

Veziko Üreteral Reflü ve Tedavisi

Necla Buyan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Prof.Dr.

İdrarın mesaneden üreter ve pelvise retrograd olarak akışına vezikoüreteral reflü (VUR) denir. Normal şartlarda üreterin mesanenin detrussor kasına oblik olarak girişi mesane mukozası ile üreter arasında submukozal bir tünel oluşturarak bir valv sistemi görevini yapar. Bu tünelin kısalığı veya olmayışı VUR 'un ortaya çıkmasına neden olur. Uluslararası kriterlere göre idrarın mesaneden üreter ve böbreğe ulaşması ve üreterlerin ve böbrek pelvi-kalisyel yapılarındaki bozukluklara göre I-VI arası sınıflandırılır (Şekil: 1). VUR bakterilerin mesaneden üst üriner sisteme taşınmasını sağlayarak piyelonefrite (PN) yol açabilir. PN sırasında oluşan inflamasyon bir veya her iki böbrekte zedelenme ve skar oluşmasına neden olarak reflü nefropatisi (RN) olarak isimlendirilir. Renal skarın ilerlemesi Renin-Anjiyotensin-Al-dosteron mekanizmasını harekete geçirerek hipertansiyon (HT), böbrek yetersizliği, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), büyüme geriliği ve kız çocuklarda ileride gebelik sırasında problemlere neden olur (1). Bu nedenlerle VUR tüm çocuk hekimleri tarafından iyi bilinmesi gereken bir konudur.

VUR NEDENLERİ 1

PRİMER

1. Üreterovesikal bileşkenin (ÜVJ) konjenital anomalisi
2. Üreterovesikal birleşkenin diğer malformasyonları
Üreteral duplikasyon
Üreteresel +duplikasyon
Üreteral ektopi
Paraüreteral divertikül

SEKONDER

A) İNFRAVEZİKAL OBSTRÜKSİYON

- 1- Anatomik: Posterior Üretral Valv, üreteresel, meatal stenoz
- 2- Fonksiyonel: İşeme disfonksiyonu, nörojenik mesane, nörojenik olmayan mesane disfonksiyonu

B) ÜRETER ANOMALİLERİ

- 1- Komplet Üreter Duplikasyonu
- 2- Ektopik Üreter Orifisi
- 3- Üreteresel

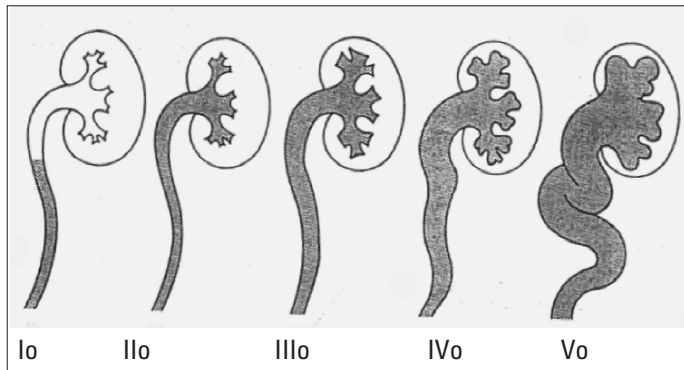
C) ENFLAMASYON

- 1- Ciddi bakterial sistit
- 2- Yabancı cisim üreteresel rezeksiyonu
- 3- Mesane taşları

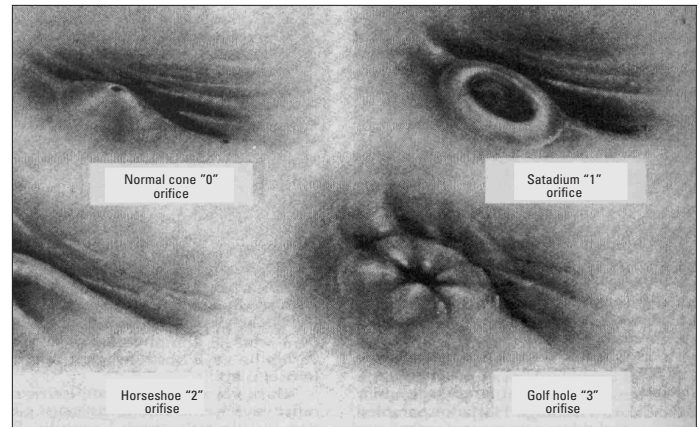
D) İATROJENİK NEDENLER

Cerrahi sonrası (ÜVJ operasyonları, üreteresel rezeksiyonu)

Primer reflü İşeme disfonksiyonları, ve yukarıda belirtilen üriner sistemin diğer anormallikleri araştırılırken çekilen voiding-sisto-ureterografı (VSUG) ile tanı alır. Antenatal hidronefrozu olan bebeklerde %9-11 oranında saptanmaktadır. Bu bebeklerin %80'i erkektir ve bu çocuklardaki VUR, kız çocuklarında İYE'nu takiben tanı alan VUR'lardan daha yüksek derecelidir. Mesane kapasitesinin büyümesi ve intravezikal tünelin uzaması ile primer reflülerin çoğu zaman içerisinde düzelebilmektedir. Bu konudaki yayınlar değişik sonuçlar bildirmektedir. I, II. Derece VUR'da %80 (yılıda %10-25), III. Derece'de >%50, IV. Derece'de %30 kadar rezolüsyon bildirilmiş olup V. Derece VUR'da çok nadirdir (2).



Şekil 1. Uluslararası VUR sınıflaması



Şekil 2. Normal ve anormal ureter orifisleri

VUR Epidemiyolojisi: Vesikoüreteral reflüya 2-3 yaşlarda en sık saptanır. Daha ileri yaşlarda (3-4yaş) ortaya çıkan reflüler işeme disfonksiyonun sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Olguların %80'i kız çocuklarda ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) nedeni araştırılırken tanı almaktadır. İYE olan çocuklarda VUR prevalansı %30-40 olarak bildirilmekte olup yaş ile azalmaktadır (3). VUR; İYE, APN ve renal skar patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmekle birlikte bu veriler kontrollü çalışmalar ile desteklenmemiştir. Ayrıca İYE olmayan sağlıklı popülasyonda VUR prevalansının % 1 (%0.4-4) olması VUR ile ilgili soru işaretlerini akla getirmektedir (4).

VUR hastalarının birinci derece akrabaları: VUR'nün otozomal dominant bir genetik geçişi olduğu düşünülmektedir. VUR saptanan hastaların kardeşlerinde %32-45 oranında VUR saptanabilmektedir. Bunun üçte ikisi I. ve II derece, %2'sine III. derecenin üzerinde, yarısında tek taraflıdır. VUR öyküsü olan kadınların çocuklarının %50' sinde VUR saptanır. VUR saptanan kardeşlerin %45'i 2 yaşından küçük, %10'u 6 yaşından büyüktür. Bir yaşın üzerindeki kardeşlerde III. derece ve üzeri VUR nadirdir. Eğer indeks vaka ve kardeşi kız ise , indeks vakada disfonksiyonel işeme semptomu yoksa, ikiz kardeş iseler kardeşte VUR olma riski artar. Bu konularda yapılan çalışmalar asemptomatik kardeşlerin tanınması ve tedavilerinin İYE'a sekonder gelişecek skar riskini azaltmadığını göstermektedir. Tarama amaçlı olarak sadece USG kullanılması böbrek büyüklüğü, renal skar, hidronefroz ve renal pelvis açısından fikir vererek riskli olguları saptamakta ancak normal USG bulguları VUR olasılığını ekarte ettirememektedir.

Yaş ile VUR insidansındaki düşme nedeni ile beş yaşın üzerindeki kardeşlerde VSUG ile taramanın gerekli olmadığı görüşü vardır.

En çok kabul gören son görüşlere göre anne-baba-kardeşlerinde reflü bulunan 5 yaşın altındaki veya İYE geçiren her yaşdaki çocuklar tarama amaçlı VCUG veya radionüklid sistogram yapılması önerilmektedir. Son zamanlarda voiding urosonografinin de bu amaçla kullanılabilmesi belirtilmektedir.

Daha büyük çocuklarda öncelikle USG, anormallik saptanırsa VCUG yapılmalıdır (1,4).

Reflü Nefropatisi: Reflü nefropatisi ciddi bir olay olmakla birlikte VUR ve İYE'dan daha nadirdir. Yakın zamana kadar RN ve tekrarlayan İYE varsa mutlaka ileriki yaşlarda HT, KBY ve gebelik problemleri gelişebileceği bilinmekte idi. Ancak artık İYE+VUR+primer skar olmasının İYE+VUR+ sekonder skar olmasından daha fazla risk taşıyan bir durum olduğu bilinmekte , bu iki grubun ayrımının yapılması gerektiği ve tanısalları BY riskinin yüksek olduğu ilk grubu tanımayaya yönelik olması gerektiği vurgulanmaktadır (4).

Primer RN: Yenidoğan döneminde fetal hidronefroz araştırılırken saptanan VUR olguları İYE geçirmemiş bile olsa renal hasar saptanabilmekte ve bu hasar genellikle yüksek dereceli olan VUR'a sekonder gelişmektedir. Bu bebekler genellikle erkek olup üreterin gelişmesindeki embriyonal hatalar ,anormal nefrogenesis, renal hipodisplazi-displazi, parankimal dokuda azlık sonucu total nefron sayısında azalma gibi bulgulardan sorumlu olan çeşitli genler yakın zamanlarda tanımlanmıştır (4).

Sekonder RN: Doğumdan sonra normal böbrekleri olan çocuklarda tekrarlayan ateşli İYE sonrası gelişir. Hastaların çoğu kız çocuklardır ve primer RN olgularından daha büyük yaşlardadır. Segmenter skarlar genellikle süt çocukluğundan sonra tanı alır. İdrar yolu enfeksiyonu geçirmek sekonder renal skar gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Genelde yüksek dereceli VUR renal skar için risk oluşturmakla birlikte VUR olmayan veya düşük dereceli olanlarda da RN gelişebilmektedir (4).

Vur Tedavisi

Tıbbi Tedavi: VUR'nun spontan rezolüsyon şansının bulunması nedeni ile özellikle küçük yaşlarda başlangıç tedavisi olarak antibiyotik profilaksisi tercih edilmektedir. Ancak tedaviye uyum azlığının antibiyotik profilaksisinde kullanılan ilaçlara direnç geliştirdiğini gösteren çalışmalar da vardır. İlk yazılan profilaksi reçetelerinin yaklaşık %50 'sinde sulfonamid bulunmakta ve bu ilaçlara %27 kadar direnç bildirilmektedir. Diğer bir grup olan aminopenicillin veya nitrofurantoin de %36 kadar hastada kullanılmış olup bu gruba karşı direnç de giderek artmaktadır (1). Profilaksi tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar; yenidoğanlar için Amoxicilline 10-15 mg/kg veya Cephalexine 15 mg/kg, daha büyük çocuklar için: Nitrofurantoin 1-2 mg/kg, Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX): 2 mg/kg önerilmektedir. İlacın mesanedeki konsantrasyonunu sağlamak amacıyla gece yatmadan önce tek doz olarak verilir. Birinci ve ikinci derece VUR için profilaksi konusu tartışmalıdır. Profilaksi sırasında İYE geçirmek rezolüsyonu etkilemez. Profilaksi VUR kaybolana kadar veya renal hasar riski azalana kadar devam etmelidir. İşeme disfonksiyonu veya konstipasyon, gaita tutma varsa bu sorunlar da mutlaka tedavi edilmeli, tedavi sırasında İYE düşündürebilecek belirtiler olursa mutlaka idrar kültürü yapılmalıdır. Her 12-18 ayda bir VSUG (kontrast veya radionüklid) çekilmeli ve üst üriner sistem görüntülenmesi periyodik olarak yapılmalıdır. Buna ek olarak çocuğun boy , kilo ve kan basıncı kontrolleri ile birlikte tüm olarak incelenmesi genelde yılda bir yapılmalıdır. Mesane fonksiyonları normal ise persistan düşük dereceli VUR'larda profilaksinin kesilmesi özellikle erkek çocuklar için önerilmekle birlikte bu konu ile ilgili uzun süreli , erişkin dönemi de kapsayan ve de kız çocuklarda ilerideki gebelik dönemini inceleyen çalışmalar yoktur. Radyolojik incelemelerin yan etkilerinden korunmak için son zamanlarda bazı yeni izlem protokolları yayınlanmıştır. Bu yayınlarda VUR'un yaş büyüdükçe daha yavaş rezolüsyonu ve tekrarlanan görüntüleme yöntemlerinin morbidite ve maliyeti ile uzun süreli antibiyotik kullanmanın yan etkileri karşılaştırıldığı zaman elde edilen sonuçlara göre I. ve II. derece VUR'da ve 2 yaşın altında tek taraflı III. derece VUR'u olan çocuklarda görüntülemenin her 2 yılda bir yapılması, III. derece VUR'u olan daha büyük çocukların ve her yaşdaki IV. derece VUR' u olan çocukların 3 yılda bir izlemi önerilmektedir (3, 4).

Probiyotiklerin Tıbbi VUR Tedavisindeki Yeri: Çocuklarda doğal probiyotik olan anne sütünün İYE azaltıcı etkisi bilinmektedir. Prematürelere L. rhamnosus GG eklenmiş süt verilmesinin İYE azaltıcı etkisi de gösterilmiştir. Çocukluk çağında ürogenital probiyotiklerin uzun süreli antibiyotik kullanılmasıyla ilgili etkilerden hastaları koruyabileceği, bozulmuş olan mikrofloranın üropatojenlerle savaşabilmek için daha iyi bir hale getirebileceği ileri sürülmektedir. Yakın zamanda yayınlanan Lee SJ ve ark. 'nın (5) çalışmasında probiyotik profilaksisi persistan primer VUR olan çocuklarda antibiyotik profilaksisi kadar etkili bulunmuştur. Bu çalışmada bir yıllık antibiyotik profilaksisinden sonra sebat eden VUR'u olan 120 çocuk klinik izlemlerinin ikinci yılında randomize olarak probiyotik veya antibiyotik profilaksisi ile tedavi edilmiş. (Lactobacillus acidophilus 108 CFU/g 1 g b.i.d., n=60 ve trimethoprim/sulfamethoxazole 2/10 mg/kg , n=60). Tekrarlayan İYE insidansı probiyotik grubunda % 18.3 (11/60) olup antibiyotik grubundaki %21.6 (13/60)'den farklı bulunmamış (P=0.926). Etken mikroorganizmalar arasında iki grupta anlamlı fark saptanmamış (P=0.938). VUR derecesi, yaş, cinsiyet, fimozis, işeme disfonksiyonu ve renal skar ve de yeni skar gelişiminde de fark saptanmamış.

Primer VUR'u olan veya olmayan çocuklarda antibiyotik profilaksisi ve probiyotik kullanımının tekrarlayan İYE ataklarına etkisini araştıran daha geniş ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Reflü ve işeme disfonksiyonu varsa; Öncelikli tedavi işeme disfonksiyonu tedavidir.

Eğer tedaviye rağmen düzelmeme, kontrol edilemeyen enfeksiyon, yeni skar, reflü derecesinde artış ve tedaviye uyum problemleri varsa cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Tıbbi Tedavinin Sonuçları	
Başarılı	Başarısız
Enfeksiyonsuz dönem sağlanması	Yeni skarların oluşması
Yeni skar gelişmemesi	VUR'un düzelmemesi
VUR'un spontan rezölüsyonu	Hasta uyumsuzluğu
	İlaça bağlı allerjik reaksiyonlar
	Tedavinin çeşitli yan etkilerinin görülmesi

Alternatif Tedaviler

1) Açık cerrahi tedavi: (üreteral reimplantasyon / üreteroneosistostomi)

Üreterovesikal birleşimdeki yapısal bozukluğu düzelterek İntramural uzunluk/ üreter çapı 4/1, 5/1 yapacak şekilde değişik metodlar uygulanır (1,2).

En çok uygulanan cerrahi teknikler;

- İntravesikal; Politano-Leadbetter, Cohen transtrigonal, Glen-Anderson (en önemli komplikasyon U-V obstruksiyondur)
- Ekstravesikal olarak; Lich-Gregoir detrusorhaphy (Bu yöntemde morbidite daha iyidir ancak cerrahın deneyimine bağlıdır)
- Megaureter gibi üreteral dilatasyon varsa üreterin daraltılması

Cerrahi tedavi daha çok tıbbi ve endoskopik tedavinin başarısız olduğu veya endoskopik tedavinin teknik olarak uygulanamayacağı durumlarda, ,persistan veya IV ve V. Derece VUR olgularında ve VUR'un risklerini önlemek için uygulanır. Hastaneden yatış 1-2 gündür.

Cerrahi tedavinin başarısı

- Primer VUR'da Grade I-IV için %95-98
- Ekstravesikal cerrahide %100
- Grade V için %80
- Persistan VUR % 1-2
- Üreter obstruksiyonu varsa %1

• Sekonder VUR (nörojenik mesane,PUV) olgularında başarı primer VUR olgularına göre daha düşüktür.

Genel olarak başarı oranının yüksekliği nedeniyle klinik olarak piyelonefrit bulguları oluşmadıkça VSUG kontrolü istenmez (1).

2) Endoskopik Tedavi: Üreter orifisine sistoskop ile ulaşarak yapay bir valv oluşturacak şekilde vizköz bir jel enjeksiyonudur.İnvaziv değildir.Kısa süreli genel anestezi gerektirir.İyileşme dönemi yoktur.Hastaneden yatış gerektirmeyebilir .Yüksek dereceli VUR'larda başarı oranı %70-80'dir.İlk enjeksiyon başarısız olursa ikinci veya üçüncü yapılabilir. 1990'larda reflü ile ilgili tedavi protokollerinde yer almakta olan bu yöntem 2001 yılında FDA'nın dextranomer-hyaluronic acid copolymer [Dx/HA] 'a subüreteral enjeksiyon için onay vermesi ile yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.Bu madde biouyumludur ve yer değiştirmez. İmmunolojik olmayan bir enflamatuar yabancı cisim cevabı gelişir. Fibrosis oluşmaz. Bu nedenle enjeksiyon tedavisi ile VUR'u düzeltmek başarısız olursa açık cerrahi girişim yapmak mümkündür. Şartları uygun olan ünitelerde operasyon sırasında uygun teknikle uygun miktarda enjeksiyonundan sonra intraoperatif sistogram çekilerek eğer residual VUR saptanırsa ek enjeksiyon yapılır ve sistogram tekrarlanır. İşlem yaklaşık 30 dk sürer, hasta 1st kadar sonra gönderilebilir.Mesane basıncını önlemek için tuvalet eğitimi olan çocuklara 2st'de bir tuvalete gitmesi önerilir. Kontrol VSUG üç ay sonra yapılır. (İntraoperatif sistogram yapıldıysa ertelenebilir) VSUG çekilene kadar profilaktik antibiyotik verilir (3).

Hidrodistansiyon: Reflü olan üreterin hidrodistansiyonu ile enjekte edilecek madde intraüreteral olarak submukozal tünele orifis içine enjekte edilir. Bu teknik ile yüksek dereceli (IV, V) reflülülerde bile %90'a yakın başarı oranları elde edilmiştir (3, 6).

Elder JS ve ark. (7) 114 antibiyotik profilaksisi alan veya 38 Dx/HA ile endoskopik enjeksiyon uygulanan çocuğu geçirdikleri İYE açısından retrospektif olarak karşılaştırılmış. Profilaksi grubunda yıllık ortalama İYE 0.28, enjeksiyon grubunda 0.08 bulunmuş. Bu sonuca göre profilaksi grubunun %38,3 daha fazla İYE geçirdiği saptanmış. Bu sonuç Dx/HA enjeksiyonunun VUR hastalarında ilk basamak tedavi olarak seçilebileceği şeklinde yorumlanmış. Aileler üç tedavi seçeneği (profilaksi,enjeksiyon, açık cerrahi) konusunda bilgilendirildiği zaman %80 ailenin enjeksiyon tedavisini tercih ettiği bildirilmiştir.

Bütün bu bilgilerin ışığında; subüreterik enjeksiyon ,minimal invaziv bir tedavi olarak özellikle skar gelişim açısından en riskli dönem olan süt çocukluğu döneminde VUR tedavisinde hızlı, etkin ve güvenilir bir sonuç sağlayabilecek bir tedavi yöntemi olup, ilk tedavi seçeneği olarak hastalara sunulabilir (8,9).

Vur Prognozu

VUR'un uzun süreli etkileri derecesi ve renal skar varlığına ve RN gelişmesine bağlıdır.Renal skarı olan hastalar ileriki yaşlarda HT (%20) ve BY geliştirme riskini taşırlar. Özellikle ileri derecede ve bilateral skarı olanlarda ciddi HT oluşma riski yüksektir. Kuzey Amerika Pediatrik renal transplantasyon Çalışma Grubu (NAPRTC) kronik böbrek hastalarının (KBH) %8'inin etyolojisinin VUR olduğunu göstermiştir. Ancak bunların çoğunun konjenital malformasyonları olduğu için KBH nedeni birincil olarak İYE veya APN olmadığı da unutulmamalıdır.

Persistan VUR'u olan kız hastalar ileride gebelik döneminde ciddi PN riski altındadır. Cerrahi olarak üreteroneosistostomi geçiren ve renal skarı olan kadın hastaların gebelik komplikasyonları daha fazladır.Ancak BY gelişmedikçe bu komplikasyonlar çok ciddi değildir (1, 3, 4).

Vur Tedavisinde Son Görüşler

VUR , çocuklarda İYE 'nın en önemli nedenlerinden olup İYE'nin engellenmesi ve infantlarda böbreğin skar gelişimi açısından korunması için VUR'un etkin bir tedavi ile düzeltilmesi gerekmektedir. 1990'lardaki tedavi protokollerine endoskopik girişimler konulmamıştı. Endoskopik tedavide morbiditenin düşüklüğü ve başarının yüksekliğini gösteren çalışmaların artması ve 2001'de Dx/HA'nın FDA onayı almasından sonra yeni tedavi protokollerinin oluşturulmasına neden olmuştur.

En son önerilere göre VUR'un saptanma yaşı ve derecesine göre karar verilmektedir.

**1-10 yaş arası çocuklar başlangıçta antibiyotik profilaksisi ile izlenmektedir. Bu tedaviye uyum %50 civarındadır. Bir yılın üzerinde antibiyotik profilaksisi alanlarda spontan rezolüsyon %50, açık cerrahi sonrası düzelme oranı %98'dir. Düşük dereceli VUR'larda rezolüsyon 5 yılı bulabilmekte, yüksek dereceli olanlarda rezolüsyon şansı daha nadir olup bu bekleme sırasında hastanın profilaksi ile izlenmesi, özellikle süt çocuklarında belirli aralarla hasta-aile-hekim-radyoloji bölümü elemanları için istenmeyen ve zor olan VSUG çekilmesini gerektirmektedir. Uygulama sırasında "Midazolam" ile sedasyon VSUG'nin istenmeyen etkilerini bir miktar giderebilir. VUR hastalarının %50'den fazlası profilaksi başlanmasından sonraki ilk yıl içinde İYE geçirmektedir (3,10-12).

**Bir yıllık izlem sonunda rezolüsyon veya VUR derecesinde gerileme saptanmadıysa düşük dereceli VUR'larda endoskopik enjeksiyon tedavisi önerilmekte ve eğer birinci enjeksiyon başarılı olmazsa ikincisi önerilmekte bu da başarılı olmazsa açık cerrahi önerilmektedir.

**Yüksek dereceli VUR'u olan hastalar başlangıçta açık cerrahiye verilebilir.

Yukarıda belirtilen hasta izlem protokollerine karar vermek kolay mı?

Komplikasyonlar olmasa her hastayı ameliyata veririz!!!

Ancak maalesef hiçbir operasyon risksiz değildir.

Anti-reflü ameliyatları renal skar oluşumunu engelliyor mu???

Bireysel farklılıklar kararımızı etkileyebilir mi?

- Hangi çocuk için antibiyotik profilaksisi önem taşır?
- Hangi çocuğun renal hasar riski daha fazladır?
- Hangi çocuk anti-reflu ameliyatından fayda görür?
- Hangi çocuğun rezolüsyon şansı daha düşüktür?
- Hangi çocuğun cerrahi komplikasyon şansı daha fazladır?
- Hangi çocuğun antibiyotik kullanırken veya sistogram çekilirken komplikasyon riski fazladır?

Profiltik antibiyotik: VUR ileri derecede olup, fazla idrar stazı yapmadıkça İYE riski yoktur. Ancak; geçirilmiş İYE olanlar, kız çocuklar, kabızlık, işeme disfonksiyonu olanlar, immünolojik sorunlar nedeni ile enfeksiyona yatkın olan çocuklar için profilaksi önemlidir. Profiltik antibiyotikler iyi tolere edilmekle birlikte bu tedavi sonrası TMP+SMZ 'e dirençli E.Coli suşları ortaya çıkmıştır.Bu konuda kesin veriler elde edebilmek için VUR'u olan hastaların bir kısmına antibiyotik verilir bir kısmına verilmeyerek prospektif randomize çalışmalar yapmak gerekmektedir ancak etik kurallara uymadığı için yapılamamaktadır.

Her hastaya ayrı karar vermek gerekir: Örneğin: 3 yaşında III. Derece VUR'u olan bir hasta olsa; ameliyat mı, profilaksi mi önerilmeli?

6 yaşın altında özellikle ilk bir yıl skar riski yüksektir. Üç yaşın altında PN geçiren bir çocuğun GFR kaybı 3 yaş üzerine göre daha fazladır. Gelişmekte olan böbreğin enfeksiyona duyarlılığı fazla olduğundan küçük yaşlarda PN önlenmesi için daha agresif tedavilere karar vermek gerekir. Böyle bir hastada hasta uyumu, üst üriner sistemin durumu, ailenin isteği ve hekimin seçeneği ve kliniğin deneyimli olduğu yöntemler göz önüne alınarak tercih yapılmalıdır.

Yenidoğan döneminde prenatal tanı alan bilateral yüksek dereceli VUR'u olan erkek çocuğun rezolüsyon şansı daha ileri yaşlarda tanı alanlardan daha yüksektir.

Antenatal hidronefroz nedeni ile incelenirken veya kardeşinde VUR olduğu için incelenirken tanı alan yüksek dereceli VUR olgularında renal skar geliştirme riski enfeksiyon nedeni ile taranırken tanı alanlara göre düşüktür. Bu özelliklerde bir çocuk varsa ilk basamak olarak antibiyotik profilaksisi önerilmelidir. Erkek çocuk ise sünnet de önerilir.

Altı yaşında veya daha büyük, bilateral III. VUR varsa; rezolüsyon şansı %10, bir yaşın altında ise rezolüsyon şansı %60'dır. Yaş ilerledikçe UVJ 'daki büyümeye bağlı yapısal değişiklik ve işeme dinamiğinde maturasyona bağlı düzelme VUR'nun rezolüsyonunu sağlamaktadır.

Yaşın yanı sıra lineer büyüme de önemlidir. Büyüme eğrisinde üst yüzdeliklerde yer alan çocukların her derece VUR'unda spontan rezolüsyon şansı kısa boylu çocuklardan daha yüksektir (10).

VUR ve sünnet: Yapılan çalışmalarda özellikle 1 yaşın altında prepisyumda uropatojenik organizmaların kolonize olduğu, sünnetsiz çocuklarda erken infantil dönemde ağırlıklı olarak önemli bir üropatojen olan E.Coli 'nin periüretal kolonizasyonu olduğunu bildirilmiştir. Bir yaşın altında kolonizasyon daha fazla saptanmaktadır. Düşük doz antibiyotik profilaksisi prepisyumu etkilemediği düşünülmektedir.

Sünnetin İYE ve VUR ile ilişkisini kapsayan çalışmalardan elde edilen meta-analizlerde sünnetin üriner enfeksiyon riskini azalttığı gösterilirken normal çocuklarda üriner enfeksiyonları engellemek açısından sünnetin gerekliliğine ilişkin kanıt bulunamamıştır. Ancak tekrarlayan üriner enfeksiyon öyküsü veya yüksek dereceli (3 ve üzeri) VUR bulunan çocuklarda sünnet yararlıdır (10,13).

Cinsiyet: Yenidoğan dönemi haricinde kız çocuklarda İYE oranı erkeklerden daha yüksektir. (Kızlarda %8, erkeklerde %2) Yedi yaşına kadar bu çocuklar %10-30 İYE rekürrens şansına sahiptir. Kız çocuklarda İYE şansı daha fazla olduğu için VUR derecesinden bağımsız olarak skar riski yüksektir. Erkek çocuklarda düşük dereceli VUR'larda rezolüsyon kızlardan daha fazla saptanmıştır (14,16).

VUR derecesi: Derecesi arttıkça rezolüsyon azalır ve skar riski artar. VUR olup İYE olanların skar riski VUR olmayıp İYE olanlardan daha fazladır (16,17).

Tek taraflı veya iki taraflı olması: İki taraflı VUR'larda rezolüsyon şansı daha az, PN ve skar riski yüksektir.

Soliter böbrek ve VUR'u olanların tek tarafta normal böbreği olanlara göre BY ve diğer riskleri daha fazladır (16,17).

Ürodinami: VUR olan çocukların %40'ında işeme disfonksiyonu vardır. İşeme disfonksiyonlarında skar riski de yüksektir. Mesane çıkımında obstrüksiyon, PUV, nörojenik mesane gibi sorunlar varsa primer sorun giderilmeden rezölüsyon olmaz. Sekonder reflülerin ameliyatlarında komplikasyon daha fazladır (18).

Skar: VUR hastalarının üçte birinde skar saptanmıştır. Skarlı böbrek uzun dönem komplikasyonlarının daha fazla olmasına neden olur. Başlangıçta renal skarı olanlar başlangıçta skarsız olanlara göre daha fazla yeni skar geliştirme riskine sahiptir. Bilateral skarı olanlarda hipertansiyon riskini %11-20 olarak veren yayınlar vardır. Ayrıca bu hasta grupları proteinüri ve KBY geliştirme açısından da risk altındadır. Bu yüksek riskli grubu yeni PN ataklarından mutlak şekilde korumak gerekir (19).

İdrar yolu enfeksiyonu: Yukarıda bahsedildiği gibi geçirilmiş İYE öyküsü olanlar, kız çocuklar, kabızlık, işeme disfonksiyonu olanlar, immünolojik sorunları bulunanlar enfeksiyon açısından risk altındadır. Asemptomatik olarak tesadüfen saptanan VUR olguları, enfeksiyon sonucu araştırılırken tanı alanlara göre yeni İYE geçirmek açısından daha az risk altındadır. Özellikle yüksek dereceli VUR olgularında APN tanısının hemen konulması ve gecikmeden tedaviye başlanması gerekir (20).

Bu bilgiler ışığında yukarıdaki soruların yanıtını bulabilmek için;

Antibiyotik tedavisine uyumsuzluğun neden olacağı sonuçları ve diğer alternatif tedavilerin (Dx/HA injeksiyonu gibi) pediatrik VUR hastalarındaki rolünü belirleyebilmek için; çok merkezli, geniş, prospektif, placebo-antibiyotik-cerrahi yöntemleri karşılaştıran ve uzun süreli izlem içeren yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Elder JS. Vesicoureteral reflux. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds) Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia, PA: Saunders & Elsevier, 2007, pp.2228-34.
2. Huang FY, Tsai TC. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol.* 1995 ;9(6):715-7.
3. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am.* 2006 ;53(3):413-27.
4. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol.* 2007 ;22(7):937-47.
5. Lee SJ , Shim YH, Cho SJ , Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007 ;22(9):1315-20.
6. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Kim SC et al. *J Urol* 2004;171;2413-6.
7. Elder JS, Shah MB, Batiste LR, Eaddy M. Endoscopic injection versus antibiotic prophylaxis in the reduction of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux. *Curr Med Res Opin.* 2007;23 Suppl 4:S15-20.
8. Kobelt G, Canning DA, Hensle TW, Läckgren G. (2003) The cost-effectiveness of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesico-ureteral reflux. *J Urol* 169: 1480–1484.
9. 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.* 2003 ;92(3):285-8.
10. Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin North Am.* 2004 ;31(3):535-41.
11. 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. *Pediatr Nephrol.* 1998 ;12(9):727-36.
12. Hensle TW , Grogg AL, Eaddy M. Pediatric vesicoureteral reflux: treatment patterns and outcomes. *Nature Clinical Practice Urology* 2007; 4: 462-463.
13. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1992 ;148(5 Pt 2):1750-4.
14. Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, Naseer S, Steinhardt GF. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2001;166(4):1465-9.
15. Berg UB. Long-term followup of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol.* 1992 ;148(5 Pt 2):1715-20.
16. Schwab CW Jr, Wu HY, Selman H, et al. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol.* 2002 ;168(6):2594-9.
17. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children.: *J Urol.* 1997;157(5):1846-51.
18. Greenfield SP, Wan J. The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol.* 2000 Nov;10(6):607-10.
19. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology.* 2003;61(6):1238-42.
20. Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 ;88 (431):87-9.