



Veziköreterik reflüde endoskopik subüreteral enjeksiyon

Endoscopic subureteric enjection in vezicoureteral reflux

Mustafa AYDIN, Hakan ŞİRİN, Tuna KARATAĞ, Kaya HORASANLI

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

GİRİŞ

Veziköreterik reflü (VUR), çocuklarda çok sık karşılaşılan bir ürolojik anomalidir ve belki de pediatrikte en fazla tartışmalı olan sorunlardan birisidir (1). Veziköreterik reflü, idrarın fizyolojik olmayan bir şekilde mesaneden üretere ya da renal pelvise ve kalikslere geri akması olarak tanımlanır. Kaynaklara göre tarihsel gelişim Galen ile başlamış önceleri dikkatli gözlem sayesinde sonraları hayvan deneyleri ile mekanizması anlaşılmıştır (2). Primer VUR, üreterovezikal bileşkenin genetik temele sahip doğumsal bir anomalisi (3) olduğu halde, sekonder reflüye neden olan şey, mesane çıkımının anatomik ya da işlevsel bir obstrüksiyonu ve bunun sonucunda yükselen basınçlar ya da inflamatuvar hastalıklardır. Primer VUR, alt idrar yolunun başka morfolojik ve/veya işlevsel anormallikleriyle ilişkili olabilir.

Reflünün oluşmamasını sağlayan özel bir kapak ya da sfinkter yoktur. Reflüyü önleyen üreterin mesaneye girişindeki flap-valv mekanizması ve mesane ile üreter arasındaki basınç dinamikleridir. Anatomik diseksiyonlardan öğrendiğimiz; üreterin 3 müsküler tabakası (içte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal) mesane boynuna yapışırken detrusör ile birlikte derin ve yü-

zeyel trigonu oluşturur. Yüzeysel trigon üreterin longitudinal kasından köken alıp üretraya kadar uzanır ve verumontanuma yapışır, derin trigon ise Waldayer kılıfından devam eder ve mesane boynuna yapışır. Üreterle trigonun devamlılığından yüzeysel trigon kasları üreteri mesaneye bağlar. Bu anatomik oluşum mesane dolumu esnasında üreteral orifisleri fikse ve gergin tutarak reflü oluşumunu önler. Mesane doldukça lateral duvarı üreteri dışa doğru çekerek intravezikal üreteral mesafeyi artırır (Hutch, 1961). Güçlü destek doku detrusördür. Dinamik güçler ise üreter peristaltizmi ve mesane içi hidrostatik basınçtır. Bu amacı sağlamak için üreter mesaneye oblik olarak girer, submukal alanda bir miktar ilerler ve üreter orifisi ile sonlanır (4). Üreter orifisinin şekli, submukozal tünele bağlı olarak değişiklikler gösterir (konik, stadyum, at nalı, golf çukuru). Bu görünüm tanı sırasında ve tedavi seçiminde kullanılan özelliklerdir.

Bu anatomik bilgiler içinde cerrahi düzeltmedeki amaç submukozal tüneli yeterli uzunluğa (üreter orifis çapının en az 5 misli) getirecek şekilde olmuştur. Ancak yakın dönemde subüreterik enjeksiyonlarla tedavi prensibinin gelişmesi ve bu tedavinin etkin oluşu submukozal üreter uzunluğu kadar orifis konfigürasyonun ve orifis altındaki desteğin de önemini bizlere hatırlatmaktadır.

Bütün çocukların yaklaşık %1-2'sinde VUR olduğu halde, akut piyelonefritli çocukların %25 ila %40'ında VUR meydana gelir. Yenidoğanlar dikkate alınınca, reflü insidansı erkek çocuklarda kızlardan daha yüksektir, ama sonraki yıllarda kızlar erkeklere oranla yaklaşık 4-6 kat daha sık

Yazışma adresi:

Dr. Mustafa AYDIN
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji
Kliniği, Şişli, İstanbul
Tel: (0212) 231 22 09 / 1290

Geliş tarihi / Date of receipt: 8 Nisan 2008 / April 8, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 30 Nisan 2008 / April 30, 2008

olarak etkilenir. VUR'un neden olduğu prenatal olarak tanı konulmuş hidronefroz insidansı %17 ile %37 arasında değişir (5,6). Semptomatik VUR bulunan çocukların yaklaşık %30 ile %50'si, doğumsal displaziden ve/veya infeksiyon sonrasında edinilmiş hasardan dolayı, radyolojik olarak saptanan renal skarlaşma bulgusu gösterir. İnfekte olmuş idrarın intrarenal reflüsü (böbrek içi geri akışı), böbrek hasarından birinci derecede sorumlu görünmektedir.

Tablo 1: VUR oranları

İYİ veya üriner anomalisi olmayanlar	%0.5-1
İYİ olanlar	%20-50
Fetal hidronefrozlu olanlar	%17-37

Veziköüretal reflü niçin önemlidir diye baktığımızda karşımıza iki önemli başlık çıkmaktadır. Reflü nefropatisi (RN) diye isimlendirilen renal hasar ve hipertansiyon. RN, çocukluk dönemindeki hipertansiyonun en sık rastlanan nedeni olabilir. Yapılan takip çalışmalarının gösterdiğine göre, RN'li çocukların yaklaşık %10 ile %30'unda, hipertansiyon ya da son aşamada böbrek hastalığı geliştirmektedir (7). Daha eskiden yapılmış çalışmalarda, çocuklardaki ve genç erişkinlerdeki kronik böbrek yetmezliği olgularının %15 ile %30'u kronik piyelonefrite ve RN'ye bağlanmıştır (8). Bununla birlikte, VUR ile ilgili morbiditenin farkına varılması, daha yaygın tanıya ve tedaviye olanak sağlamıştır; bu da etkilenmiş RN'li hastaların sayısında azalmaya sonuçlanmış gibi görünmektedir. Bu nedenle, VUR tanısı ve tedavisi, çocuklarda ve genç erişkinlerde hipertansiyonun ve böbrek yetmezliğinin epidemiyolojisini değiştirmiştir. Böbrek nakli yapılmış popülasyonların oluşturduğu yakın tarihli bir seride, olguların yaklaşık %2-3'ü kronik piyelonefrite ilişkilendirilmiştir (9).

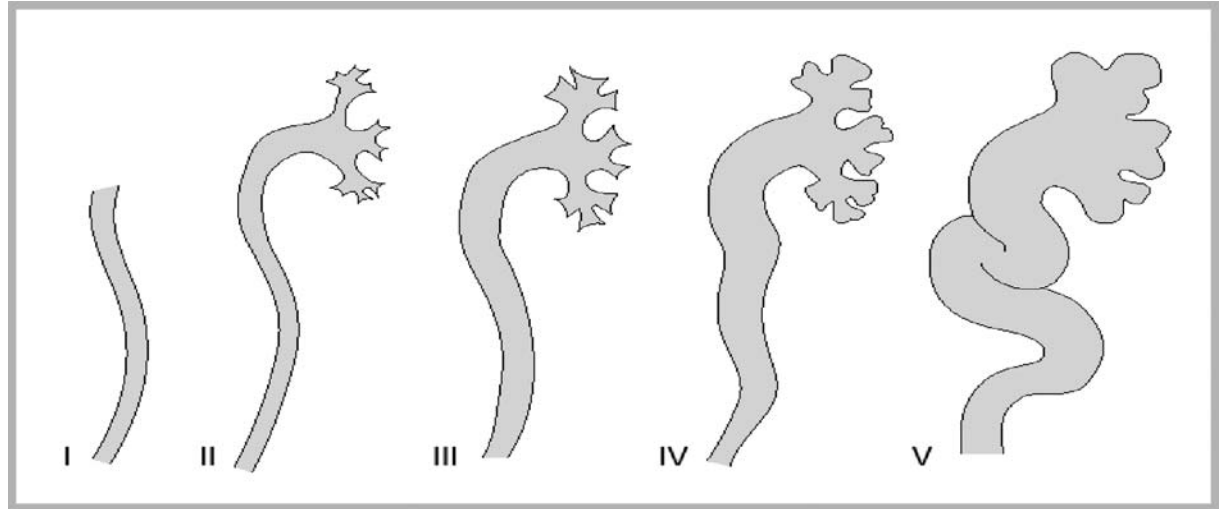
İrklara göre reflü prevalansı belirlenmemiştir. Ancak literatürde beyaz ırktan çocuklarda zencilere göre 10 kat fazla reflü saptandığı belirtilmektedir (10). Yine literatürde, mavi gözlü sarı saçlı açık ten renkli çocuklarda (Manley 1981) ya da kızıl saçlı çocuklarda (Urritia 1983) reflü riskinin fazla olduğu ileri sürülmektedir. İkizler

ve aileler üstünde yapılan çalışmalar, VUR'un genetik bir temele sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (3). Reflü bulunduğu bilinen hastaların kardeşlerinde reflü prevalansı yaklaşık olarak %30'dur, daha küçük kardeşlerin riski daha yüküktür. Reflü bulunan ebeveynlerin çocuklarının reflü geliştirme riski neredeyse %70'tir. Bu bozukluktan etkilenenlerin kardeşleri ve çocukları çoğunlukla asemptomatik oldukları için, mutlaka rutin olarak reflü için taranmaları salık verilir (11,12). Bu durumdan etkilenmiş çocukların tedavisi, antibiyotik profilaksisi uygulanarak ve/veya reflü cerrahi yolla düzeltilerek, infeksiyonun, kalıcı böbrek parankim hasarının ve geç komplikasyonlarının önlenmesine yönelik olmuştur. Bununla birlikte, primer VUR bulunan çocukların tedavisi için optimal stratejiler konusundaki tartışmalar sürmektedir (13-15).

Reflünün doğal seyri bilinmeden tedavi planı yapılamaz. Gerek hayvanlardaki gözlemler gerek klinik takip çalışmaları reflünün zaman içinde kaybolma eğilimi gösterdiğini belirtmektedir. Genel olarak tanı sırasındaki reflü derecesi ile spontan kaybolması arasında ters ilişki vardır. Üreterovezikal bileşkenin yapısı bu konuda belirleyici diye düşünülmüştür ancak sorunun fonksiyonel yönü de unutulmamalıdır. Mesanenin çalışma özellikleri reflü ile direkt ilişkilidir ve reflünün spontan regresyonunda mesane dinamikleri önemli rol oynar. Literatürde dilate olmayan reflülerin (Grade 1,2) kaybolması %80-85, dilate reflülerin (Grade 3,4,5) spontan kaybolması %41 olarak görülmektedir. Skoog ve arkadaşlarının 1987'deki büyük serilerinde spontan kaybolma yüzdeleri Grade 1:%90, Grade 2:%80, Grade 3:%50, Grade 4:%10, Grade 5:%0'dır. Tanı yaşı ne kadar küçükse, reflünün spontan kaybolma ihtimali o kadar yüksektir. Reflü kaybolacaksa ilk birkaç yıl içinde olmaktadır ve pubertenin buna özel bir olumlu katkısı yoktur. Düşük ve orta dereceli reflülerin kaybolacaksa 4 yıl içinde kaybolacağını belirten yazılar vardır (McLorie 1990). Amerikan Reflü Kılavuzu çalışmalarında grade 1 ve 2 reflülerin spontan gerilemesinde tanı yaşı ve tarafı konusunda bir korelasyon bulunmamıştır. Oysa grade 3 reflülerde kendiliğinden kaybolmada tanı sırasındaki yaş ve taraf (tek ya da bilateral

Tablo 2: Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi'ne göre, vezikoüreterik reflü için derecelendirme sistemi (16)

Grade 1	Reflü renal pelvise ulaşmaz; değişen derecelerde üreteral dilatasyon
Grade 2	Reflü renal pelvise ulaşır; toplayıcı sistemde dilatasyon yok; normal forniksler
Grade 3	Kıvrılmayla veya kıvrılma olmadan, üreterde hafif ila orta dilatasyon; toplayıcı sistemde orta dilatasyon; normal ya da asgari ölçüde deforme olmuş forniksler
Grade 4	Kıvrılmayla veya kıvrılma olmadan, üreterde orta dilatasyon; toplayıcı sistemde orta dilatasyon; forniksler küntleşmiş, ama papilla çukurlukları hala görülebiliyor
Grade 5	Üreterde çok belirgin dilatasyon ve kıvrılma; toplayıcı sistemde orta dilatasyon; papilla çukurlukları artık görülemiyor; intraparakimal reflü

**Şekil 1:** Uluslararası VUR Derecelendirilmesi

oluşu) prognostik faktörlerdir. Ayrıca spontan rezolüsyon için gözlemsel tedavilerde her zaman için renal skar gelişme riski de akılda tutulmalıdır.

Günümüzde miksiyon (işeme) sistoüretrografisi (MSÜG) tanıda mesane ve üretranın anatomik özelliklerini ortaya koymasıyla da altın standart tetkik olma vasfını korumaktadır. MSÜG ile hastalığın derecelenmesi ve uygun tedavinin ön görülmesi de söz konusudur. Dimerkaptosüksinik asit (DMSA), kortikal dokuyu gözlemlemek, böbrek parankimasını değerlendirmek ve böbrek skarlarının varlığını belgelemek için en iyi nükleer ajandır. Akut bir İYİ sırasında normal DMSA gösteren çocukların böbrek hasarı riski düşüktür. Takipte normal DMSA ve düşük dere-

celi VUR gösteren çocuklarda VUR daha sık olarak kendiliğinden iyileşir (17).

TEDAVİ

Erken tanı ve dikkatli gözlem, tedavinin temel taşlarıdır. Tedavinin nihai hedefi, normal böbrek gelişimine olanak sağlamak ve kalıcı renal parankim hasarını ve bunun geç ortaya çıkan komplikasyonlarını (yukarıda anlatılan reflü nöropatisini) önlemektir. VUR'un bütün klinik görünümleri için geçerli tek bir tedavi stratejisi yoktur.

Tedavi seçenekleri, antibiyotik profilaksisini de kapsayan koruyucu (tıbbi) tedaviden ve tek başına ya da kombine olarak uygulanan girişimsel yakla-

şimlardan (endoskopik subüreteral enjeksiyon, laparoskopik ya da açık cerrahi teknik) oluşur.

Tedavi konusunda yapılan bireysel seçim, böbrek skarlarının varlığını, klinik gidişi, reflü derecesini, ipsilateral böbrek işlevini, bilateraliteyi, mesane kapasitesini ve işlevini, idrar yolunun ilişkili anomalilerini, yaşı, uyumu ve ebeveynlerin tercihini temel alır.

Antibiyotik profilaksisine rağmen yinelenen ateşli infeksiyonlarda (arada oluşan infeksiyonlarda), tıbbi non-kompliyansta, yeni skarlarda ve ilişkili malformasyonların (duplike sistemler, Hutch divertikülü, ektopik ureter...) varlığında, cerrahi düzeltme yapılması gereklidir.

Sekonder VUR'da tedavinin hedefi, altta yatan durumun giderilmesidir. Altta yatan durumun başarıyla tedavi edilmesinden sonra da VUR devam ediyorsa, uygulanacak daha ileri tedavi bireysel klinik tabloya bağlıdır.

Konservatif (koruyucu) yaklaşım

Çoğunlukla düşük dereceli reflü bulunan genç hastalarda VUR'un zamanla kendi kendine iyileşebildiğine ilişkin gözlemler (I-II ve III-IV arası VUR derecelerinde, sırasıyla, %81 ve %48) konservatif yaklaşımı gündeme getirmiştir. (18,19). Konservatif tedavinin hedefi, febril İYİ'nin önlenmesidir.

Hastanın ve ebeveynlerin eğitilmesi ve tutarlılıkla takip edilmesi, yüksek sıvı alımı, mesane düzenli ve tam olarak boşaltılması (gerekirse, iki defa idrar yapma) ve düşük dozlu antibiyotik profilaksisi, konservatif başa çıkmanın kilit yönleridir. Düşük dereceli VUR bulunan erkek çocuklarda, sünnat tavsiye edilebilir.

Bütün febril tekrarlayan infeksiyon olgularında ve artık VUR'un kendi kendine geçmesinin beklenemeyeceği bir yaşa kadar VUR durumu devam eden kızlarda, konservatif tedavi bir yana bırakılarak cerrahi girişimde bulunulmalıdır. Beş yaş ve üzeri erkek çocuklarda, antibiyotik profilaksisi durdurulabilir ve reflünün cerrahi olarak düzeltilmesini gerektiren endikasyonlar seyrektrir.

Girişimsel tedavi

Açık cerrahi

Reflünün cerrahi olarak düzeltilmesi için çeşitli intravezikal ve ekstrevezikal teknikler ta-

nımlanmıştır. Farklı yöntemlerin kendilerine özgü avantajları ve komplikasyonları olmasına karşın, hepsi de aynı temel ilkeyi paylaşır: Üreterin mukoza altına gömülmesi yoluyla üreterin intramural kısmının uzatılması. Bütün tekniklerin güvenli, komplikasyon oranlarının düşük ve başarı oranlarının mükemmel (%92-98) olduğu gösterilmiştir. Günümüzde en popüler prosedürler, Lich-Gregoir, Politano-Leadbette, Cohen ve Psoas-Hitch ureteroneostostomileridir (20-22).

Erken bebeklikte yapılacak cerrahi girişimin mesane işlevinde ağır hasara neden olma riski yüksektir. Eğer bir ekstrevezikal prosedür planlanıyorsa, mesane mukozasını ve konumunu, ureter deliklerinin konfigürasyonunu değerlendirmek için ameliyat öncesinde sistoskopi yapılmalıdır. Bilateral reflüde, intravezikal antireflü prosedürleri düşünülebilir, çünkü bilateral ekstrevezikal reflü onarımı, ameliyat sonrası geçici idrar tutulması (retansiyon) riskinin artmasına yol açar (22).

Laparoskopik reflü düzeltimi

Az sayıdaki çocukta, VUR laparoskopik olarak düzeltilmektedir. Başarı oranları açık cerrahidekine benzemesine karşın, laparoskopik reflü düzeltimi anlamlı olarak daha uzun zaman alır ve hiçbir belirgin avantaja sahip değildir (23). Bugün için, laparoskopik yaklaşım rutin bir prosedür olarak tavsiye edilemez (24).

Endoskopik tedavi

Tedavide son yıllarda konservatif yaklaşımlar giderek ağırlık kazanmaktadır. Buna rağmen antireflü cerrahi önemini korumaktadır. Bu durumda da açık cerrahiye alternatif olarak daha az girişimsel yöntem olarak endoskopik yöntemler gündeme gelmiştir. Burada yöntem reflülü üreterin submukozal bölgesine uygun bir madde transüretal olarak enjekte edilmekte ve üreterin kapanması temin edilerek reflü engellenmeye çalışılmaktadır. Yöntemin minimal invaziv özellik taşıması hatta hastane yatışı dahi gerektirmemesi popüleritesini arttırmıştır. Puri tarafından tanıtılan ve özellikle Avrupa'da yaygın olarak kullanılan bu yöntemin son yıllarda medikal tedaviye bir alternatif olabileceğinin gündeme gelmesiyle önemi daha da artmaktadır (25,26). Dolayısıyla

özellikle uzun dönem antibiyotik tedavisinin gerekli olabildiği, gerek aile gerekse de çocuk için önemli bir stres faktörü kaynağı olabilen ve hasta – aile uyumunun da zor olduğu medikal tedavi yaklaşımına alternatif olarak düşük morbiditesi nedeniyle endoskopik enjeksiyon tedavisinin gündeme taşınması bu tedavi yaklaşımının gelecekte çok daha yaygın olarak kullanılmasına yol açacaktır. Ayrıca açık cerrahinin invaziv ve daha yüksek morbiditesi sebebi ile endoskopik tedavi yüksek gradeli reflüde de alternatif olarak uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

VUR'un endoskopik tedavisi, bir yandan altta yatan anatomik defektin tedavi edilmesine olanak sağlama, diğer yandan da açık cerrahiyle ilişkili morbiditeden kaçınma avantajını sunmaktadır (27). Biyolojik olarak parçalanabilir maddelerin kullanıma sunulmasıyla, doku genişletici maddelerin (hacim arttıran [bulking] ajanların) endoskopiyle subüreteral enjeksiyonu, çocuklardaki VUR'un tedavisinde uzun dönem antibiyotik profilaksisinin ve cerrahi girişimin bir alternatifi haline gelmiştir (28). Yakın tarihte 8101 böbrek ünitesinin katılımıyla 5527 hasta üstünde yapılan bir meta-analizde (29), bir tedavi seansından sonra reflünün iyileşme oranı (üreteğe göre), grade I ve grade II reflü için %78.5, grade III için %72, grade IV için %63 ve grade V için %51 olarak saptanmıştır. Eğer ilk enjeksiyon başarısız olduysa, ikinci tedavinin başarı oranı %68 ve üçüncü tedavinin başarı oranı %34 olarak saptanmıştır. Bir ya da daha fazla enjeksiyonla toplam başarı oranı %85'tir. Başarı oranı, tekli sistemlere (%73) kıyasla duplike sistemlerde (%50) ve normal mesaneye (%74) kıyasla nöropatik mesanede (%62) anlamlı olarak daha düşüktür. VUR'da kullanılan enjeksiyon materyalleri:

- Teflon (Polytetrafluoroethylene)
- Macropastique (Polydimethylsiloxane)
- Contigen (Cross-linked bovine kollogen)
- Deflux (Dextranomer / Hyaluronic acid copolymer)
- PVA (Polyvinyl alcohol)
- Enjektabl bioglass (bioglass particles in Sodium Hyaluronate)
- Durasphere (Pyrolytic carbon beads suspended in Beta Glucan)
- Chondrocyte-Alginate gel suspension'dır.

Uygulama öncesi profilaktik antibiyotik verilerek dorsal litotomi pozisyonunda rutin sistoskopi yapıldıktan sonra 19-20 gauge iğne ile üreteral orifisin 4-6 mm distalinden saat 6 yönünde subüreterik alana girilir. Dolgu malzemesi orifisi neredeyse kapatacak kadar enjekte edilir (Yarımay görünümü izlenene kadar enjeksiyona devam edilir). Kullanılan materyale bağlı olarak 30sn-3dk arasında iğne yerinde bırakılır ve dolgu maddesinin dışarı kaçması önlenir.

Subüreterik enjeksiyonda ilk kullanılan enjeksiyon materyali polytetrafluoroethylene (teflon)'dir. Başarı oranları reflünün derecesi ve işlemin tekrarına bağlı olarak %66-96 arasında tanımlanmıştır (30). Tekniğin çocuklarda uygulanmasını sınırlayan en önemli dezavantajı materyalin migrasyon göstermesidir (akciğer, beyin, lenf noduna). Bu sebeple bu materyalin kullanımı terk edilmiştir. Diğer bir enjeksiyon materyali olan kollajen enjeksiyonun akut fazında fibroblastları uyarak dolgunun büyümesini sağlar. En önemli dezavantajı hacminin zamanla azalmasıdır (degradasyon). Ayrıca pirion içermesi ihtimali sebebiyle de kollajenin kullanımı, FDA tarafından onaylanmamıştır. Hidrojel içine süspanse edilmiş silikon mikropartikülleri içeren polidimetilsiloksan (Macropastique), VUR endoskopik tedavisinde denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (31). Dekstranomer hyaluronat (Deflux) ilk olarak 1995'te Stenberg ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Dekstranomer mikrokürelerinin mesaneye enjeksiyonu ile fibroblast ve kollajen birikiminin uyarılması ile etkinlik gösteren bu materyal VUR tedavisinde FDA onayı olan tek ajandır. Birçok merkezde VUR tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan bu materyalin erken dönem sonuçları tatmin edici bulunmuştur (G3 reflü %88, G4 %62). 692 çocuk ve 1101 üreter ünitesi ile yapılan bir çalışmada başarı oranları 1.enjeksiyon için %86, 2.enjeksiyon için %11 ve 3.enjeksiyon için %1.7 olarak belirtilmiştir (32). Grade 2-4 VUR'lu 61 hastayı içeren dekstranomer hyaluronat (n=40) ve antibiyotik profilaksisinin (n=21) karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 1 yıllık takip sonunda reflü rezolüsyonunda (\leq grade 1) başarı oranları enjeksiyon grubunda %69, profilaksi grubunda %38 olarak bulunmuştur (p=0.02) (33).

Reflü derecesine göre başarı yüzdeleri ise grade I %90, grade II %82, grade III %73 ve grade IV %65 olarak bildirilmiştir (34). 72 hasta, 114 üretere (G2:57, G3:52, G4:5 üreter) Macroplastique (n=58) ve Deflux (n=56) enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada ise 3 ay sonra reflüde düzelleme Macroplastique grubunda %86.2 (50), Deflux %71.4 (40) olarak saptanmıştır. 1 yıl sonra ise bu oranların sırasıyla %80.9 ve %67.6 olduğu izlenmiştir (35). Alginatlı kondrositler biyolojik olarak çözülebilir bir polimer olan alginat üzerine kondrositler ekilerek oluşturulmuş bir in vivo kıkırdak şeklinde (alginat + 40milyon/cc kondrosit) enjektabl dolgu maddesi olarak kullanılmıştır. 29 çocukta 46 grade 2-4 reflülü üretere uygulandığı bir çalışmada başarı oranları 1. enjeksiyon için %57, 2. enjeksiyon için %83 olarak bildirilmiştir (36). Durasphere 80 mikron boyunda beta glukon kaplı pirolitik karbonlu zirkonyum oksit tanecikleri içeren lokal inflamasyon ve uzak organ migrasyonu minimal olan bir enjeksiyon materyalidir. VUR tedavisinde kullanımına dair literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada endoskopik tedavinin grade 5 reflüde de yüksek başarı oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Menezes ve Puri'nin 1984-2004 yılları arasında 21 yıllık deneyimlerini aktardığı bu çalışmada 132 hasta (81 E, 51 K), 166 grade 5 reflülü üreter ünitesine subüreterik enjeksiyon (1984-2000 arasında polytetrafluoroethylene, 2001-2004 arası dextranomer-hyaluronik asid) uygulanmış ve 88 (%53) üreterde reflünün tamamen kaybolduğunu, 26 (%15.7) üreterde de grade 1-2'ye (ek tedavi gerektirmeyen) gerilediği bildirilmiştir. 2. ve 3. enjeksiyonlarda VUR'un rezolüsyon oranları ise sırasıyla 36 (%21.7) ve 10 (%6)'dur. Sadece 6 (%3.6) üreterde endoskopik tedavi başarısız olmuş ve endoskopik tedaviye bağlı hiç bir komplikasyon saptanmamıştır (37).

Literatürde endoskopik tedavinin son derece düşük komplikasyon oranları bildirilmektedir. yapılan bir çalışmada 516 üretere, 3 farklı dolgu materyali (455 Macroplastique, 44 Dekstranomer hyaluronat, 17 Teflon) enjekte edilmiş, toplam 10 vakada komplikasyon geliştiği görülmüştür (38).

SONUÇ

Subüreterik enjeksiyon tedavisi erken dönemde sonuç vermesi, minimal invaziv etkinliği, ayaktan uygulanabilmesi, basit ve hızlı gerçekleştirilebilmesi, ilk enjeksiyon sonrası başarısız olan vakalarda kolay tekrarlanabilmesi, düşük komplikasyon ve yan etki oranları, düşük maliyetleri nedeniyle VUR tedavisinde önemli ve güncel bir seçenektir. VUR'da uzun süreli antibiyotik profilaksisi diğer bir alternatif tedavidir. Fakat bu tedavi seçiminin uzun süre ilaç kullanma zorunluluğu, bakteriyel direnç gelişme riski, çocuk ve aile için stres faktörü oluşturması ve ülkemiz koşullarında hasta-aile uyumu ve takip güçlüğü gibi problemleri aşıkardır. Ayrıca Shcawb ve arkadaşları grade 4-5 reflüde spontan rezolüsyon oranının yıllık sadece %5 ve grade 4 reflü için antibiyotik tedavi altında ortalama rezolüsyon zamanının 9.5 yıl gibi uzun bir süre olduğunu bildirmişlerdir. AUA Uluslararası Reflü Çalışması'nda ise 5 yıllık medikal tedavi sonrası bilateral G 4 VUR'lu hastalarda rezolüsyon oranının %10'dan daha az olduğu belirtilmiştir.

Yüksek grade VUR tedavisinde üreteral reimplantasyon altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber invaziv bir prosedürdür, uzun süre hospitalizasyon gerektirir, endoskopik tedaviye göre morbiditesi yüksektir ve veziköüreteral obstrüksiyon gibi komplikasyonlara sahiptir. Ayrıca G 5 VUR'da üreteral reimplantasyon sonrası %19.3 oranında VUR'un devam ettiği bilinmektedir. VUR tedavisinde ailenin tercihi de dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Endoskopik tedavi, açık cerrahi ve antibiyotik profilaksisi hakkında detaylı bilgi verilen hastaların anne-babalarının %80'i endoskopik tedaviyi tercih ettiği görülmüştür.

Görüldüğü üzere, endoskopik tedavi yüksek başarı oranları ile gerek düşük dereceli VUR'da antibiyotik profilaksisinin yerine 1. seçenek olarak, gerekse yüksek dereceli VUR'da alternatif bir tedavi olarak güvenle uygulanabilir minimal invaziv bir tedavi seçeneğidir.

Tablo 3: Primer VUR tedavisinde başarı oranları

Ekstravezikal üreteral reimplantasyon	%97.5
İntravezikal üreteral reimplantasyon	%92
Endoskopik tedavi	%90

KAYNAKLAR

- Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004;364:1720-1722.
- Atala A, Keating M. A. Vesicoureteral reflux and megau-reter. Chap 59 in Campbell's Urology (eds) Walsh, Retik, Vaughan, Wein. p: 2053, 8. ed., Saunders, 2002.
- Murawski IJ, Gupta IR. Vesicoureteric reflux and renal malformations: a developmental problem. *Clin Genet* 2006;69:105-117.
- Tanagho E.A. Vesicoureteral reflux. Chap. 13 in Smith's General Urology (eds) Tanagho, McAninch, p:221, 15. ed., Lange Med. Boks, 2000.
- Anderson NG, Wright S, Abbott GD, Wells JE, Mogridge N. Fetal renal pelvic dilatation - poor predictor of familial vesicoureteric reflux. *Pediyatr Nephrol* 2003;18:902-905.
- Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediyatr Nephrol* 2003;18:1224-1228.
- Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 2006;82: 31-35.
- Ardissino G, Avolio L, Dacco V, Testa S, Marra G, Vigano S, Loi S, Caione P, De Castro R, De Pascale S, Marras E, Riccipitoni G, Selvaggio G, Pedotti P, Claris-Appiani A, Ciofani A, Dello Strologo L, Lama G, Montini G, Verrina E; Italkid Project. Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the Italkid Project. *J Urol* 2004;172:305-310.
- Vallee JP, Vallee MP, Greenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999;53:812-815.
- Kunin C.M. Urinary tract infections in children. *Hosp. Prac.* 11: 91, 1976.
- Hollowell JG, Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002;168:2138-2141.
- Giel DW, Noe HN, Williams MA. Ultrasound screening of asymptomatic siblings of children with vesicoureteral reflux: a long-term followup study. *J Urol* 2005;174:1602-1604.
- Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Wolf SH, Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846-1851.
- Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1329-1333.
- Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD001532.
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediyatr Radiol* 1985;15:105-109.
- Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernandez MA, Flotats A, Carrio I. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:862-866.
- Arant BS Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992;148:1683-1687.
- Smellie JM, Jodal U, Lax H, Mobius TT, Hirche H, Olbing H; Writing Committee, International Reflux Study in Children (European Branch). Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: report of the International Reflux Study in Children. *J Pediyatr* 2001;139:656-663.
- Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin North Am* 2004;31:543-557.
- Heidenreich A, Ozgur E, Becker T, Haupt G. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol* 2004;22:96-106.
- Lipski BA, Mitchell ME, Burns MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol* 1998;159:1019-1021.
- Janetschek G, Radmayr C, Bartsch G. Laparoscopic ureteral anti-reflux plasty reimplantation. First clinical experience. *Ann Urol (Paris)* 1995;29:101-105.
- El-Ghoneimi A. Paediatric laparoscopic surgery. *Curr Opin Urol* 2003;13:329-335.
- Puri P. Endoscopic treatment of vesicourethral reflux. In Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (eds). *Pediatric Urology*. Philadelphia, WB Saunders Co., pp 411-420, 2001.
- 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):285-288, 2003.
- Chertin B, Puri P. Endoscopic management of vesicoureteral reflux: does it stand the test of time? *Eur Urol* 2002;42:598-606.
- Lightner DJ. Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol* 2002;12:333-338.
- Elder JS, Diaz M, Caldame AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006;175:716-722.
- Puri P, Ninan GK, Surana R. Subureteric Teflon injection (STING). Results of a European survey *Eur Urol.* 27(1):71-5;1995.
- Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology*;60(5):894-7;2002.
- Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*;176(4 Pt 2):1856-9;2006.
- Capozza N, Caione P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J Pediatr.* 140(2):230-4.;2002.

34. Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Jones RA, Grattan-Smith JD. A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. *J Urol.*;170(4 Pt 1):1330-4.2003.
35. Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology.* 2002 Nov;60(5):894-7; discussion 898.
36. Diamond DA, Caldamone AA. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes: preliminary results. *J Urol.* 162(3 Pt 2):1185-8.1999.
37. Menezes MN, Puri P. The role of endoscopic treatment in the management of grade v primary vesicoureteral reflux. *Eur Urol.* 2007 Nov;52(5):1505-9.
38. Serrano Durba A, Bonillo García MA, Moragues Estornell F, Domínguez Hinarejos C, Sanguesa C, Martínez Verduch M, García Ibarra F. Vesicoureteric reflux endoscopic treatment complications in childhood *Actas Urol Esp.* 2006 Feb;30(2):170-4.