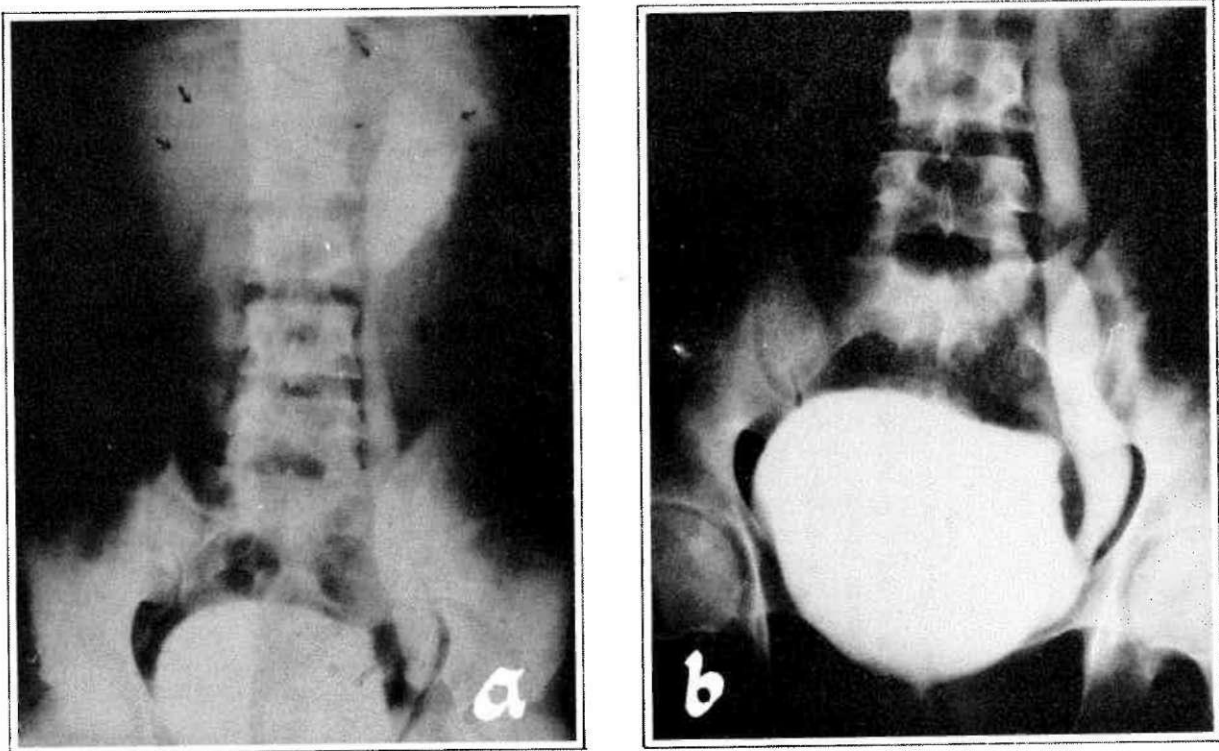
ANTİMİKROBİYEL AJANLAR	T E O A M İ				P R O F İ L A K S İ	
	YETİŞKİN DOZU	DOZ ARALIĞI	PEDİYATRİK DOZ	DOZ ARALIĞI	KULLANMA DOZU	DOZ ARALIĞI
SULFDNAHİDE (Sulfisoxazole)	0,5-1 gr. P.O.	6 Saat	150 mg/kg/gün	4'e bölünmüş eşit dozlarda 6 saat ara ile		
TRİMETHOPRİM	100 mg. P.O.	12 Saat	7-8 mg/kg	2'ye bölünmüş eşit dozlarda 12 saat ara ile	50 mg.	Gün aşırı veya hergün Yatma zamanı
TRİMETHOPRİM/ SULFAMETHOXASOLE	160/800 mg. P.O.	12 Saat	8/40 mg/kg/gün	2'ye bölünmüş eşit dozlarda 12 saat ara ile	40/200 mg.	Gün aşırı veya hergün Yatma zamanı
NİTROFURANTOİN	50-100 mg. P.O.	6 Saat	5-7 mg/kg/gün	4'e bölünmüş eşit dozlarda 6 saat ara ile	25-50 mg.	Gün aşırı veya bergün Yatma zamanı
AMPİCİLİN	500-1000 mg. P.O. İ.M. I.M.	6 saat	100 mg/kg/gün (20 kg)	4'e bölünmüş eşit dozlarda 6 saat ara ile		
AMOXİCİLİN	250-500 mg. P.O.	8 Saat	10-40 mg/kg/gün (20 kg.)	3'e bölünmüş eşit dozlarda 8 saat ara ile		
CEPHALOSPORİN (CEPHALEXİN, CEPHRADİNE)	250-500 mg. P.O.	6 Saat	25-50 mg/kg/gün	4'e bölünmüş eşit dozlarda 6 saat ara ile	125 mg.	Gün aşırı veya hergün Yatma zamanı
TETRACYCLİNE	250-500 mg. P.O.	6 Saat	20 mg/kg/gün	4'e bölünmüş eşit dozlarda 6 saat ara ile		
METHENAMİDE MANDELATE (1500 rag. Ascorbic asitle birlikte verilmelidir.)	1000 mg. P.O.	6 Saat	6 yaşa kadar 500 mg. 6 yaştan sonra 1000 mg	6 Saat	1000 mg.	6 Saat
NALİDİKSİKASİD	1 gr. P.O.	6 Saat	50 mg/kg/gün (3 ay 12 yaş)	4'e bölünmüş eşit dozlarda 6 saat ara ile.		
CARBENECİLİN	382-761. mg. P.O.					
CENTİLMİCİN	3-5 mg/kg/gün J*^*	3 eşit doza bölerek 8 saat ara ile	5-7,5 mg/kg/gün	3'e bölünmüş eşit dozlarda 8 saat ara ile		
TOBRAMYCİN	3-5 mg/kg/gün İ.M. j ^	3 eşit doza bölerek 6-8 saat ara ile	Yetişkin Dozunda	3-4 eşit doza bölerek 6-8 saat ara ile		
AMİCACİN	, - İ-M. 15 mg/kg/gün I.U.	2-3 eşit doza bölerek 8-12 saat ara ile	Yetişkin dozunda	2-3 eşit doza bölerek 8-12 saat ara ile		



Şekil - 5. Veziköüretal reflü patogeneziindeki mekanizmalar



Şekil-6. Takdim edilen olgunun 5 yaşında çekilmiş miksiyon sistouretrogramı.



Şekil-7. Takdim edilen olgunun 20 yaşında çekilen miksiyon sistouretrogramı.

4.12.1971 tarihinde (5 yaşında) idrar yapamama, idrar yaparken oluşan karın ağrısı nedeniyle çekilen İVP ve miksiyon sistogramlarında posterior üreter darlığı ve iki taraflı VÜR saptandığı (Şekil - 6). posterior üreter darlığının cerrahi girişimle düzeltilmediği, VÜR'ye müdahale edilmediği; şimdiye kadar idrar kültürü yapılmadığı; gelişigüzel birkaç kez antibiyotik kullanıldığı; profilaktik olarak antimikrobiyel ajan kullanmadığı; kilo alamadığı ve geceleri 34 kez idrara kalktığı dikkati çeken noktalarıdır. Fizik muayenede; aktif, zayıf yapılı, normal mentalitede, 162 cm boyunda, 44200 g ağırlığında olan hastada göbekten pubise kadar uzanan 15 cm uzunluğundaki eski ameliyat skatrisi dışında sistemik patoloji saptanmadı.

Laboratuvar bulguları: Sedim 19 mm/saat, BK: 5400/mm³, Hb: 13.2 g, Hct: % 4, idrar yoğunluğu: 1005, proteinim yok, idrar sedimentinde 1-2 lökosit, 24 saatlik idrar proteini: 0.170 g, Üre. 95 mg/dl, Serum Kreatinini: 5.9 mg/dl, Kreatinin Klerensi: 11.3 ml/dk, Kan Elektrolitleri, Kan Gazları, Serum Proteinleri, Serum İmmunglobulin ve Kompleman düzeyleri normaldi. İdrar kültüründe; E. Coli (10⁷/ml) üredi.

Çekilen İVP'de her iki böbrekte küçülme, fizyolojik boşluklarında genişleme, tipik kronik atrofik pyelonefrit bulguları gözlemlendi. Mesanede miksiyon sonu rezidü vardı. Miksiyon sistoüretrografisinde iki taraflı yüksek dereceli (Grade V) VÜR saptandı (Şekil - 7) Ultrasonografik incelemede sol böbrekte küçülme, iki böbreğin de pelvis ve kulislerinde dilatasyon, paratikim ekolarında azalma görüldü. Sintigrafik incelemede iki böbrekte de morfolojik bozukluk ve minimal ekskresyon mevcuttu. Sistoskopide üreter orifislerinin normal yerine açılmadığı ve stadyum orifisi şeklinde olduğu, submukozal üreter parçasının yok denecek kadar kısa olduğu görüldü.

YORUM

Kanaatimizce bu olaydaki böbrek yetmezliğine, çocukluk çağında gerekli tıbbi ve cerrahi tedavi girişiminde bulunulmamış yüksek dereceli VÜR ve enfeksiyon neden olmaktadır. Hastanın öyküsü ve laboratuvar bulgularından da anlaşılacağı gibi, böbrek yetmezliği gelişmesinde glomerulopatinin belirgin bir katkısı varmış gibi görülmüyor. Bu safhada yapılacak antireflü operasyonunun böbrek fonksiyonlarını

düzeltilme ve koruma bakımından hastaya bir yarar sağlamayacağı düşünülerek yalnızca mevcut enfeksiyonun antimikrobiyel hassasiyet testi sonucuna göre tedavisi yapıldı.

SONUÇ

VÜR ve reflü nefropatisi konusunda buraya kadar söylenen ve çoğu pediyatrik nefrolog ve ürologlar tarafından kabul edilen ortak görüşler aşağıdaki şekilde özetlenebilir (4, 20).

1. Çoğu reflüler mesane trigonundaki konjenital adale güçsüzlüğünden oluşur. Bakteri toksinleri ve sürekli mesane kasılması VÜR'ye ve reflü nefropatisi oluşumuna katkıda bulunabilir.

2. Vezikoureteral kavşak yetersizliği çocuğun adale gelişimine paralel olarak zamanla ortadan kalkabilir. Reflü, üreter dilatasyonu ile birlikte bulunmayan düşük yani I. ve II. derece VÜR'de % 80, üreter dilatasyonlu olan yüksek derecelilerde ise % 25-30 oranında ortadan kalkabilir.

3. VÜR bakteriüri kombinasyonu renal parankimal skara yol açar. Bakteriüri yokluğunda çoğunlukla renal skar oluşmaz.

4. Reflüye rağmen böbrekler normal olarak gelişebilir.

5. Bazı VÜR'lü hastalarda, sürekli antimikrobiyel tedaviye rağmen bakteriüri devam eder. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla parankimal skar oluştururlar (% 10).

6. I. - II. derece VÜR'lü hastalarda; eğer birlikte anamoli (aşırı orifis ektopisi ve üreteral dublikasyon vb.) yoksa, en iyi yönetim biçimi dahili tedavidir. V. derece VÜR'lü hastalarda en iyi tedavi yöntemi cerrahidir. III. IV. derece VÜR'lerin yönetiminde kesin bir görüş birliği yoktur ve ürolojik muayene bulgularına göre (üreter orifisin şekli ve açıldığı yer, submukozal üreter uzunluğu vb.) tedavi yönlendirilir.

7. VÜR'ün spontan olarak ortadan kalkma olasılığı radyolojik ve sistoskopik bulgulara göre anlaşılabilir. Sistoskopide üreter ağızlarının hacmi, şekli, yeri ve submukozal üreter tüneli uzunluğu belirlenir.

8. Başarılı bir antireflü operasyonu bakteriüri tekrarını değiştirmez. Fakat daha fazla pyelonefrit epizodu oluşumunu ve uzun süreli antibiyotik kullanım gereksinimini elimine eder.

KAYNAKLAR

Angel JR, Smith TW Jr, Roberts JA: The hydrodynamics of Pyelorenal Reflux, J. Urol. 122: 2026, 1979.

Bailey RR: End-Stage Reflux Nephropathy. Nephron 27:302-306,1981.

3. Bellinger MF, Duckett JM: A Plea for Standardized Grading of Reflux: An editorial, Eur. Urol. 8: 74-77, 1982

4. Decken JW: Vesicoureteral Reflux: A Conservative

- Analysis. American Journal of Kidney Diseases, 2: 139-143, 1983.
5. Forland M: The Management of Urinary Tract Infections, in Suki WN, Massry SG (eds.): Therapy of Renal Diseases and Related Disorders, pp. 221-230, Boston, Lancaster, 1984.
 6. Kincaid-Smith P: Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy, in Suki WN, Massry SG (eds.): Therapy of Renal Diseases and Related Disorders, pp. 236-251, Boston, Lancaster, 1984.
 7. Mendoza JM, Roberts JA: Effects of Sterile High Pressure Vesicoureteral Reflux on the Monkey J. Urol. 130:602-606, 1983.
 8. Poutasse F, Stecker J Jr, Ladage LE, et al.: Malignant Hypertension in Children Secondary to Chronic Pyelonephritis: Laboratory and Radiologic Indications for Partial or Total Nephrectomy, J. Urol. 119: 264-267, 1978.
 9. Ransley PG, Risdor RA: Reflux and Renal Scarring Br. J. Radiol 14 (Suppl): 1-35, 1978.
 10. Reller LB: The patient With Urinary Tract Infection, in Schrier RW. (eds): Manual of Nephrology pp97-110, Boston, Toronto, 1985.
 11. Roberts JA: Urinary Tract Infections, in Dept Review. American Journal of Kidney Diseases 2: 103-113, 1984.
 12. Roberts JA, Hardaway K, Kaack B, et al.: Prevention of Pyelonephritis by Immunization With P-Fimbria, J. Urol. 131: 602-607, 1984.
 13. Roberts JA, Kaack B, Kallenius G, et al.: Receptors for pyelonephritogenic E. Coli in Primates. J. Urol 131: 163-168, 1984.
 14. Savage JM, Dillon MJ, Shah V, et al.: Renin end Blood Pressure in Children With Renal Scarring and Vesicoureteric Reflux. Lancet. 2: 441-444. 1978.
 15. Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN: Controlled Trial of Prophylactic Treatment in Childhood Urinary Tract Infection Lancet 2: 175-178, 1978.
 16. Stephen FD: Cystoscopic appearance of the Ureteric Orifices Associated With Reflux Nephropathy. In Hodson J, Kincaid Smith P. (Eds): Reflux Nephropathy, p: 119, New York, Masson, 1979.
 17. Taylor CM, Corkery JJ, White RHR: Micturition Symptoms and Unstable Bladder Activity in Girls With Primary Vesicoureteral Reflux, Br. J. Urol. 54: 494-498, 1982.
 18. Torres VE, Velosa JA, Halley KE, et al.: The Progression of vesicoureteral Reflux Nephropathy, Ann. Intern. Med. 92: 776-784, 1980.
 19. Winberg J, Bollgren I, Kallenius G, et al.: Clinical Pyelonephritis and Focal Renal Scarring. A selected Review of Pathogenesis, Prevention and Prognosis, Pediatr. Clin. North Am. 29: 801-814, 1982.
 20. Woodard JR: Vesicoureteral Reflux: A Surgical Perspective, American Journal of Kidney Diseases 2: 136-138, 1983.