

Vezikoüreteral Reflüde Tedavi ve İzlem Protokolü

Lale Sever

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Prof.Dr.

İdrarın mesaneden üreterlere geri akımı, vezikoüreteral reflü (VUR) olarak adlandırılır. VUR çocuklarda en sık rastlanılan ürolojik anomalidir ve pimer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelenir. Sekonder reflü, mesane içi basıncın nörojen nedenler veya obst-rüksiyona bağlı olarak artması sonucunda ortaya çıkar. Primer VUR ise, vezikoüreteral bileşkenin gelişimsel anomalisi ile ilişkili doğumsal bir patolojidir. Bu yazıda esas olarak primer VUR ele alınacaktır. Tedavi ilkelerinin anlaşılabilmesi için önce VUR tanısı, enfeksiyonla ilişkisi ve skar gelişimi incelenecektir.

Vezikoüreteral Reflü Riski ve Tanı

Çocuklarda primer VUR sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, %1-2 olarak kabul edilmektedir (1). VUR'u akla getirecek başlıca dört belirti vardır: 1) prenatal dönemde VUR düşündürcek ultrasonografik bir bulgu (üreter, pelvis veya ikisinin birden dilatasyonu; tek taraflı renal agenezi ya da multikistik displazi) saptanması; 2) ailede (anne-baba, kardeşler) VUR tanısı, 3) disfonksiyonel mesane bulguları, 4) üriner sistem enfeksiyonu. Bunlar içinde, hekimi en sık olarak VUR tanısına yönlendiren klinik işaret üriner sistem enfeksiyonu geçirilmesidir (2).

VUR tanısı için klasik görüntüleme yöntemi, üretra kateterizasyonu ile mesaneye standart kontrast madde verilerek uygulanan radyolojik direkt sistografidir [Voiding sistöretrografi (VCUG)]. Bu yöntemle saptanan VUR, uluslararası sınıflandırma kriterlerine göre, hafiften ağıra doğru birden başlayarak beş dereceye ayrılır (3). Klasik VCUG'nin yanısıra, radyasyon riskini azaltan ya da tamamen ortadan kaldıran nükleer veya ultrasonografik kontrast ajanları kullanılan direkt sistografi teknikleri de vardır.

Amerikan Pediatri Akademisi 2 ay-2 yaş arasında ilk defa ateşli üriner enfeksiyon geçiren tüm süt çocuklarında VCUG veya radyo-nüklid sistografi önermektedir (4). Halen çok sayıda merkezde, 5 yaşın altındaki kız çocuklar ile her yaş grubundaki erkek çocuklar, kültür üremesi ile kanıtlanmış ilk üriner enfeksiyondan sonra VUR açısından araştırılmaktadır (5).

Vezikoüreteral Reflü - Enfeksiyon - Skar İlişkisi

Üriner enfeksiyon nedeniyle incelenen çocukların yaklaşık 1/3 ünde VUR saptanmaktadır. VUR'lu hastaların 1/3 ünde de renal skar mevcuttur (6). Deneysel olarak, böbrek parenkimindeki akut enflamatuar cevabın kalıcı skara yol açtığı gösterilmiştir (7). Klinik çalışmalar da üriner enfeksiyon, VUR ve skar ilişkisine işaret etmektedir (8,9).

Renal skar gelişme riski, küçük çocuklarda (6 yaşından önce) ve özellikle de hayatın ilk yılında daha yüksektir (10,11). Üriner enfeksiyon geçiren çocuklardan VUR'lu olanlarda, VUR saptanmayanlara göre daha fazla skar ortaya çıkar. Skar prevalansı, VUR'un derecesi ile de ilişkilidir. Yüksek dereceli VUR'lu hastalarda skar sıklığı artar (12). Genel olarak, steril reflünün skar oluşumuna yol açmadığı düşünülmektedir.

VUR'un enfeksiyona zemin hazırlayarak renal skara yol açtığı kabul gören bir teoridir. Öte yandan, prenatal ultrasonografi incelemesi sonucunda şüphelenilerek VUR saptanan süt çocuklarının (çoğu defa erkekler) bir kısmında üriner enfeksiyon geçirilmeksizin, sintigrafi ile renal parenkimal lezyon saptandığı bildirilmektedir (13,14). Pek çok araştırmacı bu lezyonların VUR'a eşlik eden doğumsal displazi olduğunu kabul etmektedir. Tekrarlayan üriner enfeksiyonlardan sonra renal skar saptanan hastalardaki (çoğu defa kızlar) lezyonlar ise edinselidir. Son yıllarda bu bulgulara dayanarak, VUR'un tek bir hastalık olmadığı ve hiç değilse iki ayrı klinik tipinin tanımlanabileceği düşünülmektedir: Daha çok erkeklerde rastlanılan, antenatal tanılı, yüksek dereceli ve renal parenkimal displazinin eşlik ettiği VUR ve daha çok kızlarda rastlanılan, genellikle düşük-orta dereceli ve üriner enfeksiyonlarla seyreden VUR.

Renal Skarın Sonuçları

VUR ile ilişkili renal skar çocuklarda ve genç erişkinlerde önemli hipertansiyon nedenlerinden biridir. Skar ne kadar yaygın (özellikle bilateral skar) ve hastaların izlem süresi ne kadar uzunsa, hipertansiyon sıklığı da o kadar artar (5). Skarlı hastalarda, çocukluk yaşlarında, tanı sırasında yaklaşık %10 olan hipertansiyon prevalansı otuzlu yaşlarda %40'a yükselmektedir (15).

İki taraflı, geniş alanları kaplayan renal skar kronik böbrek yetersizliği ile sonuçlanabilir. Renal replasman tedavisine başlamış hastaların %5-10'unda, son dönem böbrek yetersizliğinin nedeni reflü nefropatisidir (5). Bu oran çocuk hastalarda daha da yüksektir. Şirin ve arkadaşları (16), primer böbrek hastalıklarına bağlı kronik böbrek yetersizliği sürecindeki Türk çocuklarında etyolojide %32 oranı ile VUR'un (primer+sekonder VUR) ilk sırada yer aldığını bildirmişlerdir.

Reflü nefropatisi sonucunda glomerülosklerozun ortaya çıkışında çeşitli mekanizmalar rol oynar. İmmunolojik hasar, proteinüri, hipertansiyon ve glomerül içi hemodinamik değişiklikler olayın ilerlemesine neden olan başlıca faktörlerdir (5).

Tedavi ve İzlem

VUR, ilk defa yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmış doğumsal bir anomalidir. Başlangıçta tedavinin esas odağı üreterovezikal bileşke olmuştur. 1965 yılından bu yana 2000'den fazla makalede VUR'un cerrahi olarak düzeltilmesi ele alınmış, değişik teknikler tarif edilmiş ve iyi ellerde reflünün %98'e varan bir başarı oranı ile düzeltilebileceği gösterilmiştir (17). 1980' den önce, steril idrarı hedefleyen konservatif tedavi fazla rağbet görmemiştir. İlk defa Smellie ve arkadaşları (18), yüksek dereceli VUR' lu hastaları da medikal yön-

temlerle izlemeye başlamışlar ve renal hasarın korunması açısından uzun dönemdeki sonuçlarının en az cerrahi tedavi kadar iyi olduğunu ifade etmişlerdir.

Eski yıllardan beri VUR sıklığının yaşla azaldığı ve reflünün kendiliğinden (veya antibiyotik tedavisi ve profilaksisi altında) ortadan kalkabileceği bilinmektedir (19). Hafif ve orta dereceli reflünün (I-III dereceler), hastaların %80'inde, ilk tanıdan sonraki 5 yıl içinde kaybolduğu gösterilmiştir (20). Ağır VUR'un (III ve IV. dereceler), 10 yıl sonunda olguların yarısında tamamen ortadan kalktığı, %25'inde de derecesinin azaldığı, ancak %25'inde tanı sırasındaki şiddette sürdüğü bildirilmiştir (21). Genellikle, ağır dereceli, iki taraflı VUR'lu, başlangıçta renal parenkimal lezyonu olan hastalarda ve kızlarda medikal tedavi ile reflü iyileşmesinin daha düşük oranlarda gerçekleştiği kabul edilmektedir.

Günümüzde, izlem ve tedavideki asıl amaç, VUR'un ortadan kaldırılmasından ziyade üriner enfeksiyon ve renal skarın önlenmesi-ne odaklanmıştır. Ancak, henüz yaygın olarak kabul görebilecek, kanıta dayalı bir izlem ve tedavi şeması geliştirilememiştir. Bu da muhtemelen hastalığın "heterojen" yapısından kaynaklanmaktadır. Wheeler ve arkadaşlarının (22), sekiz randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizinde, VUR'lu çocuklara tanı konulup, cerrahi ve/veya medikal yöntemlerle tedavi edilmelerinin klinik olarak anlamlı bir yarar sağlayıp sağlamadığı belirlenememiştir. Bu araştırmada, uzun süre sadece antibiyotik kullanımı ile izlenen hastalarda, antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi uygulanmış olanlar arasında, yeni ve ilerleyici renal hasar oluşumu, böbrek büyümesi, hipertansiyon sıklığı ve glomerül filtrasyon miktarları açısından fark bulunmamıştır. İki grup arasında, genel üriner enfeksiyon sıklığı da farklı değildir. Ancak, opere edilen çocuklarda, ateşli üriner enfeksiyonların daha az saptandığı hesaplanmıştır.

Medikal tedavi

Antibiyotik profilaksisi: Her ne kadar büyük hasta serilerini içeren, randomize, kontrollü çalışmalarla kesin olarak kanıtlanmamış da olsa, çocuklarda düşük doz, uzun süreli antibiyotik kullanımının üriner enfeksiyonu önlediği düşünülmektedir (23). VUR'lu çocuklarda, antibiyotik profilaksisinin etkisinin hiç bir tedavi uygulamamakla karşılaştırıldığı tek bir randomize çalışma mevcuttur (24). Küçük bir hasta serisini kapsayan bu çalışmada iki grup arasında üriner enfeksiyon riski ve renal parankimal hasar açısından fark bulunmamıştır. Ancak, günümüzde, tüm dünyada kabul gören genel kanı, VUR'lu çocuklarda antibiyotik profilaksisi yapılması yönündedir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan antibiyotikler, trimetoprim+sulfametaksazol (2 mg/kg/gün/tek dozda) ve nitrofurantoin (1-2 mg/kg/gün/tek dozda)'dir. Süt çocuklarında amoksisilin ve sefaklor da önerilebilir (25). Son yıllarda, üriner enfeksiyon tedavisinde kullanılan sefiksim'in, profilaksi amacıyla da uygulanabileceği bildirilmektedir (26).

Antibiyotik tedavisinin süresi hakkında kesin bir şema yoktur. Ancak, VUR hangi dereceden olursa olsun hayatın ilk bir yılı içinde profilaksi mutlaka önerilmektedir (17). Daha sonraki yıllar içinde hastanın yaşı, VUR derecesi, üriner enfeksiyon sıklığı ve hasta ile ailenin tedaviye uyumu dikkate alınarak profilaksinin devamı veya kesilmesi düşünülebilir. Uluslararası çalışma grubunun ağır VUR' da 10 yıllık sonuçları ele alan makalesinde, 8 yaşından sonra profilaksinin kesildiği ifade edilmiştir (21).

Diğer medikal tedavi: VUR'lu çocuklarda işeme disfonksiyonu sık rastlanılan bir durumdur ve disfonksiyonun tipi (mesane instabilitesi, tembel mesane vb.) saptanarak tedavi edilmelidir (5). Tüm VUR'lu hastalara bol sıvı almaları ve sık aralıklarla (2-3 saatte bir) mesanelerini boşaltmaları tavsiye edilmelidir. Üriner enfeksiyon riskinin azaltılması için kabızlığın önlenmesi ve perine temizliğinin önemi de unutulmamalıdır.

Medikal tedavi süresince izlem: Yakınmasız hastalarda yılda dört defa, ayrıca, üriner semptomlar ortaya çıktığında ve açıklanamayan ateş varlığında hemen kültür için idrar örneği alınmalıdır (5). Renal skarları ortaya çıkarmak amacıyla, ilk tanı konulduğunda ve daha sonra izlem sırasında geçirilen üriner enfeksiyonları takiben dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi yapılmalıdır. Klinik bir komplikasyon yaşanmadığı sürece VCUG tetkikinin 2-3 yıl aralarla tekrarlanması uygundur (17).

Cerrahi tedavi

Antireflü cerrahinin hangi durumlarda uygulanacağı konusu çok tartışmalıdır. Genellikle kabul gören yaklaşım, 1-2 yaşından sonra süren V. derecede VUR ile 3 yaşından büyük çocuklarda 2 yıllık medikal tedavi altında iyileşmeyen IV. derecede VUR için cerrahi tedavi uygulanmasıdır (5).

Pek çok yazar, VUR saptanan erkek bebek ve çocuklarda üriner enfeksiyondan korunmak amacıyla sünnet yapılmasını tavsiye etmektedir.

Düşük dereceli de olsa, büyük çocuklarda devam eden VUR'un cerrahi olarak düzeltilmesini önerenler vardır (17). Bu yaklaşımın kız çocuklarında gebelik sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonları önleyeceğini ileri sürülmektedir. Öte yandan, çocukluklarında konservatif yöntemlerle tedavi edilmiş, reflüsü süren erişkin hanımlarda doğurganlık döneminde böbrek hasarının ilerlemediği bildirilmiştir (18).

Bir başka yaklaşım da VUR'u devam eden büyük çocuklarda antibiyotik profilaksisi kesildikten sonra, pyelonefrit atağı ortaya çıkması halinde cerrahi düzeltme planlanmasıdır.

Günümüzde, özellikle Avrupa ülkelerinde, reflünün, açık cerrahi operasyon yerine endoskopik teknikle madde enjeksiyonu yapılarak düzeltilmesi eğilimi yaygındır. Bu teknikle, ilk enjeksiyon sonrası %75 başarı bildirilmektedir (27).

Kaynaklar

1. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet 2004; 364:1720-2.
2. Nakai H, Kazikaki H, Konda R, et al. Clinical characteristics of primary vesicoureteric reflux in infants. J Urol 2003; 169:309-12.
3. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteric reflux. Pediatrics 1981; 67:392-400.
4. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young child. Pediatrics 1999; 103:843-52.
5. Rushton HG. Vesicoureteric reflux and scarring. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) Pediatric Nephrology 5th ed, Lippincott, Williams & Wilkins 2004: 1027-47.
6. Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? Urol Clin N Am 2004; 31:535-41.
7. Roberts JA. mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis. Curr Top Pathol 1995; 88:265-87.
8. Smellie JM, Normand ICS. Bacteriuria, reflux and renal scarring. Arch Dis Child 1975; 50:581.
9. Filly R, Friedland GW, Govan DE, et al. Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. radiology 1974; 113: 45.

10. Smellie JM. Commentary:management of children with severe vesicoureteric reflux. *J Urol* 1992; 148: 1676-8.
11. Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, Naseer S, Steinhardt GF. cessation of prophylactic antibiotics for managng persistent vesicoureteric reflux. *J Urol* 2001; 166:1465-9.
12. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348:195-202.
13. Gordon AC, Thomas DFM, Arthur RJ, et al. Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1990; 65:407.
14. Anderson PAM, Rickwood AMK. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991; 67: 267.
15. Zhang Y, Bailey RR. A long-term follow-up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108:142-4.
16. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephro* 1996; 9: 549-2.
17. Arant BS. Vesicoureteric reflux and evidence-based management. *J Pediatr* 2001; 139:620-1.
18. Smellie JM, Prescod NP, ShawPj, Risdon RA, BryantTN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:727-36.
19. Baker R, Maxfed W, Maglath J, et al. Relation of age,sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966; 95: 27.
20. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteric reflux. *J Urol* 1987; 138: 941-6.
21. Smellie JM, Jodal U, Lax H, Tamminen-Möbius T, Hirche H, Olbing H. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139:656-63.
22. Wheeler D, Vimalachandra D. Hodson EM, Roy LP, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88:688-94.
23. Williams G, Lee A, Craig J. Antibitics for prevention of urinary tract infection in childre: a systematic review of randomised controlled trials. *J Pediatr* 2001; 138:868-74.
24. Reddy PP, Evans MT, Hughes PA, et al. Antimicrobial prophylaxis in children with vesico-ureteral reflux: a randomised prospective study of continuous therapy vs intermittent therapy vs surveillance. *Proceedings of AAP. Pediatrics Supplement*, 1997.
25. Greenfield SP. Management of vesicoureteric reflux in children. *Curr Urol Rep* 2001; 2: 113-21.
26. Stranieri G, Zampogna S, Ielapi V, et al. Cefixime for the prophlaxis of urinary tract infections in children with malformative uropathies: an upon study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; 7:57-64.
27. Puri P, Ninan GK, Suranda R. Subureteric Teflon injection (STING). Results of a European survey. *Eur Urol* 1995; 27:71-5.