



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**2010-2021 YILLARI ARASINDA ONDOKUZ MAYIS
ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK NEFROLOJİ BÖLÜMÜNE
BAŞVURAN 0-18 YAŞ ARASI VEZİKOÜRETERAL REFLÜ
TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MUSHVIG RAMAZANOV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN – 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**2010-2021 YILLARI ARASINDA ONDOKUZ MAYIS
ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK NEFROLOJİ BÖLÜMÜNE BAŞVURAN
0-18 YAŞ ARASI VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TANILI
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MUSHVIG RAMAZANOV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi DEMET TEKCAN

SAMSUN – 2023

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince;

Tezimin her aşamasıyla ayrıntılı ilgilenen bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocam Dr. Öğretim Üyesi Demet Tekcan Karalı'ya,

Uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan değerli hocalarıma, yan dal uzmanlarıma, asistan arkadaşlarım, hemşire, personel ve sekreterlere,

Bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen değerli aileme, hayatımın her anında son olarak bu çalışmamda büyük emeği olan, her konuda varlığını yanımda hissettiğim değerli eşim Dr. Günay Hüseyinovaya saygı ve şükranlarımı sunarım.

BEYAN

Hazırladığım yüksek uzmanlık tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. Bölüm 9. Maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim

15/03/2023

Dr. Mushvig RAMAZANOV

ÖZET

Amaç: Vezikoöretal reflü (VUR) idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçışıdır. Altta yatan nedene göre birincil ve ikincil olmak üzere iki gruba ayrılır. VUR'un klinik önemi, VUR'lu hastada enfekte idrarın bakterileri mesaneden böbreğe taşıyarak hastaları akut piyelonefrite yatkın hale getirdiği, bunun da böbrek skarlaşması, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığına yol açabileceği varsayımına dayanmaktadır. Ancak, VUR tanılı hastalarda böbrekte skarlaşmaya etki eden faktörler giderek daha fazla sorgulanmaktadır. Sonuç olarak, VUR'un klinik etkisi ve tedavisi tartışmalıdır. Bu çalışmadaki amacımız 01.01.2010 – 31.12.2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs üniversitesi Çocuk Nefroloji bölümünde primer VUR tanısı ile izlenmiş hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları ile, takip ve tedavi sonuçlarının ortaya konması ve prognoza etki eden faktörlerin saptanmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmada 01.01.2010 – 31.12.2021 tarihleri arasında VUR tanısı ile izlenen 263 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya 0-18 yaş arası çocuk nefroloji kliniğine başvuran, üriner sistem ultrasonografisi, işeme sistoüretrografisi (VCUG) ve renal kortikal böbrek sintigrafisi (Tc-99m DMSA) yapılmış olan, VCUG'da VUR saptanan primer VUR tanılı hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmada incelenen 263 hastadan %40,7'si erkek, %59,3'ü kız idi. Hastaların başvuru yaşı ortalaması $3,80 \pm 3,80$ yıl (ortanca 3,08 yıl), ortalama izlem süresi $3,99 \pm 3,23$ yıl (ortanca 3,12 yıl) saptandı. Hasta grubumuzda yüksek dereceli reflü tanısı olanlar (150 hasta, %57,03) ağırlıkta idi. Kız hastalarda daha çok düşük-orta dereceli reflü saptanırken (86 hasta, %55,1), erkek hastalarda daha çok yüksek dereceli reflü (80 hasta, %74,8) saptandı. Kliniğimize en sık başvuru nedeni %79,1 ile üriner sistem enfeksiyonu geçirilmesi, ikinci en sık başvuru nedeni ise %17,5 ile antenatal hidronefroz (HN) idi. VUR tanılı hastaların tanı anındaki üriner sistem ultrasonografileri tarandığında yaklaşık yarısında (125 hasta, % 47,5) HN saptandı. Düşük orta dereceli reflüsü olan hastaların %34,5'inde HN varken, yüksek dereceli reflü olan hastaların %57,3'ünde HN saptandı. Yüksek dereceli reflüsü olan hastalarda HN anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kullanıldı. Erkek

hastalarda ve renal skarı olan hastalarda GFH daha düşük saptandı ($p<0.05$). Renal skarı olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet, reflü derecesi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Fakat profilaktik antibiyotik kullanmayan hastalarda renal skarlaşma daha fazla idi ($p<0.05$). Kısaca çalışmamızda reflü derecesi artışı ile GFH azalması ve renal skarlaşma arasında fark tespit edilmedi. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (TİYE) beklendiği şekilde kız çocuklarda erkeklerden anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.05$). Renal skarı olan hastalarda proteinüri ve hipertansiyon vardı fakat skar olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Tedavi açısından ise hastaların %42,6'sı konservatif izlenirken, %57,4'üne endoskopik ve/veya açık cerrahi uygulandığı, kız hastaların erkek hastalara göre ($p=0.032$), TİYE olanların olmayanlara göre ($p<0.05$), renal skarı olanların olmayanlara göre ($p<0.05$) daha fazla oranda opere edildiği saptandı.

Sonuç: Primer VUR tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına, renal parankimal skara, hipertansiyona, proteinüriye ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile birlikte kronik böbrek hastalığına sebep olur. Çalışmamıza göre GFH renal skarı olan çocuklarda anlamlı derecede düşüktür. Literatürden farklı olarak reflü derecesi artışı ile GFH azalması ve renal skarlaşma arasında ilişki saptanmamıştır. Son yıllarda çok tartışmalı bir konu olan profilaktik antibiyotik kullanımı da incelenmiş olup çalışmamızda renal skarı azalttığı gösterilmiştir. Çalışma grubumuzun daha çok yüksek dereceli reflü hastalarından oluştuğu düşünüldüğünde, özellikle yüksek dereceli reflü hastalarında profilaktik antibiyotik kullanımı uzun dönemde böbrek fonksiyonları için faydalı olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların yaklaşık yarısında ultrasonografide HN saptanmamış olması nedeni ile, VUR tanılı hastalarda renal ultrasonografinin normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Vezikoüreteral reflü, Renal skar, İdrar yolu enfeksiyonu.

ABSTRACT

Objective: Vesicourethral reflux (VUR) is the escape of urine from the bladder back to the upper urinary tract. According to the underlying cause, it is divided into two groups as primary and secondary. The clinical significance of VUR is based on the assumption that infected urine in patients with VUR carries bacteria from the bladder to the kidney, predisposing patients to acute pyelonephritis, which can lead to kidney scarring, hypertension, and chronic kidney disease. However, the factors affecting kidney scarring in patients with VUR are increasingly questioned. In conclusion, the clinical effect and treatment of VUR is controversial. Our aim in this study is to reveal the clinical, laboratory, imaging findings, follow-up and treatment results of patients who were followed up with the diagnosis of primary VUR in the Department of Pediatric Nephrology of Ondokuz Mayıs University between 01.01.2010 and 31.12.2021 and to determine the factors affecting the prognosis

Material and method: In the study, the files of 263 patients who were followed up with the diagnosis of VUR between 01.01.2010 and 31.12.2021 were retrospectively examined. The study included patients with primary VUR who were admitted to a pediatric nephrology clinic between the ages of 0-18 years, who underwent urinary system ultrasonography, voiding cystourethrography (VCUG) and renal cortical kidney scintigraphy (Tc-99m DMSA), and who had VUR detected in VCUG

Results: Of the 263 patients examined in the study, 40.7% were male and 59.3% were female. The mean age of admission was 3.80 ± 3.80 years (median 3.08 years), and the mean follow-up period was 3.99 ± 3.23 years (median 3.12 years). In our patient group, those with a diagnosis of high-grade reflux (150 patients, 57.03%) were predominant. While low-to-moderate reflux was detected more in female patients (86 patients, 55.1%), higher grade reflux was detected in male patients (80 patients, 74.8%). The most common reason for admission to our clinic was urinary tract infection with 79.1% and antenatal hydronephrosis (HN) with 17.5% of the patients. While HN was detected in 34.5% of patients with low moderate reflux, HN was detected in 57.3% of patients with high-grade reflux. HN was significantly higher in patients with high-grade reflux ($p<0.05$).

Glomerular filtration rate (GFR) was used to evaluate renal function. In male patients and patients with renal scarring, GFR was lower ($p<0.05$). When patients with renal scarring and patients without it were compared, there was no statistically significant difference in terms of gender and reflux degree. However, renal scarring was higher in patients who did not use prophylactic antibiotics ($p<0.05$). In short, in our study, there was no difference between increased reflux degree and decrease in GFR and renal scarring. Recurrent urinary tract infection (UTI) was significantly higher in girls than in boys as expected ($p<0.05$). Some patients with renal scarring had proteinuria and hypertension, but there was no statistically significant difference compared to patients without scarring. In terms of treatment, while 42.6% of the patients were followed conservatively, endoscopic and/or open surgery was performed in 57.4% of the patients, and female patients were operated more frequently than male patients ($p=0,032$). At the same time, it was observed that the patients with recurrent infections and with renal scars were operated at a higher rate ($p<0,05$ and $p<0.05$).

Discussion and conclusion: Primary VUR causes recurrent urinary tract infections, renal parenchymal scar, hypertension, proteinuria and chronic kidney disease with decreased glomerular filtration rate. According to our study, GFR is significantly lower in children with renal scarring. Contrary to the literature, there is no relationship between increased reflux degree and decrease in GFR and renal scarring. In recent years, the use of prophylactic antibiotics, which is a very controversial issue, has also been examined and it has been shown to reduce renal scarring in our study. Considering that our study group consisted mostly of high-grade reflux patients, the use of prophylactic antibiotics may be beneficial for kidney function in the long term, especially in high-grade reflux patients. In addition, HN was not detected in ultrasonography in approximately half of the patients in our study, therefore it should be kept in mind that renal ultrasonography may be normal in patients with VUR.

Keywords: vesicoureteral reflux; renal scar, urinary tract infection.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.3.1 İnsidans	4
2.3.2. Cinsiyet ve ırk	4
2.3.3 Kalıtım ve genetik	5
2.3.4 Yaş	5
2.4. Embriyoloji	6
2.4.1. Nefrik sistem	6
2.4.2. Vezikoüreteral segment	7
2.5 Üriner Sistem Anatomisi	8
2.6. Antireflü Mekanizma	10
2.7 Vur Fizyopatolojisi	10
2.7.1. Vezikoüreteral bileşkede intravezikal üreter uzunluğu	10
2.7.2. Üreteral peristaltizm	11
2.7.3. Renal papilla morfolojisi	11
2.7.4. Yerel etkenler	12
2.7.5. Etyopatogenez	12
2.8 Vur Sınıflandırması	13
2.8.1. Primer VUR	13

2.8.2. Sekonder VUR.....	13
2.9. Vur Dercelendirilmesi.....	13
2.10. Reflü Nefropatisi.....	14
2.10.1. Konjenital (primer) reflü nefropatisi.....	16
2.10.2. Edinilmiş (sekonder) reflü nefropatisi	16
2.10.4. Renal Skar ve Hipertansiyon.....	16
2.10.5 Böbreklerin morfolojisinin bozulması	17
2.10.6 Büyüme gelişme geriliği	17
2.10.7 Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	17
2.11. Anamnez ve Fizik Muayene	18
2.12. Görüntüleme Yöntemleri.	19
2.12.1. Ultrasonografi (USG).....	19
2.12.2. Tc-99m DMSA sintigrafi	19
2.12.3. Ürodinamik değerlendirme	20
2.12.4. Voiding sistoüretrogram (VCUG).....	20
2.13. VUR tedavisi.....	22
2.13.1. Konservatif Tedavi ve Antibiyotik Proflaksisi	22
2.13.2. Endoskopik cerrahi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇLAR.....	46
7. KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VUR	: Vezikoüreteral Reflü
USG	: Ultrasonografi
VCUG	: Voiding Sistoüretrografi
DMSA	: Dimerkaptosuksinik Asit
PUV	: Posterior Üretral Valv
ÜVB	: Üreterovezikal Bileşke
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	: Glomerular Filtrasyon Hızı
RPS	: Renal Parankimal Skar
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
TİYE	: Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu
STİNG	: Subureteric Teflon injection

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların cinsiyet dağılımı, başvuru yaşı ve izlem yılı özellikleri

Tablo 2: Reflü derecesinin sınıflandırılması ve sınıfların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 3: Hastaların başvuru kliniğine göre dağılımı

Tablo 4: Hidronefroz bulgusunun cinsiyetler arasında karşılaştırılması

Tablo 5: Reflü derecesi ile hidronefroz varlığı karşılaştırılması.

Tablo 6: Eşlik Eden Renal Patolojiler

Tablo 7: Başvuru ve izlem sonundaki GFH değerlerinin incelenmesi ve sınıflandırılması

Tablo 8: İzlem sonu GFH'nın VUR derecesi ve renal skar varlığı ile karşılaştırılması

Tablo 9: DMSA Sintigrafide Renal Skar Tespit Edilen Hastaların İncelenmesi

Tablo 10: Cerrahi işlem uygulanan hastaların değerlendirilmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pronefroz ve Mezonefrozun gelişimi

Şekil 2: Üriner trakt, metanefroz ve üreterik ağaç.

Şekil 3: A. Embriyonun 5. Haftası. Pronefroz, mezonefroz; B. Metanefroz'un gelişimi

Şekil 4: ÜVB-nin yandan (A) ve Waldeyer kılıfının önden (B) görünümü

Şekil 5. ÜVB-de intravezikal üreter uzunluğu ve VUR

Şekil 6. Konveks (A) ve konkav (B) yüzeye sahip papillalar

Şekil 7. VUR derecelendirmesi

Şekil 8. VCUG sonucu saptanan reflü dereceleri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vezikoüreteral reflü (VUR) idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçıışı olarak tanımlanır (1). VUR çocuk hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (TİYE) ve buna bağlı renal parankimal skar (RPS) ve kronik böbrek hastalığına (KBH) neden olduğu için klinik açıdan önemlidir (2). Türkiye'de çocuklarda son dönem KBH'nın en sık nedeni (% 32.4) VUR olarak saptanmıştır (3). Pediatrik popülasyonda VUR sonucunda meydana gelen TİYE, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni olarak gözlendiği için bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavinin uygulanması ile komplikasyonların önüne geçilebilir (4).

VUR primer veya sekonder olabilir. Primer VUR, üreterovezikal bileşkenin yetersiz kapanmasından kaynaklanır. Üriner sistemin en sık görülen konjenital anomalisidir ve genellikle İYE sonrası veya antenatal hidronefrozun takibi sırasında teşhis edilir. Sekonder VUR tipik olarak artan mesane basıncına bağlı olarak (PUV, nörojenik mesane) veya cerrahi prosedürden sonra (böbrek nakli, üreteroselin dekompresyonu, vezikoüreteral bileşke obstrüksiyonunun düzeltilmesi gibi) gelişir (1).

ÜSE geçiren çocuklarda VUR görülme sıklığı % 20-36 arasında iken, geçirmeyen çocuklarda görülme sıklığı % 0. 4- 1.8 arasındadır (5). Bu durum bize ÜSE geçiren çocukların VUR ve komplikasyonları açısından incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

VUR tanısı, idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri akışının kontrastlı işeme (*voiding*) sistoüretrogramı (VCUG), ultrason sistoüretrogramı (veya kontrastlı işeme ürosonografisi [ceVUS]) veya radyonüklid sistogramı (RNC) ile gösterilmesine dayanır. VCUG VUR'u teşhis etmenin ve derecesini belirlemenin tek kesin yöntemi olarak tanımlanmıştır (6). VCUG ayrıca diğer iki yöntemle göre üreter ve mesane anatomisi hakkında daha ayrıntılı bilgi vermektedir.

VUR tedavisinin asıl amacı TİYE'yi engelleyerek renal skar oluşumunun önüne geçmek ve bu şekilde renal yetmezliği önlemektir. Tedavi konservatif veya cerrahi olabilir. Konservatif tedavi mesane rehabilitasyonu, kabızlığın önlenmesi, profilaktik antibiyotik kullanımını kapsamaktadır. Özellikle düşük dereceli VUR spontan gerileyebilir, ancak

TİYE ve böbreklerde skar oluşumu söz konusu ise tedavi endoskopik yolla veya açık cerrahi ile yapılmaktadır (7).

Bu bilgiler ışığında; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Nefroloji Bölümü'nde primer VUR tanısı ile takipli hastaların incelenmesi için retrospektif, kesitsel bir çalışma planlanmıştır. Amacımız VUR tanısı almış çocuk hastaların klinik ve laboratuvar olarak incelenmesi, takip ve tedavi sonuçlarının ortaya konulması, VUR komplikasyonlarının ve KBH gelişimine katkı sağlayan faktörlerin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

VUR idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçıışı olarak tanımlanır (1). Etiyolojik açıdan VUR primer ve sekonder olarak 2 grupta incelenir.

Primer VUR fetal dönemde üreterotrigonal bileşimin hatalı gelişimi sonucu oluşan yetersiz kapak mekanizmasının sebep olduğu reflüdür (8).

Sekonder VUR ise infravezikal obstrüksiyon ve/ veya artmış mesane içi basınca sekonder oluşan reflüdür. Daha çok fonksiyonel sebeplerle ortaya çıkar. Nörojenik mesane, nörojenik olmayan nörojenik mesane (Hinman sendromu) ve Ochoa sendromu, posterior üretral kapakçık, üretral ve meatal stenoz, artmış mesane basıncına sekonder VUR oluşturabilir (1). Araştırmalar da göstermektedir ki, spina bifida ve nörojen mesaneye sahip çocuklarda VUR görülme sıklığı artmaktadır (9). Böbrek nakli, üreterosel dekompresyonu, vezikoüreteral bileşke obstrüksiyonunun düzeltilmesi gibi cerrahi prosedürlerden sonra gelişen VUR'lar da bu grupta değerlendirilir. Ayrıca mesane barsak disfonksiyonu veya mesane enfeksiyonu olan hastalarda geçici VUR oluşabilir (1).

2.2. Tarihçe

Milattan sonra birinci yüzyılda Galen İdrar akımının böbrekten mesaneye doğru olduğuna ilk değinen isim olarak tarihe geçmiştir. 16. yüzyılda Da Vinci idrar akımının fizik kurallarını çizimlerinde göstermiştir (10).

1883 yılında tavşan ve köpek deneylerinde Semblinow ve arkadaşları mesaneye verilen metilen mavisinin üreterden geldiğini görmüşler ve VUR hastalığını ilk kez fizyolojik bir durum olarak göstermişler (11).

İnsan üzerinde ise bu durum ilk kez 1893 yılında Pozzi ve arkadaşları tarafından nefrektomi esnasında kesilen distal üreterden mesanedeki idrarın gelmesi sonrası tanımlanmıştır (12)

Paraplejik hastalarda Hutch 1952 yılında infravezikal obstrüksiyon veya nörojenik mesaneye bağlı olarak artan mesane içi basıncın reflüye sebep olduğunu belirtmiştir.

Üreterovezikal bileşkeye (ÜBV) yönelik ilk cerrahi yöntemi tanımlamış ve ameliyat ettiği hastalarda VUR'un ve buna bağlı olarak febril enfeksiyonların azaldığını göstermiştir (13).

VUR, üst ÜSE ve RPS arasındaki ilişkileri 1978 yılında Ransley ve Risdon göstermiş reflü nefropatisinin patofizyolojisini açıklamışlardır (14)

Devamlı antibiyotik profilaksisi altında ÜSE geçirmeyen VUR'lu hastalarda 1991 yılında Smellie ve arkadaşları yeni RPS oluşmadığını göstermişlerdir (15)

2.3. Epidemiyoloji

2.3.1 İnsidans

Primer VUR tanısı hem antenatal bulguları nedeni ile erken tanı konulabilen hem de ÜSE sonrası daha büyük çocuklarda tanı konulabilen bir ürolojik anomali olduğu için, hem de VUR'da spontan gerileme söz konusu olduğu için net bir insidans belirlemek oldukça güçtür. Yenidoğanlarda %1 ile en sık saptanan ürolojik bulgudur (16). Antenatal tanı alan bebeklerde oran %15'lere yükselmektedir (17). ÜSE nedeniyle tedavi edilen çocuk hastalarda ise VUR insidansı %20-36 arasındadır (18). İYE geçirmeyen çocuk hastalarda bu insidans %0,4-1,8'e gerilemektedir (3).

Bir araştırmada ÜSE geçiren 1 yaş altı çocuklarda %50; 1-4 yaş arası hastalarda %25 oranında VUR saptanmıştır (19). Diğer bir çalışmada TİYE öyküsü olan 1 yaş altı hastalarda VUR oranı %70; 1-4 yaş gurubunda %25; 4-12 yaş gurubunda %15 bulunmuştur (20). Yıllara oranla VUR insidansındaki bu azalma intramural segment uzunluğunun yaş ilerledikçe artması ile açıklanmaktadır.

2.3.2. Cinsiyet ve ırk

Yüksek dereceli ve bilateral VUR görülme oranı erkeklerde daha fazladır; aynı zamanda antenatal hidronefroz tanısı alan ve postnatal dönemde VUR tanısı alan hastaların %70-80'ini erkek hastalar oluşturmaktadır (21). Yenidoğan döneminde VUR görülme sıklığı erkeklerde yüksek olmasına karşın; çocukluk döneminde ise kızlarda erkeklere oranla 2 kat fazla saptanmaktadır (22).

Siyah ırkta yüksek dereceli VUR saptanma olasılığı beyaz ırka göre daha az olmuş olup; VUR'un spontan düzelme süresinin de daha kısa sürdüğü yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (23).

2.3.3 Kalıtım ve genetik

VUR hastalığında genetik yatkınlık pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. 2010 da yayınlanan geniş serili sistematik bir derlemede VUR tanılı çocukların kardeşlerinde VUR saptanma oranı % 27,4 (dağılım : % 2,9-51.9), etkilenmiş bir ebeveyn varlığında VUR saptanma oranı % 35. 7 (dağılım: %16. 4- 61) olarak belirtilmiştir (23). VUR tanısı alan hastaların tek yumurta ikizinde reflü görülme sıklığı %80 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %35'tir (24)

Genetik incelemeler VUR hastalığının tek bir gen hastalığını olmadığını, multifaktöryel kalıtıldığını göstermektedir. 460 aile üzerinde yapılan bir çalışmada, 69 geni kapsayan 10q26 kromozomu üzerindeki bir bölgeye bağlantı olduğunu ortaya çıkardı (25). Benzer bir çalışmada kromozom 6p üzerinde, kollajen birikimini düzenleyen büyük bir hücre dışı matris proteini olan Tenascin XB (TNXB)'de hatalı değişken tanımlandı (26).

Ayrıca embriyogenezde önemli rolü olan SLIT2 protein ve onun reseptörü ROBO-2'yi kodlayan genlerin; ailesel reflüde önemli role sahip oldukları düşünülmektedir; bu genlerin üreterin oluşumunda rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (27) .

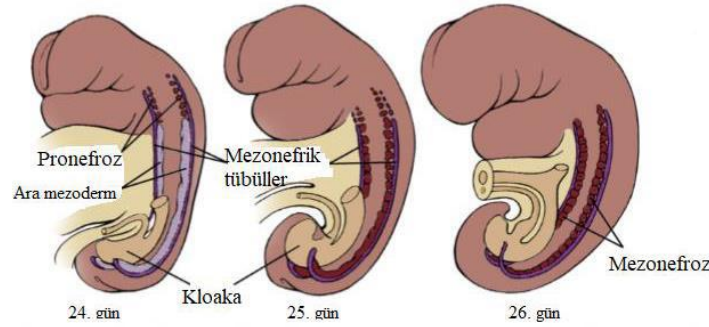
2.3.4 Yaş

VUR görülme sıklığı ÜSE geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda 2 yaş ve altında %46; 2-6 yaş arasında %33; 6 yaş üzerindeki çocuklarda %7 olarak saptanmıştır; bu çalışmada yaş arttıkça VUR insidansının azaldığı gösterilmiştir (28). Ayrıca ÜSE olan hastalarda VUR ile yaşın ters orantılı olduğu saptanmıştır, aynı durum asemptomatik bakteriürisi olan hastalarda da ortaya konulmuştur (29). VUR ve yaş arasındaki ters orantı VUR spontan gerilemesi ile ilişkilidir.

2.4. Embriyoloji

2.4.1. Nefrik sistem

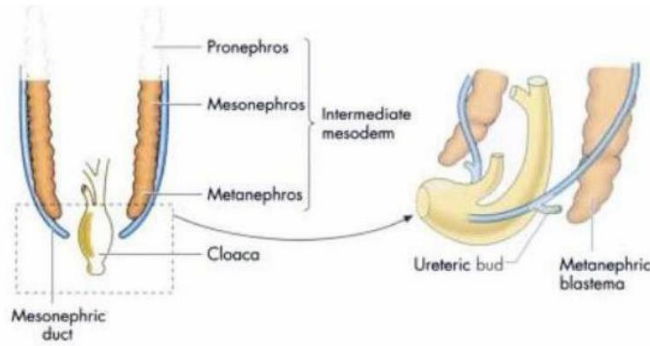
Ürogenital sistem 2 sistemden oluşur: üriner ve genital sistem. Ortak mezodermal yapıdan köken alan her iki sistem karın boşluğu arka duvarından gelişmeye başlar. Başlangıçta iki sistemin de boşaltım kanalları kloakaya açılır. Torasik; lomber ve sakral bölgedeki kölom boşluğuyla olan ilişkisini kaybeden ara mezodermden nefrojen boşaltım kordonları ve ürogenitala kabarıklık olarak adlandırılan yapılar gelişmeye başlar. Fetal dönemde renal sistem 3 farklı evreden geçer: pronefroz; mezonefroz ve metanefroz (30)



Şekil 1: Pronefroz ve Mezonefrozun gelişimi (31).

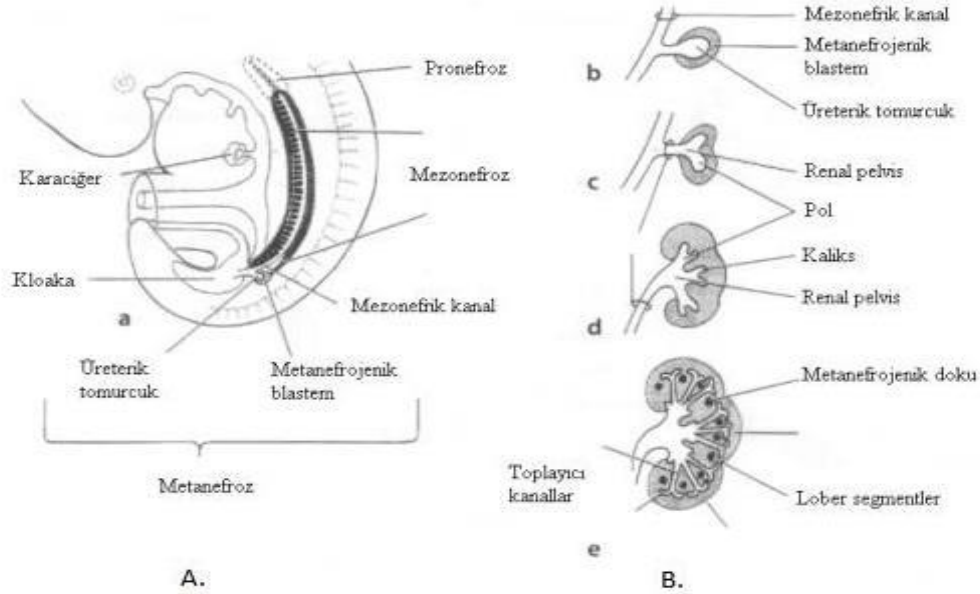
Bowman kapsülü ve glomerül intrauterin 4. haftada mezonefrozun boşaltım tubuluslarından oluşur. Kapsül ile glomerülün bir araya gelmesinden oluşan yapıya renal korpüskül denir (32).

Ürogenital kabarıklık adı verilen mezonefroz ve medialindeki gonadlar fetal hayatın 8. haftasında oluşmuş olur (32).



Şekil 2: Üst üriner trakt, metanefroz ve üreterik ağaç (33).

Renal sistemin son gelişim basamağı olan metanefroz ve böbrekler 5. haftada oluşup intrauterin 9. haftada işlev görmeye başlar. Metanefrik divertikülden böbreklerin toplayıcı kanalları oluşur. Bu oluşumun distal kısmından üreterler meydana gelir (32).



Şekil 3: A. Embriyonun 5. Haftası. Pronefroz, mezonefroz; B. Metanefroz'un gelişimi (34).

Boşaltım ve toplayıcı sistem birlikte üriner sistemi oluşturur. Bowman kapsülü, Henle kulpu, proksimal ve distal tübüller metanefrik mezoderminden; major ve minör kaliksler, renal pelvis ve üreterler ise metanefrik divertikülden oluşur (32).

Fetal hayatın 2. ayında başlayan nefrojeniz 9. ayda glomerüler yapıların gelişimini tamamlaması ile son bulur. (35). Bu sırada her böbrekte 1000000 glomerül oluşmuş olur. Doğum sırasında böbrekler lobüler yapıda olur; yaklaşık 1 yaş civarında lobüler yapılar kaybolur ve böbrekler nihayi şeklini alır. İntrauterin 9. haftada başlayan glomerüler filtrasyon doğuma kadar devam eder; bu süreç içerisinde böbrekler de pelvisten T12-L1 seviyesine göç eder (sefalik göç) (30).

2.4.2. Vezikoüreteral segment

Fetal hayatın 2-3. Haftasında oluşan kloaka 7. haftada rektum ve ürogenital sinüs olarak 2 ayrı parçaya ayrılır. İlk başta sinüs 3 bölgeden oluşur: üst kısım mesane, ikinci kısım

pelvik bölge, son kısım kalıcı ürogenital sinüs. Membranöz ve prostatik segmentler pelvik bölgeden gelişir (30).

Trigon adlandırılan yapı ise mezonefrik kanaldan oluşur (36).

Ürogenital sinüs ve rektum ayrılımı sırasında mezonefrik kanalın kadual bölümü mesane duvarı içine absorbe olur. Bu kanalın lateral kısımları absorbsiyon sonucu mesaneye farklı yerlerden girerler. Sonuç olarak mezonefrotik kanallar kranialde bulunur ve devamında prostatik üretraya açılır; üreterler ise kaudalde yerleşir.

Bu gelişim sırasında üreterler bulunduğu yerden ürogenital sinüse daha yakın noktadan çıkarsa kısa submukozal üreter oluşur ve primer VUR meydana gelir (37). Kısa submukozal segment üreterin mesaneye girişi açısını da değiştirir, bu da vezikoüreteral bileşkenin dinamiklerini ve flap-valv mekanizmasını da bozar (38).

2.5 Üriner Sistem Anatomisi

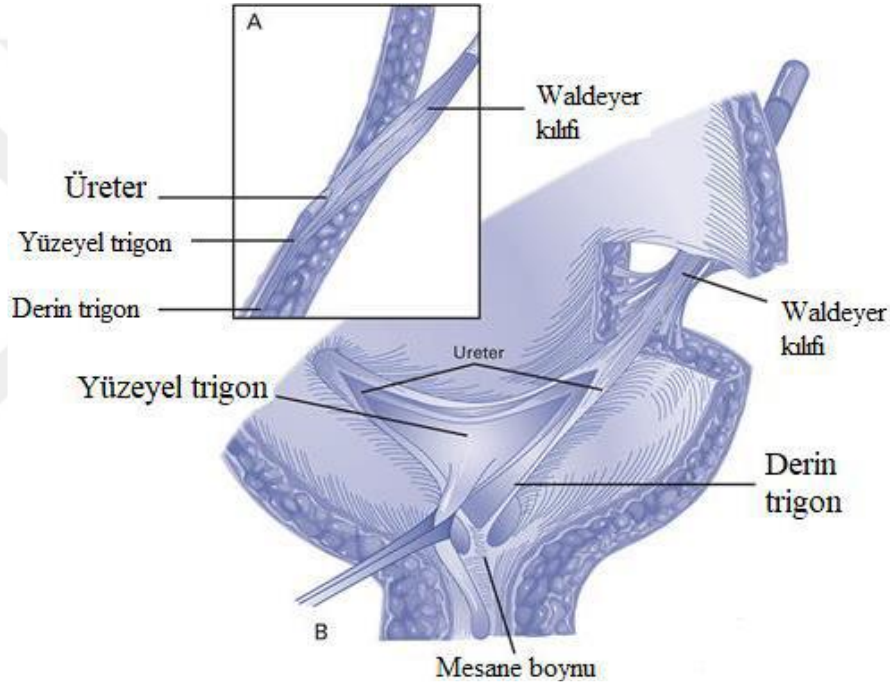
T12-L3 vertebralar arasında bulunan böbrekler retroperitoneal yerleşimlidir ve sağ böbrek sol böbreğe nazaran daha aşağıda yerleşmiştir. Böbrekler dış kısımda korteks; içi kısımda medulladan oluşur (39).

2 kısımda incelenen üreterler ise abdominal ve pelvik segmentlerden oluşur; Psoas kasının önünde yer alırlar. Peritonla örtülen üreterler pelvise girdikten sonra ana iliak arterin önünden ve mesane tabanında a. vesicalis superior'un arkasından geçerek mesane trigonun köşesinde sonlanırlar (40).

Pelviste yerleşen mesane içi boş organ olup; idrar depolama ve boşaltım görevi yapmaktadır (41). Mesanenin superior kısmı peritonla örtülmüş; diğer kısımları subseröz fasya ile çevrilmiştir (42). Mesanede bulunan trigon olarak adlandırılan yapılardan üreterler açılır.

Dişilerde tek; erkeklerde 3 yapıdan oluşan üretra sirküler (dış) ve longitudinal (iç) tabakadan oluşur. Üretra erkeklerde prostatik; penil ve membranöz bölümlerden oluşur; dışi üretra erkeklerde prostatik üretraya karşılık gelmektedir.

ÜBV anatomisinin bilinmesi tüm bu yapıların dışında VUR’u anlamakta yararlı olacaktır. Bu bileşke iki parçadan oluşur: mezoderm ve endoderm. (43). Bunların ilki olan mezodermal komponent 2 kısımdan meydana gelir: 1. üreter ve yüzeyel trigon; 2. Waldeyer kılıfı ve derin trigon. Sempatik sinir sistemi bu yapıların inervasyonun sağlar. (44). Parasempatik sinir sisteminin inervasyonun sağladığı Detrüör kası ise endodermden oluşur; iç longitudinal, orta sirküler ve dış longitudinal tabakalardan oluşur. Bu kasın en zayıf yeri üreteral hiyastur.



Şekil 4: ÜVB-nin yandan (A) ve Waldeyer kılıfının önden (B) görünümü (45).

Üreterlerin ektravezikal kısmı helikal yapıdaki kasları nedeniyle peristaltik hareket gösterebilir, infravezikal kısımda bulunan longitudinal kaslar nedeniyle ise peristaltizm göstermez. Sonuncu kısmın histolojik yapısı fibromüsküler özellik taşır ve bu segmente fibromüsküler kılıf veya tanımlayan bilim insanının adıyla Waldeyer kılıfı ismi verilmiştir. Waldeyer kılıfı mesaneye normal gelişim sırasında oblik şekilde girer ve detrüör kas lifleriyle buluşur. Mesanenin her iki tarafında oluşan bu yapılar mesanenin tabanını meydana getirir; aynı zamanda mesane boynuna doğru da uzanıp derin trigon denilen üçgen şekilli yapıyı oluşturur (43).

2.6. Antireflü Mekanizma

Üreterotrigoal yapının primer VUR'daki önemini 1963 yılında Tanagho ve 1972 yılında Hutch tarafından yapılan çalışmalarda ilk olarak tanımlanmıştır (11)

Normal şartlar altında bu yapıda aşağıdaki faktörler antireflü mekanizmada rol oynar:

- Üreterlerin infravezikal segmentinin oblik yerleşimi,
- Bu segmentin mesane içinde yeterli uzunlukta olması (36),
- Diurez sırasında trigon kasılması sonucu üreteral orifislerin mediale doğru çekilmesi,
- Diurez sırasında idrar boşaltımı için aktif üreteral peristaltizm,
- Waldeyer kılıfı sayesinde oluşan fibromüsküler desteğin yeterli olması ve bu sayede üreterlerin sabitlenmesi,
- Trigon ve detrusorun yeterli desteği ile infravezikal basınç artışı sırasında üreterlerin mesane submukozal kısmının kapanması,
- Mesane içi basıncın sonucu olarak ÜBV-nin kapanarak reflüyü engellemesi,
- Otonom sinir sistemi ve duyuşal sensör uyarıların yeterli fonksiyon görmesi (46)

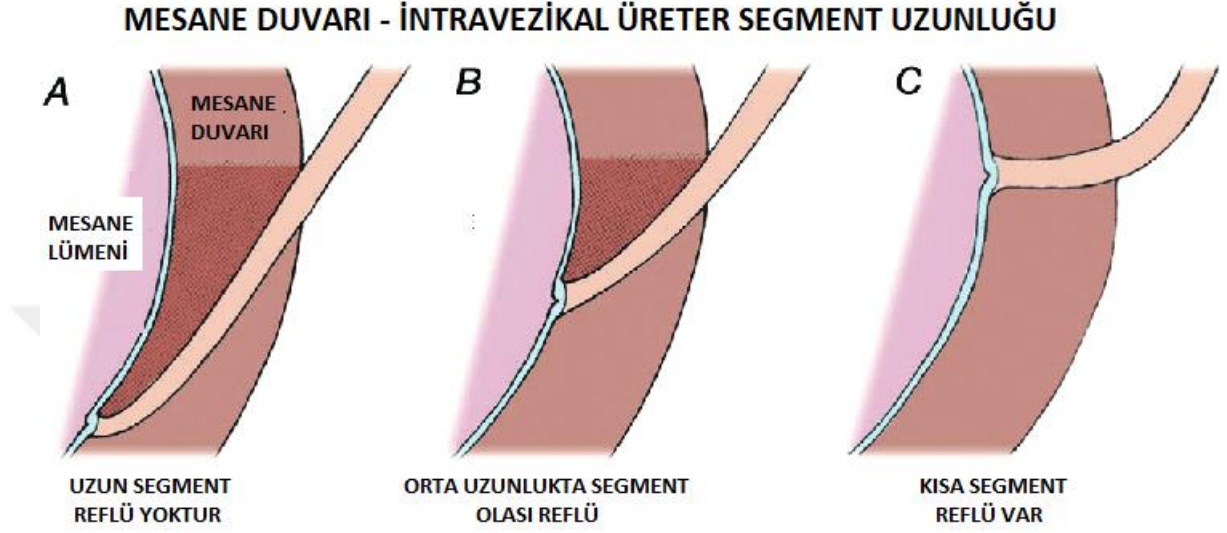
2.7 Vur Fizyopatolojisi

Antireflü mekanizması için en önemli bölge olan vezikoüreteral bileşkedeki yetersizlik işeme sırasında idrarın üretere ve böbreklere kaçışına neden olur. Buradaki patolojileri anlamak için üriner sistemin ve böbreklerin reflüye karşı savunma mekanizmalarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Bunlar üreteral peristaltizm, yukarıda bahsedilen vezikoüreteral bileşke yeterliliği, böbrek papilla morfolijisi ve yerel etkenlerdir. Bu basamaklardaki patolojiler primer VUR'a neden olmaktadır.

2.7.1. Vezikoüreteral bileşkede intravezikal üreter uzunluğu

Mezonefrik mezodermin olgunlaşması sırasındaki problemlerin vezikoüreteral kavşaktaki yetersizliğe neden olduğu bilinmektedir. Wolf veya mezonefrik ductus'tan çıkan üreteral tomurcuk normalden daha kaudalden çıkarsa oluşan metanefrik hücreler vezikoüreteral kavşakta yetersiz fonksiyon gösterir. Bu gelişim bozukluğu sonucunda kapak

mekanizmasının normal işlev görmesini sağlayan üreterin mesane duvarına oblik girişi ve yeterli üreteral submukozal uzunluk sağlanamaz (47)



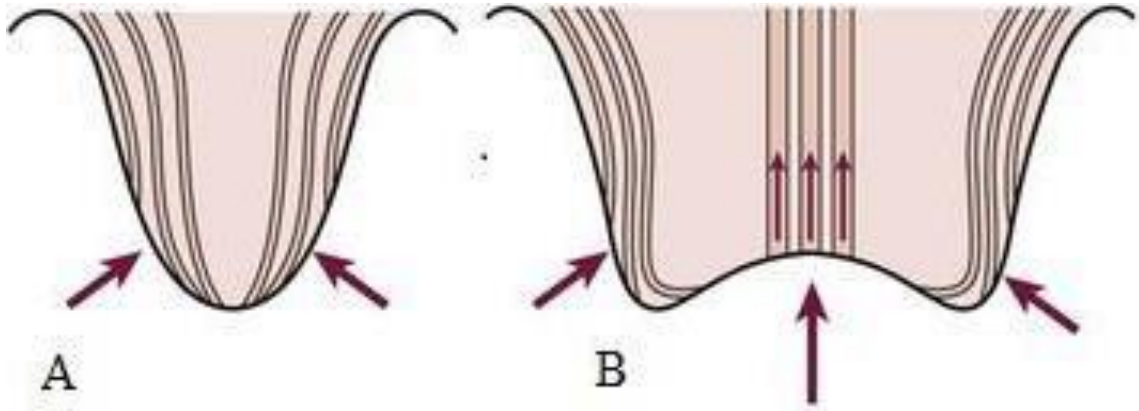
Şekil 5. ÜVB-de intravezikal üreter uzunluğu ve VUR ilişkisi (48).

2.7.2. Üreteral peristaltizm

Böbreklerde oluşan idrarın mesaneye geçişi normal şartlarda dakikada 2-6 defa olan üreteral peristaltizm sayesinde gerçekleşir. Mikroorganizma toksinlerinin üreteral motiliteyi bozarak peristaltik kasılmaları azalttığı bilinmektedir (47)

2.7.3. Renal papilla morfolojisi

İntrarenal reflü; mesane boşaltım basıncının yüksek olması, stenoz, darlık veya reflü sırasında üretral peristaltizmin bozulması ve renal pelvis basıncının tübüler basıncı geçmesi sonucu oluşur. Böbrek papilla morfolojisini bilmek bu konuda çok önemlidir. Böbrek üst ve alt zondaki papillalar morfolojik olarak orta zondaki papillalardan farklılık gösterir (49). Konkav yüzeye sahip üst ve alt zon papillerin yüzeyindeki tübüler açıklıklar renal pelvisteki basınç artışı sırasında daha fazla genişler ve idrarın geri kaçışına izin verir. Buna karşın konveks yüzeye sahip orta zon papillerin yüzeyinde bulunan tübüler açıklıklar daha küçük olduğu için intrapelvik basınç artışı sırasında kapanarak reflünün önlemi alınır (47). Bu nedenledir ki, radyolojik görüntülerde renal skarlar daha çok böbreğin üst ve alt kutup bölgelerinde saptanır.



Şekil 6. Konveks (A) ve konkav (B) yüzeye sahip papillalar (50).

2.7.4. Yerel etkenler

Renal korteks ve medulla dokusu enfeksiyonlara karşı farklı inflamatuvar yanıt gösterir. Korteksde iltihap daha şiddetli olurken medulla enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. Bu duyarlılığın nedeni ise düşük pH, oksijen içeriği, kan akımı, yüksek amonyak ve osmolalite farkı nedeniyle medullada kompleman aktivasyonu ve lökosit kemotaksisi ve fagositozundaki azalmadır (47).

2.7.5. Etyopatogenezi

Yukarıda belirttiğimiz ÜBV'deki idrarın tek yönlü akışını sağlayan anatomik mekanizmaya kapak-supap (flap-valv) özelliği denir. İdrarın üreter içerisinde mesaneye doğru boşalımı sırasında intravezikal longitudinal kaslar kasılır ve üreter orifisi hiyatusa doğru çekilir, intravezikal üreter kısalıp-gevşer ve direnç azalmış olur. Bunun dışında üreter içindeki basınç mesane içindeki basınçtan daha fazla olduğu için idrar tek yönlü rahatça boşalır.

Kapak – supap mekanizması aktif ve pasif süreçlerden oluşur. Vezikal basıncın istirahat sırasında yeterli olması nedeniyle idrarın geriye kaçışının önüne geçilmesi pasif süreci; diürez esnasında vezikoüreteral bileşimin orifisi kapatması ve reflüyü engellemesi aktif süreci oluşturur. Kısa ve düz submukozal üreterde kapak – supap mekanizması bozulmuş olur (51).

2.8 Vur Sınıflandırması

2.8.1. Primer VUR

Fetal dönemde üriner sistem gelişimi sırasındaki anormallikler ve/veya fonksiyonel konjenital patolojiler sonucu bozulmuş antireflü mekanizmalar nedeni ile ortaya çıkar (52). Anatomik anormallik birkaç şekilde olabilir. Ürogenital sinüs komşuluğunda üreterler yeterli kalınlıkta mezenşimal doku ile çevrelenemez ise müsküler tabaka zayıf kalır. Bu durum VUR'a yol açabilir. Primer VUR'a neden olan diğer bir anatomik anormallikte mesanenin daha laterale lokalize olması nedeniyle üreterin submukozal segmentinin kısa kalması ve üreter orifisinin yeteri kadar kapanamamasıdır (53).

Mekanizması net bilinmemekle beraber primer VUR'un spontan rezolusiyona uğrayabildiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (54). Primer düşük dereceli VUR'un spontan rezolüsyonu sıklıkla hastanın büyümesiyle ortaya çıkar. Mesane büyüdükçe, intravezikal üreterin uzunluğu artar ve anti-reflü mekanizmasının işlevini geliştirir (55).

2.8.2. Sekonder VUR

Klinikte en sık spina bifida ve PUV nedeni ile nörojenik mesane tanısı almış hastalarda, yüksek mesane içi basınç sonucu ortaya çıkar. Mesane obstruksiyonunun fonksiyonel sebepleri hem erkek ve hem kadınlarda daha çok anatomik sebeplerle ortaya çıkmaktadır (56). Bazı hastalarda nörolojik hastalık olmadan sadece işeme disfonksiyonuna sekonder olarak VUR ortaya çıkabilmektedir. 1983 yılında Murtaugh ve Koff tarafından yapılan çalışmada işeme bozukluğu ile takip edilen hastaların %50'sinde VUR saptanmıştır (57)

Chandra ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada VUR saptanan hastaların %54'ünde (58); Soygür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %79'unda işeme disfonksiyonu saptanmıştır (59).

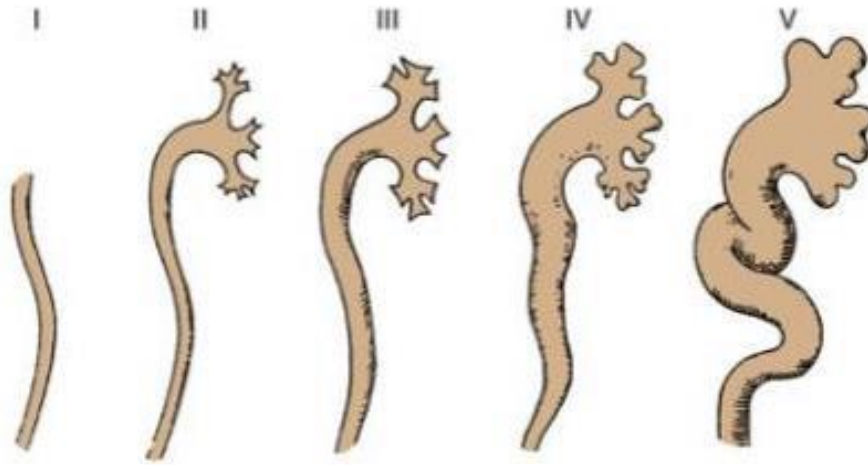
Genellikle sekonder VUR'un altta yatan neden ortadan kalktığında düzelmesi beklenir.

2.9. Vur Dercelendirilmesi

İlk defa Hinman 1962 yılında VCUG ile yaptığı çalışmalarda VUR'u düşük basınçlı ve yüksek basınçlı VUR olarak ikiye ayırmıştır (52). Günümüzde kullanılan üst üriner sistem

ve üreterlerin kontrast tutulumuna göre gerçekleştirilen sınıflama ise ilk kez 1981 yılında İCSR (İnternational Collaborative Study of Reflux) tarafından yapılan çalışmada tanımlanmıştır (29).

1. Derece: kontrast madde sadece üreteri doldurur
2. Derece: kontrast madde renal kalikslere kadar çıkar, üreterler dilate değildir
3. Derece: üreter ve renal pelvis hafif dilate, kaliksler küntleşmemiştir
4. Derece: üreterler hafif tortioze, renal pelvis dilate, kaliksler küntleşmiştir
5. Derece: üreterler belirgin tortioze, renal pelvis ve kaliksler oldukça dilatedir (29).



Şekil 7. VUR derecelendirmesi (60).

2.10. Reflü Nefropatisi

Uzun dönemde VUR'un en önemli komplikasyonu reflü nefropatidir. Burada klinik bulguları oluşturan mekanizma VUR'a sekonder oluşan RPS ve bunun sonucunda ortaya çıkan böbreklerdeki fonksiyon bozukluğudur (50). Skar gelişimi için risk faktörleri arasında hastanın yaşı, enfektif ajanın virülansı, ilk antibiyoterapinin başlama zamanındaki gecikme, intrarenal reflü ve VUR derecesi sayılabilir (3).

Reflü nefropatinin ortaya çıkması için ÜSE, VUR ve intrarenal reflü birlikte olmalıdır (61).

İlk defa Hodson ve arkadaşları TIYE olan hastalarda RPS'in önemine dikkat çekmiş ve böbrekte skar saptanan hastaların %97'sinde VUR tespit etmiştir (62). Farklı çalışmalarda

VUR tanılı hastalarda reflü nefropatisi oranı %30-60 arasında bulunmuştur (63). Başka bir retrospektif çalışmada ise RPS ile VUR derecesi arasında korelasyon araştırılmış, grade 1’de %5; grade 2’de %6; grade 3’te %17; grade 4’te %25; grade 5’te %50 oranında tespit edilmiştir, burada RPS ile ve VUR derecesi arasında doğrudan ilişki olduğu ortaya konmuştur (64).

VUR tanısı alan süt çocukluğu dönemindeki hastaların %5-15’inde intratrenal reflü tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak renal medullada toplayıcı kanalların daha geniş olması ve böbrek parankimine kontrast madde geçişinin daha kolay olması gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda insan böbrek papillalarının 2/3’ünün intrarenal reflüye sebep olduğu saptanmıştır (65).

RPS gelişme riski yaş azaldıkça artmaktadır. Bu oranın en yüksek olduğu dönem 1 yaş altı dönemdir (66). Dört yaşından önce ilk kez ateşli İYE geçiren hastalarda RPS gelişme oranı dört yaşından sonra İYE geçiren hastalara kıyasla daha yüksektir (67).

Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi’nin Avrupa kolunun 1992 yılında yayınladığı çalışmasında en az bir kez ÜSE geçirmiş 3. Ve 4. derece VUR tanısı olan hastalar cerrahi ve medikal tedavi kollarına ayrılarak karşılaştırılmış, renal skar gelişimi açısından arada fark bulunamamış, 5 yıllık izlem süresi boyunca böbrekte yeni skar gelişme riski 2 yaş altında %24, 2-4 yaş arasında %10, 4 yaş üstünde %5 olarak gösterilmiştir (68). Bu çalışma bize yaş faktörünün renal skar gelişimindeki önemini vurgulamaktadır.

1982 yılında Berg ve Johansson tarafından yürütülen araştırmada ilk enfeksiyonunu 3 yaşından önce geçiren kız çocuklarında küçük ve skarlı böbrek ile birlikte düşük glomerüler filtrasyon hızının (GFH) görülme olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat uygun tedavi almayan hastalarda RPS gelişme riski her yaş gurubunda yüksek bulunmuştur (69).

VUR derecesinden bağımsız olarak çocuk hastalarda reflüler %50 oranında spontan düzelirken; %4-6 oranında ilerleyerek KRY gelişmektedir (61). RPS sonucu gelişen bir diğer klinik durum ise hipertansiyondur. Çalışmalar sonucunda VUR tanılı hastalarda renal skar gelişenlerin %50’sinde hipertansiyon gözlenirken bu oran skar olmayanlarda

%5,4 olarak saptanmış ve hipertansiyon ile RPS arasında doğrudan bağlantı gözlemlenmiştir (61).

2.10.1. Konjenital (primer) reflü nefropatisi

Konjenital VUR tanılı hastalarda reflünün yüksek dereceli olması, üriner sistem gelişimi esnasında bir sıra embriyonel sorunlar nedeni ile ortaya çıkan renal parankimal dokuda azalma, renal displazi ve renal hipoplazi, total nefron sayısının azalmasına ve ÜSE olmadan da renal hasarlanmaya neden olabilmektedir. Bu durum konjenital reflü nefropatisi olarak adlandırılır (70).

2.10.2. Edinilmiş (sekonder) reflü nefropatisi

VUR hastalarında RPS TİYE nedeni ile geliyorsa sekonder reflü nefropatisi olarak adlandırılır. (70). Daha çok sonradan VUR tanısı almış çocuklarda görülür. Kronik dönemde reflü nefropatisi glomerüler ve tubuler fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliğine neden olur (70).

2.10.3 Renal Skar ve Proteinüri

Özellikle büyük çocuklarda reflü nefropatisinin en değerli laboratuvar bulgusu proteinüridir. Günlük >1 gram protein atılımı progresif böbrek hasarının bulgusu olup, 5-10 yıl sonrasında KRY gelişeceğinin de ön bulgusudur (61). Reflü nefropatisinde proteinüriye neden olan altta yatan mekanizma kesin olarak bilinmemekle birlikte histolojik olarak sağlam nefronlarda hipertrofi ile birlikte fokal ve segmental glomeruloskleroz görülmektedir (1). Renal skarı olan pediatric hastaların incelendiği bir çalışmada %51 hastada mikroalbuminüri tesbit edilmiştir (71).

2.10.4. Renal Skar ve Hipertansiyon

Çalışmalar reflü nefropatisinin çocukluk çağı hipertansiyonun önemli sebeplerinden biri olduğunu ortaya koyuyor.

1989 yılında yapılan çalışmada Jacobson ve arkadaşları 27 yıllık takip sonrasında reflü nefropati sonucu renal skar gelişen hastalarda %23 oranında hipertansiyon saptamıştır (72). Başka bir çalışmada reflü nefropati tanılı hastalarda %4 oranında hipertansiyon

gösterilmiştir (73). Adölesan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada hipertansiyonun en sık sebebi glomerülonefritler, 2. en sık sebebi ise reflü nefropatisi olarak saptanmıştır (74).

Unilateral RPS olan hastalarda hipertansiyonun gelişme riski %10 olmasına karşın, bilateral RPS olanlarda bu oran %20'dir (11).

2.10.5 Böbreklerin morfolojisinin bozulması

Reflü nefropatisi tanısı alan çocuk hastalarda böbrek ölçüleri olması gerekenden küçük bulunur, bunda konjenital renal displazinin de rolü vardır. Fakat böbrek büyümesini engelleyen esas faktör tekrarlayan piyelonefrit ataklarıdır. Eğer bu rekürren enfeksiyonlar antibiyotik tedavisi ile engellenir ve böylece RPS oluşumunun önüne geçilirse böbreklerin normal gelişimi sağlanma şansı artar (11).

2.10.6 Büyüme gelişme geriliği

Rekürren İYE atakları geçiren ve VUR tanılı çocukların boy ve tartı persentil değerleri yaşlıtlarına göre daha düşüktür, uygun ve erken tedavi verilirse bu hastalar sağlıklı yaşlıtları gibi normal gelişim gösterebilirler (75).

2.10.7 Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

3 ayın üzerinde süren böbrek görüntüleme testlerinde, böbrek fonksiyonlarını gösteren idrar ve kan biyokimyasında ve böbrek histopatolojik değerlendirilmesinde anormallik olması veya 3 ay ve üzerinde GHF'nın 60 ml/dk/m² ve altında olması KBH'yı ifade eder (76). Bir araştırmada reflü nefropatisi tanılı hastaların %10'unda son dönem böbrek yetmezliği saptanmıştır (72). Farklı bir çalışmada bu oran %5 olarak bulunmuştur (73).

VUR'a bağlı reflü nefropatisi ve buna bağlı komplikasyonların önüne gelişmiş ülkelerde daha fazla geçilebilmektedir. Bunun sebebi ise bu toplumlarda VUR tanısı alan hastaların takibinin düzenli yapılması ve aile bireylerinin taranması; üriner sistem enfeksiyonlarının erken evrede ve uygun tedavi edilmesi; yeterli miktar ve sürede profilaktik antibiyoterapi verilebilmesidir (70).

2.11. Anamnez ve Fizik Muayene

TİYE olan veya özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tek bir ateşli ÜSE geçiren çocuklarda VUR mutlaka akla gelmelidir. Bunun dışında antenatal hidronefroz, böbrek taşı, enurezis, hipertansiyon, proteinüri ve KBH sebebiyle araştırılan hastalarda da ileri incelemelerde VUR saptanabilir.

Bu semptomlarla başvuran hastalarda kan basıncı, boy ve kilo persentili ölçülmeli, hastanın fizik muayenesi detaylı yapılmalıdır. Kız hastalarda labial füzyon, erkek hastalarda hipospadias ve fimozis gibi anomaliler saptanabilir. Sekonder VUR açısından sakral anomalileri saptamak için lumbosakral bölgeler dikkatli incelenmeli, gerekirse görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (77).

ÜSE tanısı klinikte bazen zorlayıcı olabilir. Özellikle hastalarda asemptomatik bakteriüri, piyelonefrit, sistit ayırıcı tanısı yapmak gereklidir. Ayırıcı tanıda ÜSE'ye yönelik klinik belirti ve bulguların varlığı önem taşımaktadır. Asemptomatik bakteriüride hastada klinik yokken, pyelonefritte sistemik belirti ve bulgular, sistitte alt üriner sistem semptomları ön plandadır (1). Özellikle yenidoğan döneminde üriner sistem enfeksiyonları özgün bulgulara sahip değildir. Hastaların başvuru sebepleri beslenememe, kusma, uykuya meyil, halsizlik, ateş, siyanoz, hipotermi veya hipertermi gibi sepsis bulguları olabilir (77). Bulguların spesifik olmaması nedeniyle VUR ve ÜSE atlanabilir, bunun sonucunda uzun dönemde böbrek parankiminde ciddi hasarlanma meydana gelebilir. Bu sebeple beslenememe, huzursuzluk, halsizlik, ateş gibi spesifik olmayan bulgularla başvuran hastalarda idrar tetkiki ve idrar kültürü için örnek alınmalıdır (78). Bu nedenle tetkik için tuvalet eğitimi olmayan hastalardan steril idrar poşeti, üriner kateterizasyon veya suprapubik aspirasyonla, tuvalet eğitimi olan hastalardan orta akım yöntemi ile idrar örneği alınmalıdır. ÜSE düşündüren klinik ile birlikte idrar tetkikinde lökosit, bakteri görülmesi, nitrit pozitifliği ve idrar kültüründe anlamlı sayıda tek bir çeşit bakterinin üremesi ÜSE tanısını koydurur (1)

Yapılan çalışmalarda reküren üriner sistemi enfeksiyonlarında VUR oranında artış saptanmıştır. 919 ÜSE geçiren kız hasta üzerinde yapılan araştırmada > 38,5 °C derece ateşi olan ve 6 aydan küçük çocukların %56'sında VUR saptanmış olup, bu oran 10 yaş

üzeri çocuklarda %13 olarak bulunmuştur (79). Fetal USG’de hidronefroz saptanan hastalarda %10-30 oranında VUR gözlemlenmiştir (78).

Antenatal hidronefroz tanısı olan, ateşli TİYE geçiren, USG sonucu mesane duvarında kalınlaşma olan ve posterior üretrada dilatasyon gibi alt üriner sistem darlık bulgusu saptanan, mesane boşaltımında yetersizliği olan, böbrek boyutlarında artış olan hastalarda VCUG yapılması önerilmektedir (78). VUR tanısı almış bireylerin kardeşlerinde ÜSE üriner USG’de renal skar düşündüren böbrek kontür düzensizliği, böbrek boyutlarında küçülme ve böbrek boyutları arasında fark olması durumunda da VCUG önerilmektedir (80). Unutulmamalıdır ki, VUR tanısı alan hastalarda tek bir ÜSE sonrasında ve klinik bulgular ortaya çıkmadan RPS gelişebilir (81).

2.12. Görüntüleme Yöntemleri

2.12.1. Ultrasonografi (USG)

Non-invaziv olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle üriner sistem değerlendirilmesinde USG en sık kullanılan yöntemdir. VUR’un en önemli bulgusu olan renal pelvis dilatasyonu USG’de kolayca saptanır. Bunun dışında VUR tanılı hastaların izleminde USG yardımı ile ureter ve kaliksiyel dilatasyon, böbrek medulla ve parankim ayırımının kaybolması, displazi, pelvis ve ureter duvar kalınlaşması, böbrek medulla ekojenitesinde artma, mesane kapasitesinin artması, renkli doppler yardımıyla dilate ureterlerde türbülans izlenebilir (82). Fakat özellikle düşük dereceli VUR hastalarında yanlış negatiflik oranı yüksektir (33). Diğer taraftan VUR tanısı USG ile konulamaz, normal USG bulguları ile VUR ekarte edilemez, bu nedenle VUR tanısında USG’nin rutin kullanımı yoktur (83). USG VUR tanısından şüphelenilmesini sağlar ve özellikle tanı aldıktan sonra takibinde kullanılabilir.

2.12.2. Tc-99m DMSA sintigrafi

Tc-99m perteknetat işaretli dimerkaptosüksinik asid (DMSA) sintigrafisi ÜSE geçiren hastalarda RPS belirlemede; iyileşme ve/veya kalıcı böbrek hasarını belirlemede en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Tc-99m ile işaretli glukohptonat ise renal ekskresyon hakkında bilgi verir. Kullanılan radyaktif maddenin dağılım şekli böbrek

korteksinin morfolojisini gösterir. Proksimal renal tübüler hücre membran tansport disfonksiyonu ve kortekste kan akımında bozulma durumunda DMSA yaygın veya fokal olarak azalmış tutulumu gösterir (84).

DMSA sintigrafisi ile diferansiyel böbrek fonksiyonu (DBF) yani her böbreğin toplam böbrek fonksiyonuna katkısı hesaplanabilir. DBF normal referans aralığı %44-56 arasında değişkenlik gösterir (85).

Akut piyelonefrit tanılı hastaların DMSA sintigrafisinde böbrek konturları korunmuş olmasına karşın azalmış aktivite tutulumunu gösteren fokal alanlar görülebilir. RPS durumunda ise volüm kaybı ön planda olur. Akut piyelonefritte iyileşme olması durumunda sintigrafi bulguları normale dönebildiği için kalıcı RPS açısından en erken sintigrafi çekilme zamanı enfeksiyon sonrası 3. ay olarak kabul edilir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda RPS açısından DMSA sintigrafisi için en uygun sürenin postenfeksiyon 6. ay ve hatta 12. ay olduğu gösterilmiştir (86).

2.12.3. Ürodinamik değerlendirme

Alt üriner sistem fonksiyon bozukluğuna bağlı sekonder VUR şüphesinde mesane disfonksiyonu ve basınçların değerlendirilmesinde faydalıdır (87).

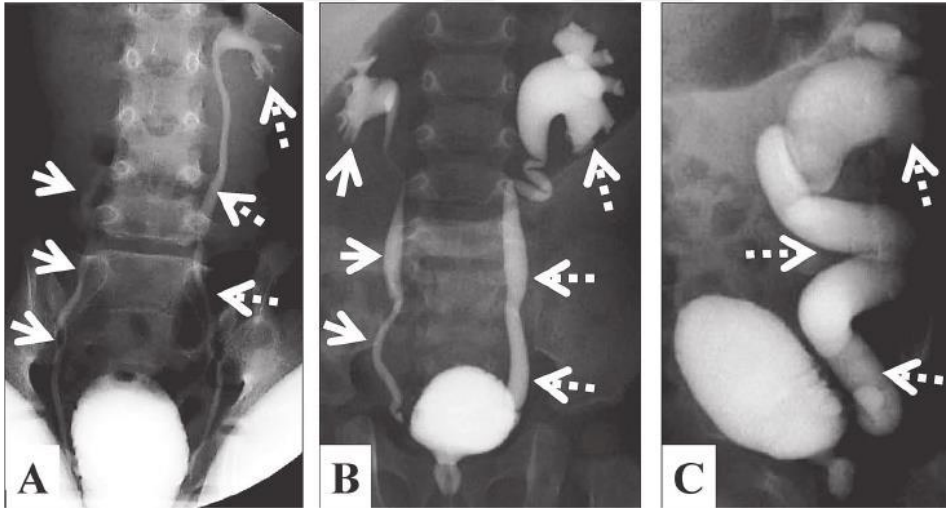
Lumbosakral patolojileri bulunan (örn meningomiyelose, okült spinal disrafizm ve s.) VUR tanılı hastalarda mesane disfonksiyonu ayırıcı tanısı amacıyla ürodinamik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. VUR tanılı bir grup hastalarda mesane disfonksiyon bulguları belirgin olmayıp ancak nörojenik mesane saptanması açısından ürodinamik değerlendirme önemli olabilir (3).

2.12.4. Voiding sistoüretrogram (VCUG)

VUR hastalığının tanı ve sınıflandırılmasında altın standart kabul edilen yöntemdir (88). İnvaziv bir işlem olup üretral kateterizasyon gerektirdiği için çocuk hastalarda ve ebeveynlerde anksiyete oluşturabilir. Bunun yanı sıra radyasyon maruziyeti de vardır. Üretradan gönderilen ince bir kataterin mesanenin dilüe edilmiş kontrast vasıtasıyla doldurulup dolma, işeme esnasında ve işeme sırasında spot filmler alınarak veya floroskopi ile izlenerek yapılan bir işlemdir. Verilen dilüe kontrast madde mesane

hizasından 70-100 cm yukardan ve 70-100 cm/H₂O basıncı geçmeyecek biçimde yavaş hızda doldurulur (22). Kontrast maddenin hacmi mesane völümüne göre belirlenir, bunun için 1 yaş altındaki hastalarda 7 x kg (vücut ağırlığı); 1 yaş üstünde [yaş (yıl) +2] x 30 ml formülü kullanılır ve völüm hesaplanır (22).

Bazı hastalarda VUR mesane dolumu sırasında bile saptanabilir. Çocuğun işemesi mesane dolduğunda ve kateter çıkarılmadan sağlanır. İşeme komutuna uyamayan hastalarda batin alt kısmına masaj ile miksiyonu başlatmak veya ılık su uygulanması yapılabilir. Bazı durumlarda siklik VCUG denilen mesaneyi tekrar tekrar doldurup boşaltmak gerekebilir. Çekim sırasında mesane boynu ve üretra oblik grafiler vasıtasıyla gösterilmelidir. En son miksiyon sonrasında mesanede rezidüel idrar açısından da çekim gerçekleştirilmelidir. VCUG öncesinde hastanın aktif ÜSE olup olmaması için mutlaka idrar kültürü bakılmalıdır, ÜSE varsa çekim yapılmamalıdır.



Şekil 8. VCUG sonucu saptanan VUR dereceleri (89)

A. Ön-arka görünüm. Düz oklar kontrast maddenin dilatasyon olmadan sadece üreteri doldurduğu sağ taraflı 1. derece reflüyü gösterirken, kesik oklar kontrast maddenin üreteri ve dilatasyonsuz toplayıcı sistemi doldurduğu sol taraflı 2. derece reflüyü gösterir.

B. Ön-arka görünüm. Düz oklar, kontrast maddenin kalikslerin hafif küntleşmesiyle birlikte üreteri ve toplayıcı sistemi doldurduğu ve hafifçe genişlettiği sağ taraflı 3. derece reflüyü gösterirken, kesik oklar, kontrast maddenin doldurduğu ve büyük ölçüde genişlediği 4. derece reflüyü gösterir. Üreter ve kalikslerin köreldiği toplayıcı sistem. Üreterde bir miktar kıvrım da mevcuttur.

C. Yandan görünüm. Kesik oklar, kontrast maddenin büyük ölçüde genişlemiş toplama sistemini doldurduğu 5. derece reflü gösterir. Papiller izlenim kaybı ile tüm kaliksler körelmiştir ve intrarenal reflü mevcut olabilir. Önemli üreteral dilatasyon ve kıvrım vardır.

Hastanın üretral darlığı varsa VCUG çekimi sırasında anatomik olarak obstruksiyon bölgesi lokalizasyonu belirlenebilir, mesanede olan trabekülasyon, divertiküller saptanabilir (82). VCUG yönteminin istenmeyen dezavantajları invaziv olması, radyasyona maruziyet, VUR'un varlığını ve derecesini olduğundan düşük hesaplayabilmesidir (82).

2.13. VUR tedavisi

VUR hastalarında uygulanan tedavinin amacı TİYE'yi engelleyerek, öngörülen komplikasyonların önüne geçmektir. Bu komplikasyonlar başlıca RPS ve buna bağlı proteinüri, hipertansiyon ve KBH gelişimidir. Tedavi yaklaşımları konservatif ve cerrahi yöntemler olarak iki ana grupta incelenir. Tedavi şekline karar verirken bazı kriterler göz önünde bulundurulur, bunlar hastanın yaşı, cinsiyeti, VUR derecesi, VUR'un çift veya tek taraflı olması, RPS durumu, alt üriner sistem disfonksiyon varlığı ve hasta uyumudur (90).

Özellikle cerrahi tedavi için bu kriterlerden bir veya bir kaçının kompleks değerlendirilmesi gerekir, örnek olarak 1 yaş altında spontan rezolusyon nedeniyle konservatif tedavi önerilirken, grade V VUR varlığında hastanın klinik durumunun ağırlığına göre cerrahi yöntem daha uygun olabilir. 1 yaştan üstünde olan unilateral VUR ve bilateral düşük dereceli VUR tanılı hastalarda konservatif yaklaşım önerilir. Grade III, IV, V persistan VUR vakalarında cerrahi tedavi önerilmektedir (87). Bilateral yüksek dereceli VUR tanısı olan hastalarda cerrahi yaklaşım en uygun seçim olarak belirlenmiştir (19).

2.13.1. Konservatif Tedavi ve Antibiyotik Profilaksisi

Konservatif tedavi devamlı ya da aralıklı kemoprofilaksiyi, alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda mesane rehabilitasyonunu ve ÜSE açısından yakın takibi içermektedir (91).

VUR'un spontan rezolüsyon oranının özellikle erken yaşlarda evre I ve II'de %80; evre III ve IV'de %50 gibi yüksek oranlarda saptandığı çalışmalarda olduğu göz önünde bulundurulur ise konservatif takip oldukça iyi bir seçenektir (22). Rekürren ve febril ÜSE olmayan hastalarda USG, DMSA sintigrafisi ve VCUG ile izlenme yeterli olabilir (90).

VUR ve TİYE’de kemoproflaksi oldukça tartışmalı bir konu olmuştur. Bu konuda yapılmış en büyük çalışmalardan birisi RİVUR çalışmasıdır (92) VUR tanılı 607 çocuk plasebo kontrollü olarak proflaksi verilerek 2 yıl üzerinde izlenmiştir. Sonuç olarak proflaksi faydalı bulunmuştur fakat alt grup analizlerinde proflaksinin esas olarak ilk ÜSE’si ateşli olan ve mesane barsak disfonksiyonu olan çocuklarda etkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışma sonunda proflaksi önerilen yüksek riskli hasta grubu; sünnetsiz erkek çocuklar, kabızlık ve mesane barsak disfonksiyonu olan VUR’lu hastalar, grade 4 VUR’lu hastalar. Başka çalışmalarda da Evre IV ve V VUR hastalarında progresif renal hasarı önleme nedeniyle devamlı antibiyotik profilaksisi uygun görülürken, düşük dereceli VUR hastalarında yararının olmadığı gösterilmiştir (93). İsveç reflü çalışmasında ise 1-2 yaş arası 2-4. Derece VUR olan kız ve erkek çocuklar tedavisiz izlem, antibiyotik proflaksisi ve endoskopik subüreterik enjeksiyon açısından kıyaslandı ve kız çocuklarının proflaksi ve endoskopik tedaviden fayda görebileceğini gösterdi (94). 576 hastanın incelendiği PRİVENT (*Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts*) çalışmasında plasebo grubunda hastaların %19’unda ve trimetoprim-sulfamethoksazol grubunda ise hastaların %13’ünde ÜSE geliştiği gözlenmiştir. Fakat antibiyotiklerin bu etkisinin yaş, cinsiyet, VUR durumu ve VUR derecesi gibi değişkenler den etkilenmediği ve yeni renal skar oluşumunda 2 grup arası bir fark olmadığı görülmüştür (95).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü (NİCE) her VUR hastasına rutin antibiyotik tedavisini uygun görmüyor (96). Fakat buna karşın Avrupa Üroloji Derneği (EAU) işeme eğitimi verip alt üriner sistem disfonksiyonu dışlanana kadar hastalara kemoprofilaksi önermektedir (90). Kemoprofilaksinin kesilmesine spontan rezolüsyona, ÜSE sıklığına ve işeme eğitimi alıp almamasına bakarak karar verilebilir (92).

Özetle AAP’ın antibiyotik profilaksisi önerdiği çocuklar:

- Posterior üretral valv (PUV) ve mesane disfonksiyonu gibi üriner anomalisi olan VUR ile takipli çocuklar
- IV - V derece VUR’u olan çocuklar

- İşeme disfonksiyonu olan VUR ile takipli çocuklar
- Ateşli TİYE olan çocuklar
- Renal displazi ve veya parankimal skarı olan çocuklar
- Ateşli ÜSE geçirmesi sebebiyle radyolojik görüntüleme beklemekte olan çocuklar
- ÜSE ve ailede VUR nedeniyle VCUG çekilmesi planlanan çocuklar (78).

ÜSE tedavisinde 2 ayın altındaki hastalarda veya ağızdan ilaç alamayan (klinik olarak iyi olmayan/septik, kusma, yetersiz beslenen) çocuklarda parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir. İdrar kültürü sonuçları ve antimikrobiyal duyarlılık testi mevcut olduğunda, hedefe yönelik bir monoterapi şiddetle tavsiye edilir (97). Yenidoğan hastalarda antibiyotik seçenekleri arasında amikasin, gentamisin, seftriakson, tobramisin önerilmektedir (98). Tedaviye dirençli enfeksiyon durumunda pediatrik enfeksiyon uzmanı görüşü alınması tavsiye edilmektedir. Ateşli ÜSE olan çocuklarda toplam antimikrobiyal tedavi süresini belirleyecek çok az veri bulunmaktadır. Bununla birlikte, 7-10 günlük periyotlarla tedavi <90 günden küçük çocuklarda da güvenli kabul edilir (97). 3 aylıktan küçük bebeklerde çoğu oral antibiyotiğin biyoyararlanımına ilişkin sınırlı veri vardır (99).

Profilakside kullanılan ajanlar <2 aylık hastalarda amoksisilin, daha büyük çocuklarda ise artmış *Escherichia Coli* direnci sebebiyle trimetoprim-sulfometoksazol veya nitrofurantoin'dir. Kemoprofilaksinin verilme süresi ile güvenilir bilgiler bulunmamaktadır (90).

Yapılan çalışmalarda erken bebeklik dönemindeki erkek çocuklarda artmış ÜSE riskini azaltmak için sünnet uygulaması faydalı bulunmuştur (100).

2.13.2. Endoskopik cerrahi

Konservatif yaklaşımla fayda sağlanamayan olgularda cerrahi tedavi en uygun yaklaşımdır. VUR tedavisinde cerrahi yaklaşımlar içerisinde STİNG (*subureteral teflon injection*) olarak bilinen endoskopik teknik en çok kullanılan cerrahi tedavi seçimidir. Klasik STİNG yöntemini O'Donnel ve Puri ilk kez tanımlamışlardır (101). Özellikle grade

I-II-III VUR olgularında başarı oranının yüksek olması, komplikasyonların minimum olması nedeniyle günümüzde en çok başvuru alan cerrahi yöntemdir (102).

Endoskopik yöntemin olumlu taraflarından biri de işlemin yarım saat gibi kısa zamanda gerçekleştirilmesi ve hastanın kısa sürede taburcu olabilmesidir. Ağrılı işeme dışında ciddi bir komplikasyon görülme sıklığı çok azdır. STİNG metodunda tedavide başarı oranı açık cerrahi yöntemlere nazaran az olsa da, bu işlemin 2-3 kere tekrarlanma imkanı mevcuttur (103). Başarısızlık durumunun teknik açıdan açık cerrahi yöntemlere kontraendikasyon oluşturmaması önemli avantajdır. VUR ile beraber üreterosel veya farklı üriner sistem anomalilerinin olduğu durumlarda STİNG başarısız olabilir.

Şekil 8. O'Donnell-Puri tekniği kullanılarak yapılan endoskopik VUR tedavisi

Bazı hastalarda ise STİNG uzun süreli medikal tedavi yerine en uygun seçenek olabilir, örnek olarak kız çocuklarında spontan düzelmeyen düşük dereceli VUR vakaları gösterilebilir. Bunun dışında bilateral RPS olan; yüksek derece VUR ve TİYE olan fakat cerrahi işlem yapılamayan hastalarda endoskopik yaklaşım en uygun seçimdir (103).

İşlem sırasında subüreterik bölgeye Teflon, kollajen, aljinatlı kondrositler, polidimetilsiloksan (macroplastik), dekstranomer hyaluronik asit (Dx/HA) kullanılır. Çalışmalarda hiyaluronidaz/dekstranomer kullanılarak sağlanan başarı grade 1-2. VUR'da %79 oranında, grade 3 VUR'da %72 oranında, grade 4 VUR'da ise %63 ve grade 5 VUR'da ise %51 oranında olduğu gözlemlenmiştir (104).

2.19.3. Açık cerrahi

VUR tanılı hastaların tedavisinde altın standart cerrahi teknik açık cerrahi olup %90-95 başarı şansı mevcuttur. Fakat açık cerrahi uygulamalarda başarı oranı yüksek olmasına rağmen renal skar insidansında belirgin derecede azalma gözlenmemiştir (105).

Açık cerrahide uygulanan üreteroneosistemi ameliyatının temel prensipleri Tanagho tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

I.Müsküler dokusu yeterince gelişmemiş olan üreterin distal 2-3 cm'lik bölümünün diseksiyonu

II. İntravezikal üreterin submukozal pozisyona konulması

III. Yeni üreterorifis duvarının trigonal kas duvarına tespiti (106)

Açık cerrahi endikasyonları:

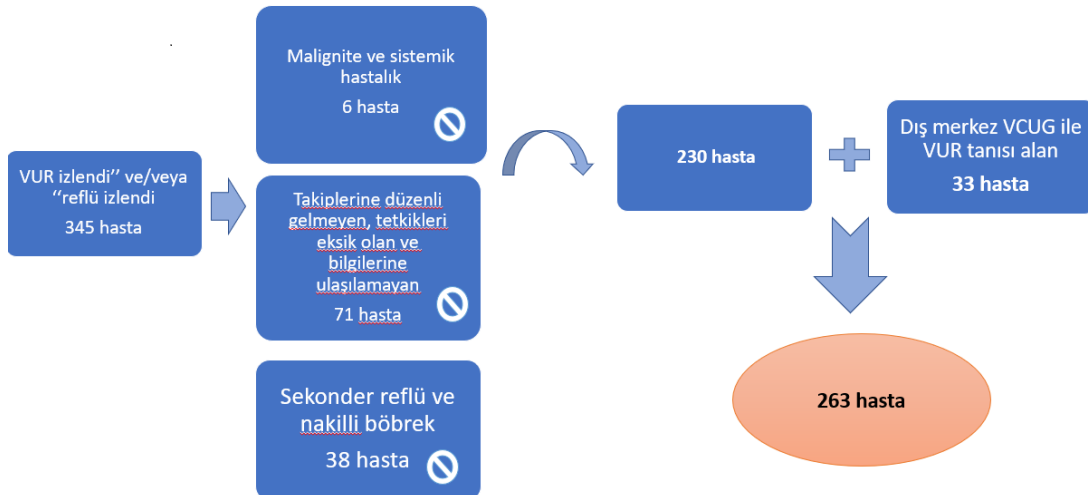
- Antibiyotik profilaksisi almasına rağmen TİYE geçirme
- IV veya V dereceli VUR
- Üriner sistem gelişim anomalisi
- Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve yeni renal skarın meydana gelmesi
- VUR'a eşlik eden darlıklar
- Beş yaşından büyük medikal tedaviye yanıt vermeyen VUR'u olan hastalar
- Yüksek dereceli VUR ile takipli edilen ve paraüreteral divertikülü olan hastalar
- Endoskopik subüreterik enjeksiyon yöntemi ile olumlu sonuç alımayan VUR hastaları (107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30/06/2022 tarihli ve 2012-KAEK-15/2158 sayılı kararı ile onay alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya 01 Ocak 2010 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında 0-18 yaş arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bölümü'nde Primer VUR nedeniyle izlenen hastalar dahil edildi.

Bu hastaların belirlenmesi için hastane otomasyonu üzerinden, 1 ocak 2010 – 31 aralık 2021 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji bölümüne başvurusu olan 0-18 yaş arası hastaların, VCUG sonuçlarında “VUR izlendi” ve/veya “reflü izlendi” ibaresi tarandı. Toplam 345 hasta bulundu. Sekonder reflüsü olan (meningomyelosel, gergin kord sendromu, posterior üretral valv (PUV), kloaka anomalisi ve diğer nedenlere bağlı nörojenik mesanesi olan, önceden mesane ve üriner sisteme yönelik cerrahi geçirmiş hastalar) ve nakilli böbreğe reflüsü olan toplam 38 hasta, malignite ve sistemik hastalık (Fankoni sendromu, trisomi 18 ve diğer) öyküsü olan 6 hasta, takiplerine düzenli gelmeyen, tetkikleri eksik olan ve bilgilerine ulaşılamayan 71 hasta çalışma dışı bırakıldı (toplam 115 hasta). Diğer 230 hasta çalışmaya dahil edildi. Bölümümüzde takipli, ancak dış merkezde VCUG çektilererek VUR tanısı almış 33 hasta da, poliklinik taramaları yapılarak tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi. Toplam 263 hastanın klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi.



Şema: Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen hasta grupları

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları hastane otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Hastaların başvuru yaşları, takip süreleri, antenatal hidronefroz varlığı, ateşli İYE varlığı, tansiyon ölçümleri, proteinüri derecesi, GFH değerleri, üriner USG’de hidronefroz varlığı, VCUG’daki VUR derecesi, sintigrafi ile tespit edilen skar varlığı, profilaktik antibiyotik kullanımı ve tedavi yöntemleri kaydedildi.

Hastalar değerlendirilirken VUR derecesi açısından düşük ve yüksek dereceli olarak iki gruba ayrıldı; Grade 1, 2, 3 reflüer düşük-orta dereceli, grade 4, 5 reflüer yüksek dereceli olarak değerlendirildi (16)

Hastaların geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonları (İYE) kaydedilirken ateşli olan enfeksiyonlar dikkate alındı. Kliniği olan hastalarda idrar tetkikinde piyüri, lökosit esterez pozitifliği, nitrit pozitifliği ve/veya idrar kültüründe anlamlı derecede üreme olması İYE olarak kabul edildi. Toplam 2 ve daha fazla ÜSE geçiren hastalar TİYE kabul edildi.

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kullanıldı. GFH serum kreatinin düzeyleri kullanılarak Schwartz yöntemi ile hesaplandı (108).

Schwartz formülü: $GFH = k \times \text{boy (cm)} / \text{plazma kreatinin}$

(K sabiti 0,413, sonuç birimi; ml/dk/1.73m²).

Proteinüri değerlendirmesi için tam idrar tetkikinde protein pozitif saptanan hastaların spot idrar protein, spot idrar kreatinin, 24 saat idrar protein ve volum değerleri kaydedildi. Spot idrar protein/kreatinin > 0.2 ve/veya 24 saat idrar protein > 4 mg/m²/saat olan hastalar proteinürik kabul edildi. Hastaların tansiyon değerleri kaydedildi, > 13 yaş hastalar için > 130/80 olması, < 13 yaş hastalar için > 95. persentil olması hipertansiyon olarak değerlendirildi (109).

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22 paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımlarının belirlenmesi için öncelikle Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilks normallik testleri uygulandı, değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde ki-kare testi ve MannWhitney U testi kullanıldı, anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, p<0,05 olması durumunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nefroloji Polikliniğinde 01/01/2010-31/12/2021 tarihleri arasında izlenen VUR tanılı hastalar dahil edildi. Çalışmamızda toplam 263 hasta (E/K=107/156) incelendi. Hastaların başvuru yaşı ortalaması $3,80 \pm 3,80$ yıl, ortalama izlem süresi $3,99 \pm 3,23$ yıl saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların cinsiyet dağılımı, başvuru yaşı ve izlem yılı özellikleri

	Kız 156 Hasta (%59.3)		Erkek 107 Hasta (%40.7)		Toplam 263 Hasta	
	Ortalama $\pm$ SD*	Ortanca (min-maks) [#]	Ortalama $\pm$ SD*	Ortanca (min-maks) [#]	Ortalama $\pm$ SD*	Ortanca (min-maks) [#]
Başvuru Yaş (yıl)	$4,65 \pm 3,83$	4,04 (0,02-15,92)	$2,56 \pm 3,42$	0,66 (0,06-17,42)	$3,80 \pm 3,80$	3,08 (0,02-17,42)
İzlem Yılı	$3,74 \pm 3,14$	2,83 (0,02-15,08)	$4,35 \pm 3,35$	3,50 (0,09-15,85)	$3,99 \pm 3,23$	3,12 (0,02-15,85)

*SD; standard deviasyon

[#] min; minimum değer, maks: maksimum değer

Çalışma grubumuzu VUR derecelerine göre sınıflandırdık (16). VCUG raporunda VUR 1-2 ve 3. derece ise reflü, düşük orta dereceli, 4. ve 5. derece ise yüksek dereceli olarak sınıflandırıldı. Çalışma grubumuzu daha çok yüksek dereceli reflü hastaları (150 hasta, %57,03) oluşturmakta idi. Çalışmamızda kız hastalarda daha çok düşük-orta dereceli reflü saptanırken (86 hasta, %55,1), erkek hastalarda daha çok yüksek dereceli reflü (80 hasta, %74,8) saptandığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Reflü derecesinin sınıflandırılması ve sınıfların cinsiyete göre dağılımı

Reflü Derecesi		Kız Hasta Sayısı (%)		Erkek Hasta Sayısı (%)		Toplam
1. Derece	Düşük-Orta Dereceli Reflü	10 (%6,4)	86 (%55,1)	1 (%0,9)	27 (%25,2)	113 (% 42,97)
2. Derece		18 (%11,5)		8 (%7,5)		
3. Derece		58 (%37,2)		18 (%16,8)		
4. Derece	Yüksek Dereceli Reflü	44 (%28,2)	70 (%44,9)	33 (%30,8)	80 (%74,8)	150 (%57,03)
5. Derece		26 (%16,7)		47 (%43,9)		
Toplam		156 (%100)		107 (%100)		263 (100)

Başvuru kliniklerine göre hastalar incelendiğinde hastaların daha çok ÜSE geçirdikten sonra (%79,1) ileri tetkik için kliniğimize başvurduğu görülmektedir. En sık ikinci başvuru nedeni ise antenatal hidronefrozdur (HN). Erkek çocuklarda antenatal HN tanısı ile başvuru oranı kız çocuklardan belirgin olarak daha yüksektir. Erkeklerin %30.8'i antenatal HN ile başvururken kız çocuklarında bu oran yalnızca %8.3'dür. Kronik böbrek hastalığı (KBH) komplikasyonları üremi semptomları, aşırı yüklenme bulguları ve sıvı elektrolit dengesi bozuklukları olarak belirlenmiş olup yalnızca 3 (%1,1) hasta bu klinik bulgular ile başvurdu. Altı hasta ise ultrasonografide (USG) insidental hidronefroz ve/veya böbrek boyut farklılığı tespit edilerek ileri tetkik için kliniğimize yönlendirildi (Tablo 3). Esasen antenatal HN'lu hastaların bir kısmı ve anormal USG bulgusu olan hastaların bir kısmı VCUG çekimi öncesi kliniğimizde bir süre takip edildi ve ateşli ÜSE gözlemlendikten sonra VCUG çekimleri planlandı.

Tablo 3: Hastaların başvuru kliniğine göre dağılımı

	Kız Hasta Sayısı (%)	Erkek Hasta Sayısı (%)	Toplam Hasta Sayısı (%)
İYE*	140 (%89,7)	68 (%63,6)	208 (%79,1)
Antenatal Hidronefroz	13 (%8,3)	33 (%30,8)	46 (%17,5)
KBH [#] komplikasyonu	1 (%0,6)	2 (%1,9)	3 (%1,1)
Anormal USG ^β bulgusu	2 (%1,3)	4 (%3,7)	6 (%2,3)
Toplam	156 (%100)	107 (%100)	263 (%100)

*İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, [#]KBH: Kronik böbrek hastalığı, ^βUSG: Ultrasonografi

VUR şüphesi halinde istenecek ilk görüntüleme tetkiki ultrasonografidir (USG). Kliniğimizde VUR tanılı hastaların tanı anındaki USG'leri geriye dönük tarandığında hastaların yaklaşık yarısında (125 hasta, % 47,5) HN saptandı. Renal pelvis AP (anteroposterior) çapının > 5 mm olması hidronefroz olarak kabul edildi. VUR tanısı olan erkek hastalarda HN, kız çocuklarına göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4).

Erkek hastaların %60,8’nde HN saptanmışken, kız hastalarda bu oran %38,5 olarak bulundu.

Tablo 4: Hidronefroz bulgusunun cinsiyetler arasında karşılaştırılması

	Hidronefroz		Hasta Sayısı (%)		p*
Erkek	HN var	Unilateral	37 (%34,6)	65 (%60,8)	<0,05
		Bilateral	28 (%26,2)		
	HN yok		42 (%39,3)		
	Total		107 (%100)		
Kız	HN var	Unilateral	41 (%26,3)	60 (%38,5)	
		Bilateral	19 (%12,2)		
	HN yok		96 (%61,5)		
	Total		156 (%100)		

*Ki kare testi

Düşük orta dereceli reflüsü olan hastaların %34.52’unda HN varken, yüksek dereceli reflü olan hastaların %57.3’ünde HN saptandı (Tablo 5), yüksek dereceli reflüsü olan hastalarda HN anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 5: Reflü derecesi ile hidronefroz varlığı karşılaştırılması.

	Hidronefroz		Toplam	p*
	Var	Yok		
Düşük-Orta Dereceli Reflü	39 (%34.5)	74 (%65.5)	113 (%100)	<0,05
Yüksek Dereceli Reflü	86 (%57.3)	64 (%42.7)	150 (%100)	
Toplam	125	138	263	

*Ki kare testi

VUR tanılı hastalarda USG ve diğer tetkikler ile saptanan ek renal patolojiler Tablo 6’daki gibidir. En fazla saptanan anormal USG bulgusu HN’dan sonra atrofik böbrek olmuştur. Soliter böbreği olan (renal agenezi ve multistikistik displastik böbreği olan hastalar) 9 hasta incelendiğinde; 5 hastada yüksek dereceli, 4 hastada düşük dereceli reflü olduğu, 3 hastanın renal skarı olduğu, 3 hastanın hipertansif olduğu ve proteinürisinin olduğu, 6 hastaya sting yapıldığı, 4 hastanın GFH <90 ml/dk/1,73m² olduğu görüldü.

Tablo 6: Eşlik Eden Renal Patolojiler

Eşlik Eden Renal Patoloji	Hasta Sayısı
Atrofik Böbrek	26
Çift Toplayıcı Sistem	16
Hipodisplastik Böbrek	14
Böbrek Taşı	6
Renal Agenezi	5
Multistikistik Displastik Böbrek	4
Up Darlık	3
Hipospadiasis	1

Normal glomerüler filtrasyon hızı (GFH) seviyeleri yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğüne göre değişir (110). GFH bebeklikten itibaren olgunlaşma ile artar ve iki yaşında yetişkin ortalama değerine yaklaşır (111). İki yaşın altında güvenilir normal GFH değerleri değişken olduğu için çalışmamızda GFH incelenirken 2 yaş üzeri çocuklar değerlendirilmeye alındı. Hastalar $GFH < 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ ve $GFH > 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olarak gruplandırıldı. $GFH < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ olması kronik böbrek hastalığı evre 2 (ılımlı GFH azalması ile birlikte böbrek hasarının başlaması) olarak kabul edildi (112). Buna göre başvuruda > 2 yaş olan toplam 151 ve izlem sonunda > 2 yaş olan 238 hastanın GFH değerleri incelendi (Tablo 7).

Tablo 7: Başvuru ve izlem sonundaki GFH değerlerinin incelenmesi ve sınıflandırılması

	Değerlendirilen Hasta Sayısı	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-maks)		Hasta Sayısı (%)
Başvuru GFH*	151	120,62 $\pm$ 23,19	123,00 (25-183,30)	<90	10 (%6,6)
				>90	141 (%93,4)
Son GFH [#]	238	122,89 $\pm$ 36,35	119,00 (8,10-252,20)	<90	21 (%8,8)
				>90	217 (% 91,2)

* > 2 yaş üzerindeki 151 hastada değerlendirildi. Birimi; ml/dk/1,73m^2

[#] > 2 yaş üzerinde 238 hastada değerlendirildi. Birimi; ml/dk/1,73m^2

Başvuru sırasında $< 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ GFH ile başvuran hasta oranı %6,6 iken (10 hasta), ortalama $3,99 \pm 3,23$ yıllık izlem sonrasında $< 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ saptanan hasta oranı %8,8 idi (21 hasta) (Tablo 8). İzlem süresi sonundaki GFH sınıflandırılarak reflü derecesi, cinsiyet ve renal skar varlığı ile karşılaştırıldı. Erkek hastalarda ve renal skarı olan hastalarda GFH, skarı olmayan hastalara göre daha düşük saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 8). $GFH < 90 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olan 21 hasta incelendiğinde bu hastaların 15'inde (%71,4) yüksek

dereceli reflü, 16'sında (%76,2) DMSA'da renal skar vardı. Bu sonuç oldukça anlamlı görünmekle birlikte, GFH>90 ml/dk/1,73m² olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında reflü derecesi ile GFH grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı.

Tablo 8: İzlem sonu GFH'nın sınıflandırılarak cinsiyet, VUR derecesi, renal skar varlığı ile karşılaştırılması

		GFH* (izlem sonunda)		p#
		> 90	< 90	
Cinsiyet	Kız	140 (%64,5)	8 (%38,0)	0,017
	Erkek	77 (%35,5)	13 (%62,0)	
Reflü Derecesi	Düşük-orta	100 (%46,0)	6 (%28,6)	0.123
	Yüksek	117 (%54,0)	15 (%71,4)	
Skar varlığı*	Var	115 (%52,9)	16 (%76,2)	0.041
	Yok	102 (%47,1)	5 (%23,8)	
Toplam hasta sayısı		217 (%100)	21 (%100)	

* Birimi; ml/dk/1,73m², >2 yaş hastalar

Ki kare testi

Çalışmamızda hastaların en az iki ateşli ÜSE geçirmiş olması (başvuru öncesinde ve/veya izlem sırasında) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (TİYE) olarak değerlendirildi. TİYE beklendiği şekilde kız çocuklarda erkeklerden anlamlı derecede fazlaydı (p<0.05). Düşük-orta dereceli reflüsü olanlar ile yüksek dereceli reflüsü olanlar TİYE açısından karşılaştırıldığında; düşük orta dereceli reflüsü olanlarda TİYE'nin daha fazla oranda görüldüğü tespit edildi, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TİYE olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında TİYE olan hastalarda daha fazla renal skar saptanmadı.

Tablo 9: TİYE olan hastaların incelenmesi

		TİYE hasta sayısı (%)		p
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kız	131 (68,6%)	25 (34,7%)	<0,05
	Erkek	60 (31,4%)	47 (65,3%)	
Reflü Derecesi	Düşük-orta	89 (46,6%)	24 (33,3%)	0.053
	Yüksek	102 (53,4%)	48 (66,7%)	
Skar varlığı*	Var	102 (53,4%)	35 (48,6%)	0,488
	Yok	89 (46,6%)	37 (51,4%)	
Toplam hasta sayısı		191 (100%)	72 (100%)	

*DMSA sintigrafi ile tespit edilen skar varlığı

VUR tanılı hastaların tedavi, izlem ve prognozlarının belirlenebilmesi için statik böbrek sintigrafisi (Tc-99m Dimercaptosuccinic Acid, DMSA sintigrafisi) çekilmektedir. DMSA böbreklerdeki kortikal hasar (skar) hakkında bilgi verir. Çalışma grubumuzda incelenen VUR tanılı hastaların yaklaşık yarısında (%52,1) renal skar tespit edildi. Renal skarı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında cinsiyet, reflü derecesi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 10). Proflaktik antibiyotik kullanmayan hastalarda, kullananlara göre renal skar daha yüksek oranda tespit edildi ($p < 0.05$). Çalışma grubumuzda renal skarı olan hastalarda proteinüri ve hipertansiyon olduğu fakat skarsız hastalara göre sıklığının artmadığı gözlemlendi.

Tablo 10: DMSA Sintigrafide Renal Skar Tespit Edilen Hastaların İncelenmesi

		Skar hasta sayısı (%)		p*
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kız	81 (%59,1)	75 (%59,5)	0.947
	Erkek	56 (%40,9)	51 (%40,5)	
Reflü Derecesi	Düşük-orta	57 (%41,6)	56 (%44,4)	0,642
	Yüksek	80 (%58,4)	70 (%55,6)	
Proflaktik antibiyotik kullanımı	Var	61 (%44,5)	72 (%57,1)	0.041
	Yok	76 (%55,5)	54 (%42,9)	
Proteinüri	Var	7 (%5,1)	8 (%6,3)	0,665
	Yok	130 (%94,9)	118 (%93,7)	
Hipertansiyon	Var	10 (%7,3)	8 (%6,3)	0,760
	Yok	127 (%92,7)	118 (% 93,7)	
		137 (%100)	126 (%100)	

*Ki kare testi

Tedavi açısından hastalar incelendiğinde %42,6 hastanın (112 hasta) konservatif tedavi ile izlendiği, %40,7 hastaya (107 hasta) endoskopik cerrahi uygulandığı, %11 hastaya (29 hasta) açık cerrahi uygulandığı, %5,7 (15 hasta) hastaya ise endoskopik cerrahi sonrası açık cerrahi uygulandığı görülmüştür. Konservatif tedavi işeme eğitimi, hastaların iye konusunda uyarılması ve bilgilendirilmesi, gerekirse kabızlık tedavisi ve proflaktik antibiyotik kullanımını kapsamaktadır. Çalışma grubumuzda kız hastaların erkek hastalara göre, TİYE olanların olmayanlara göre, renal skarı olanların olmayanlara göre daha fazla oranda opere edildiği saptanmıştır ($p < 0.05$). Cerrahi yapılan hastalarda reflü derecesi ve GFH sınıflandırması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 11: Cerrahi işlem uygulanan hastaların değerlendirilmesi

		Cerrahi işlem*		p**
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kız	98 (%64,9)	58 (%51,8)	0.032
	Erkek	53 (%35,1)	54 (%48,2)	
Reflü Derecesi	Düşük-orta	60 (%39,7)	53 (%47,3)	0.219
	Yüksek	91 (%60,3)	59 (%52,7)	
TİYE	Var	123 (%81,5)	68 (%60,7)	< 0.05
	Yok	28 (%18,5)	44 (%39,3)	
Proflaktik antibiyotik kullanımı	Var	74 (%49)	59 (%52,7)	0.556
	Yok	77 (%51)	53 (%47,3)	
DMSA Renal Skar	Var	96 (%63,6)	41(%36,6)	< 0.05
	Yok	55 (%36,4)	71 (%63,4)	
Toplam		151 (%100)	112 (%100)	

*Endoskopik cerrahi ve açık cerrahi yapılan hastalar birlikte değerlendirilmiştir.

**Ki kare testi

		Cerrahi işlem		p**
		Var	Yok	
Son GFH*	<90	16 (%10,9)	5 (%5,5)	0,154
	>90	131 (%89,1)	86 (%94,5)	
Toplam		147 (%100)	91 (%100)	

* Birimi; ml/dk/1,73m², >2 yaş hastalar

** Ki kare testi

5. TARTIŞMA

VUR, idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçışıdır (1). Altta yatan patogeneze göre birincil ve ikincil olmak üzere iki gruba ayrılır. VUR'un klinik önemi, VUR'lu hastada enfekte idrarın bakterileri mesaneden böbreğe taşıyarak hastaları akut piyelonefrite yatkın hale getirdiği, bunun da böbrek skarlaşması, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığına yol açabileceği varsayımına dayanmaktadır (113). Ancak, VUR tanılı hastalarda böbrekte skarlaşmaya etki eden faktörler giderek daha fazla sorgulanmaktadır. Sonuç olarak, VUR'un klinik etkisi ve tedavisi tartışmalıdır. Primer VUR çocuklarda en sık görülen ürolojik bulgudur ve yenidoğanların yaklaşık %1'inde görülür. Prenatal hidronefrozu yenidoğanlarda (% 15'e kadar) ve ateşli ÜSE olan çocuklarda (%30 ila 45 arasında) prevalans artmaktadır (92).

Normal sağlıklı çocuklarda VUR prevalansının %0,4 ila %1,8 olduğu tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik verilere dayanarak, ÜSE araştırması sonucunda kızların %2,2'sinin ve erkeklerin %0,6'sının VUR geliştirebileceği tahmin edilebilir (114). Bu veriler, reflüsü olan çoğu çocuğun ÜSE geliştireceği anlamına da gelir. Bununla birlikte, tarama ile tespit edilen VUR olan çocukların çoğunda aktif enfeksiyon bulgularına rastlanmamıştır. Dolayısıyla normal sağlıklı çocuklarda VUR prevalansının önceki tahminlerden daha da yüksek olacağı düşünülmektedir.

Ülkemizde çocuklarda son dönem KBH'nın en sık nedeni (% 32.4) VUR olarak saptanmıştır (3). Pediatrik popülasyonda VUR sonucunda meydana gelen TİYE, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni olarak gözlemlendiği için bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavinin uygulanması ile mevcut komplikasyonların önlenmesi mümkündür.

Sunduğumuz çalışmada OMÜ Çocuk Nefroloji bölümünde VUR tanısı alan ve takip edilen 0-18 yaş arası 263 hastanın verileri incelenmiştir. Geriye yönelik 10 yıllık periyodu tarayarak elde ettiğimiz hasta popülasyonu, bilgimiz dahilinde, literatürdeki benzeri çalışmalara göre geniş bir hasta kitlesine sahiptir. Ülkemizde yürütülen çalışmalar arasında Taşdemir ve arkadaşları (34) 119 VUR hastası incelemiş, Keskinoglu ve arkadaşları geriye yönelik 14 yıllık tarama ile 250 VUR hastası ve etyopatogenezi çalışmış

(115) ve Kaliforniya, ABD' de yapılan bir retrospektif çalışmada 252 hasta araştırılmıştır (116).

Bu çalışmalarla kıyaslandığında yaptığımız araştırmadaki hasta sayısı optimum düzeyde olup analiz sonuçlarımızın literatüre değerli katkıda bulunacağını umut etmekteyiz.

Çocuk Nefroloji Polikliniğinde izlenen VUR tanısı alan ve çalışmaya dahil edilen toplam 263 hasta incelenmiştir: Çalışmadaki E/K oranı 107/156 olarak tespit edilmiştir. Hastaların başvuru yaşı ortalamasının $3,80 \pm 3,80$ yıl (ortanca;3,08, minimum;0,02 ve maksimum;17,42), ortalama izlem süresinin $3,99 \pm 3,23$ yıl (ortanca; 3,12, minimum;0,02 ve maksimum;15,85) olduğunu gözlemledik. Çalışmamızdaki cinsiyet oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Montini ve arkadaşları (117) ve Roussey-Kesler ve arkadaşları (118) sunduğu, prospektif ve çoklu merkezli kohort çalışmalarında, kız çocuklarında VUR olma olasılığının erkeklere göre iki kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. İlginç olarak, sünnetin rutin olarak yapılmadığı ülkelerde cinsiyet farkının daha az olduğunu göstermişlerdir (118). Bu oranın, prenatal hidronefroz tanısı alan bebeklerde tersine döndüğü, doğum öncesi hidronefrozu olan hastalarda VUR gelişme riski açısından erkek egemenliğinin olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda da benzer şekilde antenatal hidronefroz tanısı ile VUR tesbit edilen 46 hastanın 33'ü erkektir.

Küçük çocuklar ve 2 yaşından küçük bebeklerde VUR gelişme ihtimali daha büyük yaştakilere kıyasla yüksektir; bunun nedeni etkilenen çoğu çocuğun yaş ile birlikte spontan rezolüsyon ihtimalinin yüksek olmasıdır (117). Bizim çalışmamızda da VUR tanısı alma yaşı ortalaması 3,80 yaş olarak tespit edilmiş olup bu oran literatür ortalaması ile uyumludur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, İYE atağı sonrasında teşhis edilen VUR hastalarının çoğunu küçük yaştaki çocuklar oluşturmaktadır. Bu durum, VUR'lu 607 çocuğun yüzde 81'inin ateşli ve/veya semptomatik İYE sonrasında teşhis edildiğini bildiren Randomize Vezikoüreteral Reflü (RIVUR) çalışmasında gösterilmiştir (92).

Çalışma grubumuzu VUR derecelerine göre sınıflandırdık: Düşük-orta dereceli ve yüksek dereceli olarak. Yüksek dereceli reflü hastaları (150 hasta, %57,03) çalışmamızda ağırlıkta saptanmıştır ve erkek çocuklarında yüksek dereceli VUR görülme oranı daha fazla tespit edilmiştir (80 hasta, %74,8). 113 hastada ise düşük-orta dereceli reflü

saptanmış olup (%42,97), bu popülasyonun çoğunun kız cinsiyetten oluştuğu (86 hasta, % 76,1) görülmüştür. Yüksek derece VUR'un ağırlıkta olması bilinen literatür çalışmaları ile farklılık göstermiştir. Bu konuda çalışmalar, ağırlıklı olarak düşük-orta dereceli reflünün daha sık tespit edildiğini işaret etmektedir. 2013 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji bölümünde yapılan araştırmada 73 hastada (%77,6) düşük-orta dereceli reflü saptanırken, 21 hastada (22,4%) yüksek dereceli reflü tespit edilmiştir (119). 2021 yılında Marmara Üniversitesinde yürütülen bir çalışmada 197 hastada (73.6%) düşük-orta dereceli reflü bulunurken, 71 (26.4%) hastada yüksek dereceli reflü saptandı (120). Aynı yılda Pakistanda yapılan bir araştırmada 82 (%66,7) hastada düşük-orta dereceli reflü; 41 hastada (%33,3) yüksek dereceli reflü saptanmıştır (121).

Yine reflü derecesine göre hastaları incelediğimizde, çalışmamızda kız hastalarda daha çok düşük-orta dereceli reflü saptanırken (86 hasta, %55,1), erkek hastalarda daha çok yüksek dereceli reflü (80 hasta, %74,8) saptandığı görülmüştür. Bu oran literatür verileri ile daha uyumlu tespit edilmiştir. Telefarlı ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir araştırmada cinsiyetlere göre VUR dereceleri karşılaştırıldığı zaman kız hastalarda saptanan VUR'un dağılımı 59 (%72) hastada düşük-orta dereceli ve 23 (%28) hastada yüksek dereceli olarak bulunmuştur; erkek hastaların 22'nde (%51,2) düşük-orta dereceli, 21'inde (%48,8) yüksek dereceli reflü olduğu tespit edilmiştir (122). 2020 yılında Konya Selçuk Üniversitesinde yapılan bir çalışmada VUR cinsiyete göre değerlendirildiği zaman erkek hastaların 57'sinde (%47,5) yüksek dereceli VUR tespit edilirken, kız hastaların 151'nde (%64,88) düşük-orta ve 82'sinde (%35,2) yüksek dereceli VUR tespit edilmiştir (34).

Başvuru nedenlerine göre hastalar incelendiğinde hastaların daha çok ÜSE geçirdikten sonra (%79,1) ileri tetkik için kliniğimize başvurduğu görülmektedir. Klasik bilgi olarak İYE geçirilmesi, özellikle küçük çocuklarda, VUR tanısının konmasını sağlayan en yaygın klinik başvuru şeklidir (123). Jodal ve arkadaşlarına göre, VUR teşhisi konan çocukların %57'sinde ateş ve 2/3'ünde böbrek anomalisi mevcuttu (124). Telefarlı Z.'ye göre, ilk başvuru sırasında bildirilen semptomlar arasında ateş (%60), enürezis (%39) ve karın ağrısı (%29,6) listenin başında yer almıştı (122). Bizim çalışmamızda da ilk ve en

sık başvuru nedeni ÜSE olarak saptanmış ve ardından antenatal hidronefroz varlığı, anormal USG bulgusu ve KBH komplikasyonu olmuştur. Ayrıca İYE sonrası teşhis edilen VUR'lu çocukların çoğu kızdır (125). Çalışmamızda benzer şekilde İYE sonrası VUR tanısı olan hastalarda kız cinsiyet baskındır (Kız/Erkek: 140/68). En sık ikinci başvuru nedeni ise antenatal hidronefrozdur (AHN). Erkek çocuklarda AHN tanısı ile başvuru oranı kız çocuklardan belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Erkeklerin %30.8'i, kız çocuklarının %8.3'ü AHN ile başvurmuştur. Literatürde de prenatal olarak başvuran VUR'lu hastalarda erkek baskınlığı vardır. AHN sonrası incelenerek VUR tanısı almış 155 bebekle yapılan bir çalışmada, hastaların yüzde 75'ini erkekler oluşturmakta idi (126). Kronik böbrek hastalığı (KBH) komplikasyonları üremi semptomları, aşırı yüklenme bulguları ve sıvı elektrolit dengesi bozuklukları olarak belirlenmiş olup yalnızca 3 (%1,1) hasta bu klinik bulgular ile başvurmuştur.

VUR şüphesi halinde istenecek ilk görüntüleme tetkiki ultrasonografidir (USG). Kliniğimizde VUR tanılı hastaların tanı anındaki USG'leri geriye dönük tarandığında hastaların yaklaşık yarısında (125 hasta, % 47,5) HN saptandı ve erkek çocuklarında (%60,8'nde) HN varlığı kız çocuklarına (%38,5) göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Benzer olarak HN varlığının hastanın VUR derecesine göre de değişiklik gösterdiğini tespit ettik: Yüksek dereceli reflüsü olan hastalarda HN varlığı anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Esasen literatürde USG VUR tanısı için çok duyarlı bir görüntüleme yöntemi değildir. Örneğin, RIVUR çalışmasında, hastaların sadece %11'inde hidronefroz veya üreter duplikasyonu ile tanımlanan anormal US muayenesi vardı (127). Berrocal T ve ark.'nın hafif hidronefrozu olan yenidoğan ve süt çocuklarını kapsayan çalışmasında 736 hafif hidronefrozu böbrek ünitesinin %25,7'sinde VUR tespit edilirken, hidronefroz olmayan 410 böbrek ünitesi için VUR oranı %26,3 idi, bu oranlar istatistiksel olarak anlamsızdı (128). Sencan A ve ark.'nın çalışmasında da 760 hafif hidronefrozu hasta incelenmiş olup bu hastalarda İYE ve VUR insidansının yüksek olmadığı tespit edilmiştir (129). Telefarlı Z. tarafından VUR hastaları ile yapılan çalışmada 65 (%54,6) hastanın USG'si normal iken, 54 (%45,4) hastanın USG'sinde patoloji saptanmıştı (122). Temel bilgi olarak, böbrek ve mesanenin yapısını eşlik eden yapısal bozuklukları tespit etmek için yapılan ilk görüntüleme yöntemi USG'dir. Ancak USG tek başına VUR tanısı

koydurtmaz. Bizim çalışmamızda da sonuçta primer VUR tanısı olan hastalarda %52,47 oranında hidronefroz saptanmamıştır. Fakat yüksek dereceli reflüsü olan hastalar düşük dereceli reflüsü olanlar ile karşılaştırıldığında USG de hidronefroz anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Yine de çalışma sonucumuz bize İYE geçiren hastada hidronefroz varlığında VUR olasılığının yüksek olduğunu fakat USG normal ise VUR tanısının dışlanamayacağını göstermiştir.

VUR tanısı olan hastalarda ek renal patoloji koinsidansı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da VUR tanılı hastalarda USG ile ek patoloji varlığı taranmış ve en sık saptanan anormal USG bulgusunun HN'dan sonra atrofik böbrek olduğu tespit edilmiştir. Çalışma hastalarımızda VUR'a eşlik eden en sık patolojiler sırası ile atrofik böbrek (26 olgu), çift toplayıcı sistem (16 olgu), hipodisplastik böbrek (14 olgu), böbrek taşı (6 olgu), renal agenezi (5 olgu), multikistik displastik böbrek (4 olgu), üreteropelvik darlık (3 olgu) ve hipospadiasis (1 olgu) olmuştur.

Bilindiği üzere, yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğünün hepsinin glomerüler filtrasyon hızı (GFH) üzerinde etkisi vardır. Olgunlaşmayla birlikte, GFH bebeklikten başlayarak iki yaşında yetişkin ortalama değerine ulaşır. 2 yaşın altında güvenilir normal GFH değerleri değişken olduğu için çalışmamızda GFH incelenirken sadece 2 yaş üzeri çocuklar değerlendirilmeye alınmıştır. Böylece çalışmamızda, başvuruda > 2 yaş olan toplam 151 ve izlem sonunda >2 yaş olan toplam 238 hastanın GFH değerlerini inceledik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre reflü derecesi VUR hastalarında GFH'yi etkilememiştir. Oysa cinsiyet ve DMSA sintigrafi ile tespit edilen renal skar varlığı GFH değişiminde anlamlı bulunmuştur: Erkek hastalarda GFH anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,017$). Bununla beraber renal skarı olan hastalarda GFH, skarı olmayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır ($p= 0.041$) Her ne kadar VUR derecesi bizim çalışmamızda böbrek fonksiyonları değişikliği ile ilişkili bulunmasa da GFH düşüklüğünün skar oluşumu ile ilişkili olması bizim çalışmamızın verilerinin de literatür verilerini desteklediğini göstermektedir (130).

Bilindiği üzere, VUR tanılı hastaların tedavi, izlem ve prognozlarının takibi için statik böbrek sintigrafisi çekilmektedir (120). DMSA böbreklerdeki kortikal hasar (skar)

hakkında bilgi verir. Çalışma hastalarımızda incelenen VUR tanılı hastaların yaklaşık yarısında (%52,1) renal skar tespit edilmiştir ve bu oran çoğu literatür çalışması ile uyumludur. Renal skarı olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında reflü derecesi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Literatür verilerine göre, VUR, tekrarlayan piyelonefrit ve potansiyel olarak müteakip oluşacak olan böbrek skarlaşması için bir risk faktörüdür (131). Literatürde VUR derecesi yüksek olan hastalarda renal skar gelişme oranları daha fazla görülmektedir. Renal skar oluşumu ile VUR arasındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalara göre, Peru ve ark. 1. derece VUR'lu hastaların %37.1'inde renal skar olduğunu ve 4-5. derece VUR'lu hastaların %61.5'inde renal skar olduğunu bulmuşlardır (132). Araştırmacılar, Skoog ve ark.'nın çalışmasında 1. derece VUR hastalarının %5'inde, 2. derece VUR hastalarının %6'sında, 3. derece VUR hastalarının %17'sinde ve 5. derece VUR hastalarının %50'sinde renal skar oluştuğunu bulmuşlardır (133). Yine Temiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VUR ile böbrek hasarı arasında güçlü bir ilişki olduğu ve VUR'un derecesi arttıkça DMSA'da renal skar oranında artış olduğunu saptamışlardır (134). Bizim çalışmamızda VUR derecesi ile skarlaşmanın korele olmaması yüksek dereceli reflü hastaları ile düşük dereceli reflü hastaları arasında TİYE oranları arasında fark olmamasından da kaynaklanıyor olabilir.

Tartışmamızda daha önce de bahsi geçen RIVUR çalışması, iki yıllık takibin sonunda DMSA böbrek taramaları tarafından tespit edilen böbrek sakarlaşmasında başlangıç oranından yüzde 4 ila 11'lik bir artış olduğunu göstermektedir (118). Bu oran, daha önce yayınlanan retrospektif verilerden önemli ölçüde daha düşüktür ve İYE'nin erken teşhisi ve hızlı tedavisi dahil olmak üzere hastaların yakından izlenmesi ile ilişki olabileceği düşünülmektedir. Reküren İYE geçiren hastalarda erken tanı ve tedavinin önemi bir kez daha vurgulanmış olmaktadır. Çalışmamızda düşük ve yüksek dereceli vur hastalarında skarlaşma açısından fark olmaması hastaların İYE açısından yakın takip edilmesinden de kaynaklanıyor olabilir.

Benzer şekilde VUR derecesine göre sınıflandırılarak incelen düşük-orta derecede VUR'u olan 106 hasta ve yüksek derecede VUR'u olan 132 hasta GFH değerleri arasında anlamlı derecede fark görülmemiştir. Düşük ve yüksek dereceli reflü grupları arasında TİYE, GFH

ve renal skarlaşma açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup daha uzun takip süreleri ile düzenlenecek olan çalışmalar bu konudaki doğruluğumuzu daha iyi aydınlatacaktır. Özellikle hastaların iye açısından yakın takiplerinin bu sonuçta etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda KBH etyolojisinde reflü nefropatisinin özellikle gelişmiş ülkelerde sıklığının azalması erken antibiyotik tedavisi, yakın İYE takibi ile yüz güldürücü sonuçlar alınacağını göstermektedir (135).

VUR tespit edilen çocuklar, özellikle daha yüksek derece VUR'lu olanlar olmak üzere, ateşli veya TİYE açısından risk altındadır. Çalışmamızda, hastaların üriner enfeksiyon geçmişleri de incelenmiştir. Çalışmamızda, hastaların en az iki ateşli ÜSE geçirmiş olması (başvuru öncesinde ve/veya izlem sırasında) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (TİYE) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, TİYE beklendiği şekilde kız çocuklarda erkeklerden anlamlı derecede fazla tespit edilmiştir (<0.05). Düşük-orta dereceli reflüsü olanlar ile yüksek dereceli reflüsü olanlar TİYE açısından karşılaştırıldığında; düşük orta dereceli reflüsü olanlarda TİYE'nin daha fazla oranda görüldüğü tespit edilmiştir, fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

VUR tespit edilen çocuklarda tekrarlayıcı üriner enfeksiyon riski yüksek olduğu bilinmektedir. Bu bilgi, iki yıllık takip süresi boyunca trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve plasebonun etkinliğini karşılaştıran, VUR'lu 607 çocuğun yer aldığı RIVUR çalışmasında da detaylarıyla gösterilmiştir (118). RIVUR kohortunda, 3. ve 4. derece VUR'lu çocukların ateşli veya semptomatik İYE geçirme olasılığının, 1. ve 2. derece VUR'lu çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%23'e karşı %14). Bizim çalışmamızda da TİYE olan hastalarda skar olasılığı anlamlı olarak yüksek çıkmamıştı. Düşük-orta dereceli reflüsü olanlar ile yüksek dereceli reflüsü olanlar TİYE açısından karşılaştırıldığında; düşük orta dereceli reflüsü olanlarda TİYE'nin daha fazla oranda görüldüğü tespit edildi, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Antibiyotik profilaksisi, VUR kendiliğinden düzeldiğinde veya cerrahi olarak düzeltildiğinde kesilir. Kanıtlar kesin olmamakla birlikte, bazı uzmanlar, TİYE riski yaşla birlikte azaldığı için, inatçı VUR'u olan büyük çocuklarda profilaksi tedavisini durdurmaktadır (138). Bununla birlikte, yüksek kaliteli verilerin olmaması nedeniyle

bırakma yaşı tam olarak belirlenmemiştir. Yaşın yanı sıra, profilaksiyi bırakma zamanlaması aynı zamanda tuvalet eğitimi durumunun olmaması, renal skar kanıtı olmaması ve yakın zamanda İYE olmaması gibi faktörlere de bağlıdır. Ayrıca, ilacın kesilmesi hasta ve ailesinin sosyal durumuna ve uyum geçmişine bağlı da olabilir. Daha sonraki enfeksiyonların hızlı teşhisi ve tedavisi konusunda ailelere ön bilgilendirmeler yapılmalıdır. Hastada tekrarlayan veya kalıcı VUR varsa, antibiyotik profilaksisine devam edilir veya cerrahi düzeltme düşünülebilir. Son olarak, kalıcı VUR'u olan adölesan kadınlara gebelik sırasında daha yüksek piyelonefrit riski altında olduğu kendisi ve ailelerine bilgi verilmelidir (139). Bizim çalışmamızda antibiyotik profilaksisi alan hastalarda böbrek parankim hasarının görülmesi anlamlı olarak ters ilişkilidir; çalışmamızın bulguları ışığında muhtemelen antibiyotik profilaksisi verilen hastalar daha sık İYE geçiren hastalardı, antibiyotik profilaksisi ile İYE sıklıkları azaltılmış ve buna bağlı daha az skar görülmüş olabilir. Çalışma grubumuzun daha çok yüksek dereceli reflü hastalarından oluştuğu düşünüldüğünde, özellikle yüksek dereceli reflü hastalarında profilaktik antibiyotik kullanımı uzun dönemde böbrek fonksiyonları için faydalı olabilir. Hastaların geçirmiş olduğu İYE sayılarının kaydedilmemiş olması çalışmamızın yetersiz yönlerinden bir tanesi idi.

Yine çalışmamızda, renal skarı olan hastalarda proteinüri ve hipertansiyon sıklığının artmadığı gözlemlenmiştir. Proteinüri, VUR'lu hastalarda en önemli prognostik faktörlerden biridir. Günde 1 gramdan fazla atılım ileri derecede böbrek hasarına işaret eder (130). Ciddi düzeyde proteinürinin gelişmesi ile birlikte 5-10 yıl içinde KBH gelişimi kaçınılmaz kılınmaktadır (136). Mikroalbuminüri böbrek hasarının erken evresinde gözlenmektedir. VUR nedeniyle takipli olan DMSA' da skar gözlenen 28 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %53,5'inde mikroalbuminüri saptanmıştır (137). Temiz ve arkadaşlarının çalışmalarında renal skarı olan 181 hastadan 142 hastaya bakılan 24 saatlik idrarında 27 (%19) hastada mikroalbuminüri tespit edilmiştir (134). Pyelonefrite sekonder tek taraflı veya iki taraflı RPS olan 57 çocuğun değerlendiren Karlen ve arkadaşları, çalışmalarında olguların %51'inde mikroalbuminüri bildirmişlerdir (71). Bizim çalışmamızda da renal skarı olan 137 hastadan bakılan 24 saatlik idrarında 7 (%5,1) hastada proteinüri tespit edildi ve fakat skar oluşumu ile proteinüri arasında anlamlı bir

ilişki tespit edilemedi. Daha fazla hasta örneği ile ileri çalışmalar yapılarak bu bilginin doğruluğunun teyidine ihtiyaç vardır.

27 yıl kadar uzun izlem ile yaptıkları çalışmada, Jacobson ve ark. reflü nefropatisi nedeniyle renal skar gelişen hastalarda hipertansiyon oranını %23 olarak saptanmıştır (72). Brakeman ve ark.'nın VUR ve hipertansiyon üzerine yaptığı bir çalışmada, hipertansiyonun tek başına böbrek fonksiyonlarını bozabileceği, bu nedenle reflü nefropatisi olan hastalarda hipertansiyon kontrolünün çok önemli olduğu bildirilmiştir (130). Vallee'nin yaptığı çalışmada 1980'den beri yaptığı taramalarda hipertansiyon tanısı ile takip ettiği hastaların %4'ünden reflü nefropatisinin sorumlu olduğunu belgelemiştir (73). Temiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DMSA' da renal skarı olan 61 hastanın 13'inde (%21) hipertansiyon tespit edilmiştir (134). Bizim çalışmamızda da böbrek parankiminde skar tespit edilen ve uzun takibi yapılabilen 127 hastanın 10'unda (%7,3) hipertansiyon tespit edilmiştir. Bu oran, skar varlığı ile hipertansiyon oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

Kanıt dayalı fikir birliği ile kılavuzları oluşturmak için yeterli veri olmadığı için VUR'un yönetimi değişkenlik göstermektedir. VUR yönetiminde terapötik seçenekler: gözlem, antibiyotik profilaksisi ve cerrahi düzeltmeyi içerir. Konservatif tedavi ve gözlem: İşeme eğitimi, hastaların iye konusunda uyarılması ve bilgilendirilmesi, gerekirse kabızlık tedavisi ve profilaktik antibiyotik kullanımını kapsamaktadır. Ek olarak, yaşı daha büyük, tuvalet eğitimi almış mesane disfonksiyonu olan çocukları belirlemek ve tedavi etmek önemlidir çünkü bunlar TİYE, piyelonefrit ve VUR'un kötüleşmesi açısından risk altındadır ve spontan VUR rezolüsyonuna sahip olma olasılıkları daha düşüktür.

Cerrahi tedavi reflü yapan ÜVB'deki anatomiye düzeltme mantığına dayanmaktadır. Günümüzde kullanılan cerrahi yaklaşımlar, açık cerrahi, robot yardımlı laparoskopik reimplantasyon ve endoskopik düzeltmedir. Literatürde, medikal ve cerrahi yönetimi karşılaştıran klinik çalışmalar, İYE ve piyelonefrit insidansında ve renal skar oluşumunda benzer bir azalma olduğunu göstermektedir (140). Bununla birlikte, cerrahi düzeltme daha invazivdir, dolayısı ile tipik olarak VUR'lu çocukların çoğu için ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmemelidir. Özellikle 1. ve 2. derece VUR'lu hastalar için cerrahi düzeltme

önerilmemektedir, çünkü bu hasta alt grubu için spontan rezolüsyon olasılığı yüksek ve renal skarlaşma riski düşüktür.

Bizim çalışmamızda, tedavi açısından hastalar incelendiğinde %42,6 hastanın (112 hasta) konservatif tedavi ile izlendiği, %40,7 hastaya (107 hasta) endoskopik cerrahi uygulandığı, %11 hastaya (29 hasta) açık cerrahi uygulandığı, %5,7 (15 hasta) hastaya ise endoskopik cerrahi sonrası açık cerrahi uygulandığı görülmüştür.

Cerrahi yapılam hastalar değerlendirildiğinde kız hastaların erkek hastalara göre ($p=0.032$), TİYE olanların olmayanlara göre ($p<0.05$), renal skarı olanların olmayanlara göre ($p<0.05$) daha fazla oranda opere edildiği saptanmıştır. Cerrahi yapılan hastalarda VUR derecesi ve GFH sınıflandırması açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Takipli hastalarımızda seçilen tedavi seçeneği oranı, tedavi seçeneğinde cinsiyet dağılımı ve risk faktör dağılımı literatür bilgileri ile uyumlu tespit edilmiştir (124).

Kısaca; Primer VUR tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına, renal parankimal skara, hipertansiyona, proteinüriye ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile birlikte kronik böbrek hastalığına sebep olur. Çalışmamıza göre GFH renal skarı olan çocuklarda anlamlı derecede düşüktür. Literatürden farklı olarak reflü derecesi artışı ile GFH azalması ve renal skarlaşma arasında ilişki saptanmamıştır. Son yıllarda çok tartışmalı bir konu olan profilaktik antibiyotik kullanımı da incelenmiş olup çalışmamızda renal skarı azalttığı gösterilmiştir. Çalışma grubumuzun daha çok yüksek dereceli reflü hastalarından oluştuğu düşünüldüğünde, özellikle yüksek dereceli reflü hastalarında profilaktik antibiyotik kullanımı uzun dönemde böbrek fonksiyonları için faydalı olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların yaklaşık yarısında ultrasonografide HN saptanmamış olması nedeni ile, VUR tanılı hastalarda renal ultrasonografinin normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

6.SONUÇLAR

Sunduğumuz çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi bölümünde VUR nedeni ile takipte olan hastaların geriye yönelik 10 yıllık taranması ile elde edilmiştir.

Çalışmamızın ana çıktıları aşağıdaki gibi olmuştur:

- 1.VUR tanısı kız çocuklarında daha fazladır. Fakat antenatal HN sonrası tanı alan hastalarda erkek cinsiyet hakimdir.
2. VUR tanısı alma yaşı ortalama 3 yaşıdır.
3. VUR tanısı alan hastaların çoğu yüksek derece VUR patolojisine sahiptir.
4. Kliniğe başvuru anındaki en sık semptom İYE'dir.
5. VUR olan çocuklarda ultrasonografi normal olabilir.
6. Yüksek derece VUR hastalarında daha fazla hidronefroz vardır.
7. Erkek hastalarda ve takipte böbrek parankiminde skar varlığında böbrek fonksiyonlarının bozulma oranı daha yüksektir.
8. Kız hastalarda tekrarlayıcı İYE görülme oranı daha yüksektir.
9. Profilaktik antibiyotik kullanan hastalarda böbrek parankiminde skar tespit edilme oranı daha düşüktür.
10. Tedavi seçeneği olarak kız hastalarda daha fazla cerrahi tedavi uygulanmaktadır.
11. Böbrek parankim skar varlığı daha fazla olan ve tekrarlayıcı İYE öyküsü olan hastalarda daha fazla cerrahi tedavi tercih edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Francesco Emma Pediatric Nephrology. 2 Volume Set 8th Edition 2022. 1343-1368
2. Mathews R, Mattao TK. Vesicoureteral reflux. In: Geary DF, Schaefer F (Eds). Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia: 2008.p. 549-59
3. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 1995 Oct;9(5):549-52
4. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*. 2006: 13(2):12-6
5. Gök F, Kalman S: Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu. In: Güncel Çocuk Ürolojisi (Dayanç M, ed.). Bölüm 4. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004: 69-84
6. Läckgren G, Cooper CS, Neveus T, Kirsch AJ. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? *Front Pediatr*. 2021 Mar 31;9:650326. doi: 10.3389/fped.2021.650326. PMID: 33869117; PMCID: PMC8044769
7. Lopez PJ, Celis S, ReedF, Zubieta R. Vesicoüreteral reflux: current management in children. *CurrUrolRep*2014;15:447
8. Silver, R.I., Surveillance and Surgical Management. High-Grade VUR in the Neonate, 2001. 24(3)
9. Bauer, S.B., A.H. Colodny, and A.B. Retik, The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol*, 1982. 128(1): p. 102-5
10. Schultheiss, D., V. Grünwald, and U. Jonas, Urodynamics in the anatomical work of Leonardo da Vinci (1452-1519). *World J Urol*, 1999. 17(3): p. 137-43
11. Yıldırım, İ. and M. Dayanç, Vezikoüreteral reflü. *Güncel Çocuk Ürolojisi Vol. 8*. 2004, Ankara: Atlas Kitapçılık. 145-88
12. Decter, R.M., Update on vesicoureteral reflux: pathogenesis, nephropathy, and management. *Rev Urol*, 2001. 3(4): p. 172-8
13. Hutch, J.A., Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol*, 1952. 68(2): p. 457-69
14. Ransley, P., Reflux and renal scarring. *Br. J. Radiol.*, 1978. 14: p. 1-35.
15. Smellie, J.M., Reflections on 30 years of treating children with urinary tract infections. *The Journal of urology*, 1991. 146(2 Part 2): p. 665-8.
16. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Kotsuji F, Mayumi M. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int*. 1999;55(4):1486
17. Van Eerde AM, Meutgeert MH, de Jong TP, Giltay JC. Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(4):463
18. Alsaywid, B.S., et al., High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. *J Urol*, 2010. 184(4 Suppl): p. 1598-603

19. Elder, J.S., et al., Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 1997. 157(5): p. 1846-51
20. Baker, R., et al., Relation of age, sex, and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. J Urol, 1966. 95(1): p. 27-32
21. Arena F, Romeo C, Cruccetti A, et al. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. Pediatr MedChir 2001; 23: 31 – 34
22. Zerlin, J., M. Ritchey, and A. Chang, Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. Radiology, 1993. 187(1): p. 157-60
23. Skoog, S.J., et al., Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol, 2010. 184(3): p. 1145-51
24. Noe, H.N., The long-term results of prospective sibling reflux screening. J Urol, 1992. 148(5 Pt 2): p. 1739-42
25. Darlow JM, Darlay R, Dobson MG, Stewart A, Charoen P, Southgate J, Baker SC, Xu Y, Hunziker M, Lambert HJ, Green AJ, Santibanez-Koref M, Sayer JA, Goodship THJ, Puri P, Woolf AS, Kenda RB, Barton DE, Cordell HJ . Genome-wide linkage and association study implicates the 10q26 region as a major genetic contributor to primary nonsyndromic vesicoureteric reflux. Sci Rep. 2017;7(1):14595
26. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A, Hall G, Gupta IR, Hains D, Bartkowiak B, Rabinovich CE, Chandrasekharappa S, Homstad A, Westreich K, Wu G, Liu Y, Holanda D, Clarke J, Lavin P, Selim A, Miller S, Wiener JS, Ross SS, Foreman J, Rotimi C, Winn MP . TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux.. J Am Soc Nephrol. 2013;24(8):1313
27. Zu S, Bartik Z, Zhao S, Sillen U, Nordenskjöld A. Mutations in the ROBO2 and SLIT2 genes are causes of familial vesico-ureteral reflux. Pediatr Nephrol 2009;24(8):1501
28. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA. Vesicoureteral reflux in children: incidence an severity in siblings. J Urol 1997; 157:2287-2290
29. Ander D., H, Şanlı Ö (Çeviri: Anafarta K, Yaman Ö). Vezikoüreteral reflü ve mega üreter. Campbell Üroloji Güneş Kitabevi, 2005:2053-2116
30. TW S. Urogenital sistem. In: Langman's Medikal Embriyoloji (Turkce cev ed: Başaklar C), 7. baskı. Bolum 15. Ankara: Palme Yayıncılık, . 1996:260-97
31. Sadler, T.W., *Urogenital System*. 12 ed. Langman's Medical Embryology. 2012: Lippincott Williams& Wilkins. 232-40.
32. Jones TC, Hard GC, Mohr U. Urinary system: Springer Science & Business Media; 2013
33. Thomas DFM EITD, Rickwood AMK, Duffy PG. Essential of, paediatric urology. London: Martin Dunitz. 2002.
34. Taşdemir ZN. Vezikoüreteral reflü tanısı ile takipli hastalarda üriner sistem enfeksiyonu ve renal skar sıklığının değerlendirilmesi ve izlemi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Konya 2019.
35. Osathanondh V, Potter EL. Pathogenesis of Polycystic Kidneys. Survey of Results of Microdissection. Arch Pathol 1964;77:510-2

36. Tanagho EA, Pugh R. The anatomy and function of the ureterovesical junction. *British journal of urology* 1963;35:151-65
37. Langman's Medical Embryology 14th Edition 2012; Urogenital system. 232-259
38. Mackie GG, FD S. Duplex kidneys: a correlation of renal displasia with position of the ureteral orifis. *J Urol.* 1975;274-80
39. Hansen JT. *Netter's Clinical Anatomy E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017
40. Benz-Bohm G. Urinary tract embryology, anatomy and anatomical variants. *Pediatric Uroradiology*: Springer; 2001. p. 43-53
41. Hayta E, Doğan SC. Mesane Anatomisi ve Nörofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics* 2013;6:1-7.
42. De Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1993;20:383-401
43. Dayanç M. *Güncel çocuk ürolojisi: Atlas Kitapçılık*; 2004
44. Paquin AJ Jr. Ureterovesical anostomosis. The description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959; 82:573-583
45. Mcaninch, J. and T.F. Lue, Embryology of the Genitourinary System, in Smith And Tanagho's General Urology. 2020, Lange. p. 191-2.
46. Ekman H, Jacobsson B, Kock NG. High diuresis: A factor in preventing vesicoureteral reflux. *J Urol* 1966; 95:511
47. Yılmaz A, Tanboğa H, Ordulu U, Gül S: Vezikoüreteral reflü ve vezikoüreteral reflü nefropatisini dahili ve cerrahi yönden incelenmesi. *Türkiye klinikleri.* 1987;1:19-28
48. Liaw A, Cunha GR, Shen J, Cao M, Liu G, Sinclair A, Baskin L. Development of the human bladder and ureterovesical junction. *Differentiation.* 2018 Sep-Oct;103:66-73.
49. Şirin A, Emre S, Nayır A, Tanman F, Bilge İ. Üriner sistem hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric II (4.Baskı)* İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010;1427-1497.
50. Ransley P G, Risdon R A. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975;3:105-109
51. Al-Salem, A. Vesicoureteral Reflux. In: *An Illustrated Guide to Pediatric Surgery.* Springer, Cham. 2014
52. Arena S, Iacona R, Impellizzeri P, Russo T, Marseglia L, Gitto E, Romeo C. Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):103.
53. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol.* 2009;6(9):481-9.
54. Arlen AM, Cooper CS. Controversies in the Management of Vesicoureteral Reflux. *Curr Urol Rep.* 2015;16(9):64.
55. Ramage IJ, Schuckett B, McLorie GA, Geary DF. Primary vesicoureteric reflux diagnosed in the 1st month of life. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):716.
56. Tokhmafshan F, Brophy PD, Gbadegesin RA, Gupta IR. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(4):565-576.

57. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol*. 1983;130(6):1138-41.
58. Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr*. 2000;136(6):754-9.
59. Soygür T, Arikan Nh, Yeşilli Çn, Göğüş O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology* 1999;54:905-8.
60. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *European urology* 2012;62:534-42.
61. Yalçınkaya F, Dağdemir A: Reflü nefropatisi T Klin Tıp Bilimleri 1991;11
62. Hodson CJ. The radiologic diagnosis of pyelonephritis. *Proc R SocMed*1959;52:669-672.
63. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infection in young infants. *Pediatrics*1992;69:409-412
64. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A non surgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138:941-946.
65. Tamminen TE, Kaprio EA. The relation of the shape of renal papillae and of collecting ductopenings to intrarenal reflux. *Br J Urol*1977;49:345-354.
66. Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol*1992;148:1733-1734.
67. Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, Prescond N, Edwards D. Development of new renal scars: A collaborative study. *BrMed J* 1985; 290:1957-1960
68. Obling H, Claesson J, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, TamminenMöbiusT, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (Europeanbranch). *J Urol* 1992; 148:1653-1656.
69. Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal function damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1982; 58:963-969.
70. Gökçe İ, Alpay H: Renal Parankimal Skar ve Reflü Nefropatisi. *Turk Neph Dial Transpl* 2012;21(1):21-27.
71. Karlen J, Linne T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(6):705-8
72. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood:27 year followup. *BrMed J* 1989;299:703-706.
73. Vallee JP, Vallee PD, Greenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53:812-815
74. Arar M, Hogg R, Arant BS, Seikaly MG: Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol*1994;8:186-189.
75. Smellie JM, Preece MA, Paton AM: Normal somaticgrowth in children receiving low dose prophylacticco-trimaxazole. *Eur J Pediatr* 1983;140:301-304.
76. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic

- kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. PMID: 23732715.
77. Liu JJ, Shortliffe LDM. Urinary tract infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infections Diseases* (4th ed). Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012:339-343
 78. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and longterm management. 2007. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf>.)
 79. Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG. Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinical variables. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 121 – 124.
 80. Park JM. Vesicoureteral reflux: Anatomic and functional basis of etiology. In: Docimo SG, CanningDA, Khoury AC. *TheKelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology* (5th ed) London :Informa Healthcare, 2007:655-662.
 81. Blickman JG, Taylor GA, Lebowitz RL. Voiding cystoureterography as the initial radiologic study in children with urinary tract infection. *Radiology*1985;156:659-662.
 82. Fötter, R., Vesicoureteric reflux. *Pediatric uro radiology.* 2001: Springer. 121-154.
 83. Kelalis, P.P., L.R. King, and A.B. Belman, Vesicoureteral reflux, in *Clinical Pediatric Urology*, S.A. Kramer, Editor. 1992, WB Saunders Co.: Philadelphia. p. 224-259.
 84. Treves, S.T., *Pediatric nuclear medicine/PET.* 2007: Springer.
 85. Kıratlı, P., et al., Çocuklarda kortikal sintigrafi kılavuzu. *Türk J Nucl Med*, 2001. 10(4): p. 167-70.
 86. Ghasemi, K., et al., Correlation of 99mTc-DMSA scan with radiological and laboratory examinations in childhood acute pyelonephritis: a time-series study. *Int Urol Nephrol*, 2013. 45(4): p. 925-32.
 87. Ander A., Oktar, T., Vezikoüreteral Reflü Hastalığı. 4 ed. *Temel Üroloji Textbook.* 2011. 364-74.
 88. Mevorach, R.A., et al., A noninvasive test for vesico-ureteric reflux in children. *BJU Int*, 2001. 87(6): p. 467-72.
 89. Kazunari Kaneko, Voiding Cystourethrography Is Mandatory in Infants with Febrile Urinary Tract Infection, Kansai Medical University - Department of Paediatrics. 2013.
 90. Radmayr, C., et al., Vesicoureteric Reflux. *European Association of Urology Guidelines on Paediatric Urology*, 2021. 14: p. 66-73.
 91. Nagler, E.V., et al., Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): p. Cd001532.
 92. Hoberman, A., et al., Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 2014. 370(25): p. 2367-76.
 93. Brandström, P., et al., The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*, 2010. 184(1): p. 286-91.

94. Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, Sillén U, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):280-5. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.059. Epub 2010 May 20. PMID: 20488469.
95. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP; Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009 Oct 29;361(18):1748-59. doi: 10.1056/NEJMoa0902295. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1250. PMID: 19864673.
96. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e2020012138. doi: 10.1542/peds.2020-012138. Erratum in: *Pediatrics*. 2022 Oct 1;150(4): PMID: 33479164.
97. Roberts, K.B., Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011. 128(3): p. 595-610.
98. Schroeder AR, Shen MW, Biondi EA, Bendel-Stenzel M, Chen CN, French J, Lee V, Evans RC, Jerardi KE, Mischler M, Wood KE, Chang PW, Roman HK, Greenhow TL. Bacteraemic urinary tract infection: management and outcomes in young infants. *Arch Dis Child*. 2016 Feb;101(2):125-30. doi: 10.1136/archdischild-2014-307997. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26177657.
99. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, Berger C, Bielicki J, Kahlert C, Kottanattu L, Meyer Sauter PM, Paioni P, Posfay-Barbe K, Rely C, Ritz N, Zimmermann P, Zucol F, Gobet R, Shavit S, Rudin C, Laube G, von Vigier R, Neuhaus TJ. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar;180(3):663-674.
100. Singh-Grewal, D., J. Macdessi, and J. Craig, Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*, 2005. 90(8): p. 853-8.
101. Puri P, O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:5-7.
102. Pirinççi N, Geçit İ, Güneş M, Tanık S, Ceylan K. Endoskopik Vezikoüreteral Reflü Tedavisi Sonuçlarımız. *Van Tıp Dergisi* 2011;18:201-4.
103. Cenk B: Vezikoüreteral reflüde cerrahi yaklaşım *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 30(Ek sayı 2) 2016:94-105.
104. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis, I: Reflux resolution and urinary tract infection. *J. Urol* 2006;175:716-722.
105. Mattoo TK, vesicoureteralreflux and reflux nephropathy. *AdvChronic Kidney Dis* 2011;18:348-354.
106. Anonymous: Vesicoureteral reflux: All in the genes Report of a meeting of physicians at the hospital for sick children (clinical conference). *Lancet* 1996; 348:725-28.

107. Brock III JW, DeMarco RT. Surgery for vesicoureteral reflux. In: Docimo SG, Canning DA, Khoury AE eds *Clinical Pediatric Urology*. 1st ed. London: Informa; 2007. p:673-685.
108. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629–637
109. Flynn, Joseph T., et al. "Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents." *Pediatrics* 140.3 (2017).
110. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987. Jun;34(3):571-90.
111. Coulthard MG. Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. *Early Hum Dev*. 1985 Sep;11(3-4):281-92.
112. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111:1416–1421
113. Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *The Journal of urology*. 1992;148(5 Part 2):1640-2.
114. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):893-900.
115. Keskinoglu, A., Özgür, S., Yavaşcan, Ö., Alparslan, C., & Keskinoglu, P. Vezikoüreteral reflülu çocuklarda prognozu kötüleştiren risk faktörlerinin retrospektif bir çalışma ile değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 33(2), 159-165.
116. Silva JMP, Oliveira EA, Diniz JSS, Cardoso LSB, Vergara RM, Vasconcelos MA, et al. Gender and vesico-ureteral reflux: a multivariate analysis. *Pediatric Nephrology*. 2006;21:510-6.
117. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064-71.
118. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*. 2008;179(2):674-9; discussion 9
119. Çelebi Tayfur A. Vezikoüreteral Reflüde Renal Parankimal Hasarın Belirlenmesinde ve Oluşmasında Konnektif Doku Büyüme Faktörünün ve Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalinin Önemi. 2013.
120. ŞEKERCİ ÇA. Abnormal DMSA renal scan findings and associated factors in older children with vesicoureteral reflux. 2021.
121. Khan K, Ahram DF, Liu YP, Westland R, Sampogna RV, Katsanis N, et al. Multidisciplinary approaches for elucidating genetics and molecular pathogenesis of urinary tract malformations. *Kidney international*. 2022;101(3):473-84.

122. Telafarlı Z. Veziköüretal reflüsü olan hastaların izlem ve sonuçları: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
123. Avner ED, Harmon W, Niaudet P, Niaudet P. Pediatric nephrology: Lippincott Williams & Wilkins; 2004..
124. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. Pediatric Nephrology. 2006;21:785-92.
125. Chen JJ, Pugach J, West D, Naseer S, Steinhardt GF. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. Urology. 2003;61(2):442-6.
126. Yeung C, Godley M, Dhillon H, Gordon I, Duffy P, Ransley P. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. British journal of urology. 1997;80(2):319-27.
127. Investigators RT. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. New England Journal of Medicine. 2014;370(25):2367-76.
128. Berrocal T, Pinilla I, Gutiérrez J, Prieto C, de Pablo L, Del Hoyo M-L. Mild hydronephrosis in newborns and infants: can ultrasound predict the presence of vesicoureteral reflux. Pediatric Nephrology. 2007;22:91-6.
129. Sencan A, Carvas F, Hekimoglu I, Caf N, Chow J, Nguyen H. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with mild antenatal hydronephrosis. Journal of Pediatric Urology. 2014;10(6):1008-13.
130. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. Advances in urology. 2008
131. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(1):54-61.
132. Peru H, Bakkaloglu SA, Soylemezoglu O, Buyan N, Hasanoglu E. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. International urology and nephrology. 2009;41:947-51.
133. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. The Journal of Urology. 1987;138(4):941-6.
134. Temiz A. Yaşamın ilk bir ayında hidronefroz tanısı alan hastaların değerlendirilmesi ve takibinin retrospektif incelenmesi. 2017.
135. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S. Urinary tract infections per se do not cause end-stage kidney disease. Pediatric Nephrology. 1998;12:210-3.
136. Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Kidney International. 1982;21(3):528-34.
137. Coppo R, Porcellini M, Gianoglio B, Alessi D, Peruzzi L, Amore A, et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy: microalbuminuria during acute hyperfiltration due to aminoacid infusion. Clinical nephrology. 1993;40(6):299-307.

138. Al-Sayyad AJ, Pike JG, Leonard MP. Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux? *J Urol*. 2005;174(4 Pt 2):1587-9; discussion 9.
139. 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.
140. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6592):237-41.



8. EKLER

8.1. Orijinallik Raporu

2010-2021 Yılları Arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bölümüne Başvuran 0-18 Yaş Arası Vezikouretral Reflü Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi

ORIJİNALLİK RAPORU

% 5	% 4	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1

9lib.net