

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ HASTALARINDA ENDOSKOPİK
TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyidali HAMIDLİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Habib AKBULUT

(NİSAN 2021)

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ HASTALARINDA ENDOSKOPIK
TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyidali HAMIDLİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Habib AKBULUT

NİSAN 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Seyidali HAMIDLİ

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca gerek bilgi, gerek klinik tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanım Dr. Öğr. Üyesi Habib AKBULUT'a

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocam Prof. Dr. Recai GÜRBÜZ'e

Tez hazırlama sürecinde katkıları bulunan, bu zorlu süreçte elinden gelen desteği esirgemeyen değerli abilerim Doç. Dr. Senad KALKAN, Öğr. Gör. Dr. Cevper Ersöz'e

Cerrahi eğitimim süresince tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, hep yol gösterici olan çok değerli abilerim Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer AKÇAY, Dr. Öğr. Üyesi Bayram Doğan, Op. Dr. Abdullah İLKTAÇ, Op. Dr. Fatih GEVHER, Op. Dr. Hasan RODOPLU'ya

Çalışma hayatımda desteklerinden dolayı değerli asistan arkadaşlarım Dr. İbrahim OLGÜN, Dr. Emin Cenani COŞKUN ve Dr. Bedriye Müge EKER'e

Asistanlık sürecimde özel yeri olan kardeşim, dostum Dr. Cuma ACER'e

Yine tez yazıma sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli abim Op. Dr. Yunus Kayalı, dostlarım Uz. Dr. Nihat MUSTAFAYEV ve Op. Dr. Orkhan ALİYEV'e

Hayatım boyunca hep bana güvenen ve arkamdan olan, hayır dualarını her zaman üstümde hissettiğim çok değerli annem ve babama

Varlıkları ile hayatıma anlam katan, huzur ve neşe kaynağım değerli ailem'e

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

Dr.Seyidali HAMIDLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ERİŞKİN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ HASTALARINDA ENDOSKOPİK TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	ix
ÖZET.....	ix
SUMMARY	11
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Ürineri Sistem Embriyolojisi.....	15
2.1.1. Böbreklerin gelişimi	15
2.1.2. Üreterlerin gelişimi	16
2.1.3. Mesane ve trigonun embriyolojik gelişimi.....	17
2.2. Üriner Sistemin Anatomisi	19
2.2.1. Böbreklerin anatomisi	19
2.2.2. Üreterlerin anatomisi.....	20
2.2.3. Mesane ve trigonun anatomisi.....	20
2.2.4. Antireflü mekanizmanın fonksiyonel anatomisi	22
2.3. TARİHÇE.....	23
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	24
2.5. Kalıtım ve Genetik	26
2.6. Tanım ve Patogenez	26
2.7. Gebelik ve VUR	28
2.8. Vezikoüreteral Reflü Tanı ve Değerlendirmesi.....	28
2.8.1. İdrar Yolu Enfeksiyonunun Doğrulanması	28
2.8.2. Alt Üriner Sistemin Değerlendirilmesi.....	29
2.9. Üst Üriner Sistemin Değerlendirilmesi	31

2.10.Vezikoüreteral Reflü Seyri ve Tedavisi	32
2.10.1. Spontan rezolüsyon	33
2.10.2. Bekle-Gör (Watchful Waiting)	34
2.10.3. Antibiyotik Profilaksisi	34
2.10.4. Cerrahi Tedavi.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR.....	54



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Reflü Sıklığı [53]	25
Tablo 2 Birinci grubun preoperatif verileri	44
Tablo 3 Birinci grubun postoperatif sonuçları	45
Tablo 4 İkinci grubun perioperatif verileri.....	46



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 A. Beş haftalık bir embriyonun ürogenital çıkıntı boyunca enine kesiti; B. Metanefrozun gelişimi [15].	16
Şekil 2 Mezonefrik kanaldan üreterin gelişimi [17].	17
Şekil 3 Ürogenital sinüsün gelişimi [19].	18
Şekil 4 Üreterovezikal bileşke ve trigonunun anatomisi [36].	21
Şekil 5 Submukozal tünel uzunluğu önemi [40].	23
Şekil 6 Sekonder reflü nedenleri için basitleştirilmiş algoritma	28
Şekil 7 VUR derecelendirmesi	31
Şekil 8 Endoskopik enjeksiyon teknikleri	37
Şekil 9 Hidrodistansiyon dereceleri ve görüntüsü [110].	38
Şekil 10 VUR'un endoskopik tedavisi için iğne yerleştirme algoritması. Yer 1 ve 2, Double HIT yöntemini içerirken, 3'le işaretli alan (STING) nadiren kullanılır [115].	40

KISALTMALAR

VUR: Vezikoüreteral Reflü

DX-HA: Dekstranomer / Hiyaluronik asit

ÜYE:  drar Yolu Enfeksiyonu

VCUG: Voiding (işeme) Sisto retrografi

STING: Sub reterik Transüretral Enjeksiyon

Double-HIT: Çift Hidrodistansiyonlu   implantasyon Tekniği

DMSA : Dimerkaptosüksinik asit

  : Üreteral  nite

A SS: Alt  riner sistem semptomları

ERİŞKİN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ HASTALARINDA ENDOSKOPIK TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada vezikoüreteral reflü (VUR) sebebiyle endoskopik yöntemle opere olan yetişkin hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Şubat 2014 ve Ocak 2020 tarihleri arasında VUR sebebiyle endoskopik girişim yapılan 18 yaş ve üstü hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. VUR tipi ve cerrahi girişim endikasyonlarındaki farklar sebebiyle hastalar 3 gruba ayrıldı:

1. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) veya ultrasonografide (USG) piyelonefrit sekel bulguları saptanan primer VUR'lu hastalar
2. Nativ böbreğe VUR'u olan renal transplantasyon adayı hastalar
3. Transplante böbreğe VUR'u olan hastalar

Her hastaya işeme sistoüretrografisi (VCUG) ile tanı konuldu. Bilateral olguların sonuçları her üreter için ayrı kaydedildi. Tüm hastalarda enjeksiyon materyali olarak dekstranomer / hiyaluronik asit (DX-HA) kopolimeri (DEXELL VUR ®) kullanıldı. Hastaların renal sintigrafi ve USG bulguları, ateşli İYE hikayesi, cerrahi işlem sayısı kaydedildi.

Bulgular: Toplam 42 hasta üzerinden değerlendirme yapıldı. Hastaların 38'i kadın (%90,4) , 4'ü erkektir (%9,5) , yaş ortalaması ise 35'tir (18-46). Birinci grupta 31 üreteral üniteye yapılan ilk enjeksiyon işlemi sonucunda %62,5, ikinci işlem sonrası %42,8 başarı oranı gözlendi, genel başarı oranı ise %71 olarak bulundu. Tekrarlayan ateşli İYE oranına bakıldığında bu grupta işlem sonrası %85,7 oranında iyileşme kaydedildi. Bu grubun ortalama takip süresi 48 aydır. Nativ böbreğe VUR'u olan renal transplantasyon adaylarında totalde 16 üreteral üniteye girişim yapıldı. Hastaların hepsi kadındı. Bu grupta birinci ve ikinci enjeksiyonun başarı oranı sırası ile %56,2, %40 olarak bulundu, genel başarı oranı ise %68,7'dir. Transplante böbreğe VUR'u olan 7 hastanın ise tek işlem sonrası görüntülemelerinde 2 hastada tam düzelme gözlendi (%28).

Sonuç: Endoskopik DX-HA enjeksiyonu VUR’u düzeltmede ve tekrarlayan ateşli İYE ataklarını iyileştirmede etkin bir yöntemdir ve erişkin hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Endoskopik tedavi aynı zamanda nativ böbreğe VUR’u olan renal teransplantasyon adaylarında ve transplate böbreğe VUR’u olan hastalarda da güvenle kullanılabilir.

Anahtar kelimeler VUR, Tekrarlayan ateşli İYE, DX-HA, Endoskopik, VCUG



EVALUATION OF ENDOSCOPIC TREATMENT RESULTS OF VESICoureTERAL REFLUX IN ADULT PATIENTS

SUMMARY

Introduction: In this study, it is aimed to evaluate the treatment results of adult patients who were operated endoscopically for vesicoureteral reflux (VUR).

Method: Patients aged 18 and over who underwent endoscopic intervention for VUR between February 2014 and January 2020 were retrospectively evaluated. The patients were divided into 3 groups due to differences in VUR type and surgical intervention indications:

1. Patients with primary VUR with recurrent UTI or pyelonephritis sequelae on USG
2. Renal transplant candidates with VUR to the native kidney
3. Patients with VUR to a transplanted kidney

Each patient with VUR was diagnosed by voiding cystourethrogram (VCUG). The results of bilateral cases were recorded individually for each ureter. Dextranomer / hyaluronic acid copolymer (DX-HA) was used as injection material in all patients. Scintigraphy and USG findings of the patients, history of febrile urinary tract infection, and the number of surgical procedures were recorded.

Results: A total of 42 patients were enrolled. Thirty-eight of the patients were female (90.4%), 4 were male (9.5%), and the mean age was 35 (18-46) years. In the first group, as a result of the first injection of 31 ureteral units, the success rate was 62.5%, after the second procedure 42.8%, and the overall success rate was 71%. Regarding the rate of recurrent febrile urinary tract infection (UTI), an 85.7% improvement was noted in this group after the procedure. The average follow-up period for this group was 48 months. In renal transplant candidates with VUR to the native kidney, a total of 16 ureteral units were intervened. All patients were women. In this group, the success rate of the first and second injections was 56.2%, 40%,

respectively, and the overall success rate was 68.7%. In the post-procedure imaging of 7 patients with VUR to the transplanted kidney, complete recovery was observed in 2 patients.

Conclusion: Endoscopic DX-HA injection is an effective method in correcting VUR and healing recurrent febrile UTI and is well tolerated by adult patients. Endoscopic treatment can also be used safely in candidates for renal transplantation with VUR to native kidney and patients with VUR to transplanted kidney.

Keywords: VUR, Recurrent febrile UTI, DX-HA, Endoscopic, VCUG



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vezikoüreteral reflü, idrarın mesaneden üreterlere ve renal pelvise geri akımı ile karakterize bir hastalıktır. VUR'un tıbbi yönetimi ile ilgili sorunları ele almaya çalışan çok sayıda büyük randomize çalışmaya rağmen, VUR'un etiyolojisi, teşhisi ve tıbbi yönetimi ile ilgili birçok çözülmemiş soru bulunmaktadır. Sonuç olarak, VUR'un klinik etkisi ve yönetimi belirsiz ve tartışmalı olmaya devam etmektedir [1]. Klinik pratikte daha çok primer VUR ile karşılaşmamızdan dolayı, bu hastalığın yönetiminde ön planda pediatrik ürologlar ilgilenmektedir. Aynı zamanda yaşla beraber VUR'un spontan rezolüsyonu erişkin yaşta gözlenme sıklığını azaltmaktadır. Bu sebepten çocuklarda VUR tedavisiyle ilgili yeterli veri ve klinik deneyim olmasına karşın, yetişkinde VUR'un endoskopik tedavisi uygulanabilirliği ile ilgili deneyim sınırlıdır [2, 3]. Özellikle tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonu, böbrekte skar gelişimi, böbrek fonksiyonlarında azalma gibi durumlar ameliyat için endikasyon oluşturmaktadır [4]. VUR hikayesi olan veya düzeltilmemiş vezikoüreteral reflüsü olan gebe kadınlarda piyelonefrit insidansının arttığı gözlenmiştir [5, 6]. VUR'da endoskopik tedavi açık cerrahi kadar etkili olmamasına rağmen hasta morbiditesinin az olması ve kozmetik nedenlerden dolayı ilk basamak olarak tercih edilmektedir [7]. VUR, aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden biridir, bu sebeple böbrek transplantasyonu öncesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca VUR'lu hastalar böbrek transplantasyonundan sonra bağışıklığı baskılandıklarında enfeksiyona yatkın olduklarından, bu hastalar nakilden önce tedavi edilmelidir [8]. Bu hasta grubunda da endoskopik girişim bir çok açıdan açık antireflü cerrahisi ya da nefrektomi gibi seçeneklere göre avantajlı gözükmemektedir [9]. Renal transplantasyon sonrası transplante böbreğe VUR saptanan hastalar için açık reimplantasyon altın standart olsa da yüksek morbiditesi sebebiyle genellikle tercih edilmemektedir. Bu nedenle böbrek nakli merkezlerinin çoğu böbrek nakilli hastalarda cerrahi operasyon

yerine VUR vakalarını takip etmeyi tercih etmektedir [10]. Endoskopik girişim diğer hasta gruplarına benzer şekilde bu grupta da yüksek başarı oranı (%60-80) ve düşük morbiditesi (%10) ile tercih edilebilmektedir [11]. Bu çalışmanın amacı, erişkinlerde endoskopik VUR tedavisi ile ilgili deneyimlerimizi değerlendirmektir.

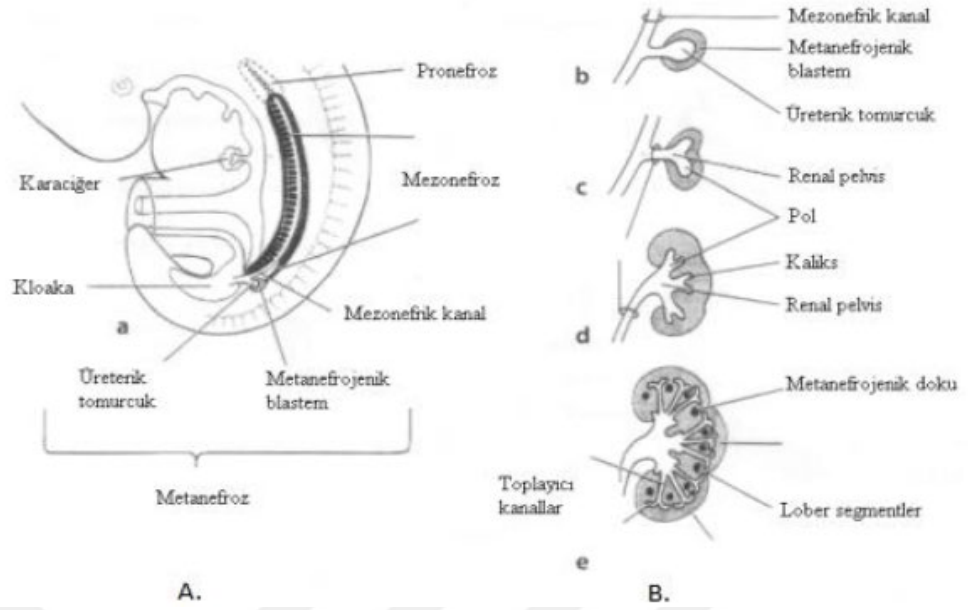


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistem Embriyolojisi

2.1.1.Böbreklerin gelişimi

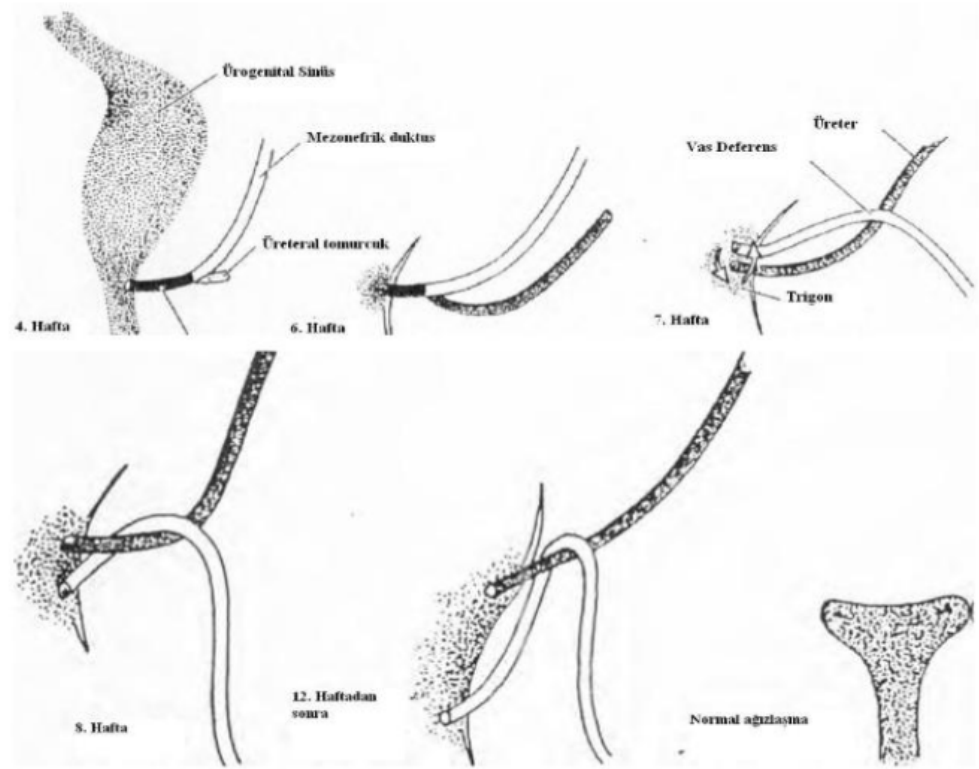
İnsanlarda intrauterin yaşam sırasında kraniyalden kaudale sırayla üç böbrek sistemi oluşur: pronefros, mezonefros ve metanefros. İlk iki böbrek intrauterin dönemde tamamen kaybolur(pronefros ve mezonefros), üçüncüsü kalıcı böbrek olur. Embriyolojik olarak, üç böbrek de orta mezodermden gelişir. Dördüncü haftanın başında pronefros adlandırdığımız ilk böbrek servikal bölgede 7 ila 10'lu hücre grupları şeklinde oluşmaya başlar. Dördüncü haftanın sonunda pronefros tamamen kaybolur. Pronefros kaybolduğu sırada, dördüncü haftanın sonlarına doğru mezonefros oluşmaya başlar. Bu böbrek fonksiyoneldir ve burada oluşan idrar ürogenital sinüsün lateralinde oluşan mezonefrik kanala (Wolf kanalı) akar. Mezonefrik kanallar kaudal olarak uzanır ve sonunda kloaka epiteliyle birleşerek sonlanırlar. Mezonefrik tübüllerin oluşumu dördüncü haftada başlar ve mezenkimin yoğunlaşarak yoğun agregalar oluşturarak epitelyal veziküllere dönüşmesi yolu ile oluşurlar. İntrauterin 4. ayda mezonefros kademeli olarak dejenere olur. Kalıcı böbrek olan metanefros embrionun sakral bölgesinde 5. haftada oluşmaya başlar.(Şekil 1) Bu böbreğin de ekskretör ünitesi mezonefrosa benzer şekilde oluşur fakat kanal sistemi kendine özgü gelişim şekli gösterir. Metanefrik mezenkimden nefron ve kıvrım tübüller gelişirken diğer toplayıcı sistem üreter tomurcuğundan gelişir. Üreter tomurcuğunun dikotom dallanması, nihai pelvikaliseal paternleri ve bunlara karşılık gelen böbrek lobüllerini belirler. Bu iki yapı birbirini tetikler ve böbreğin son kalıcı halini oluştururlar [12]. Metanefrik böbreğin idrar üretimi gebeliğin 10. haftasında başlar. İnsanlarda, böbrek olgunlaşması doğum sonrası da gerçekleşmeye devam etse de, nefrojenez esasen gebeliğin 32 ila 34. haftasında tamamlanır [13, 14].



Şekil 1 A. Beş haftalık bir embriyonun ürogenital çıkıntı boyunca enine kesiti; B. Metanefrozun gelişimi [15].

2.1.2. Üreterlerin gelişimi

Yaklaşık 5 haftalık gebelikte, mezonefrik kanaldan çıkan üreter tomurcuğunun sapı uzayarak üreteri oluşturur. Üreteler tam tübularizasyona 14. haftada ulaşırken , idrar üretimi yaklaşık 12 haftalık gebelikte başlamıştır. Üreteral kas oluşumunun ve elastik liflerin gelişiminin ilk belirtileri 12. gebelik haftasında görülür. Mesanede kas oluşumu mesane kubbesinde ve subserozal olarak başlayıp kaudal yönde üretraya doğru devam ederken, üreterde bu süreç üreterovezikal bileşkeden başlar ve subepitelial olarak asendan olarak devam eder [16]. Üreter tomurcuğu asendan olarak metanefrik dokuya girer ve burada renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve sayıları 3 milyona kadar olan toplayıcı kanalları oluşturur.

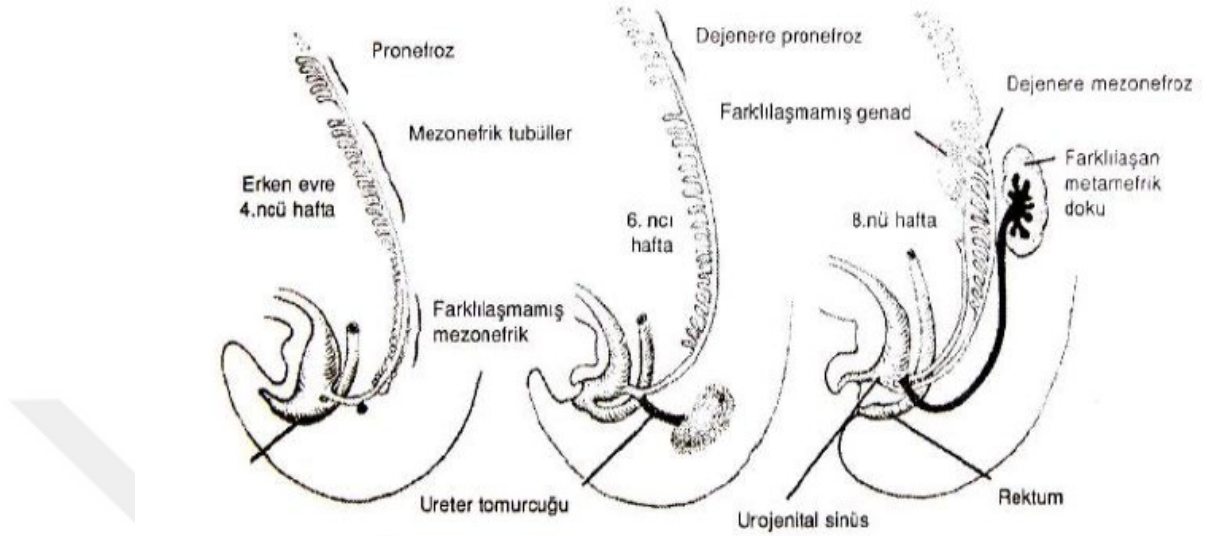


Şekil 2 Mezonefrik kanaldan üreterin gelişimi [17]

2.1.3. Mesane ve trigonun embriyolojik gelişimi

Gelişimin dördüncü ila yedinci haftasında, kloaka anteriorda ürogenital sinüse ve posterior olarak anal kanala ayrılır. Ürogenital sinüsün üç bölümü ayırt edilebilir; üst ve en büyük kısım idrar kesesidir. (Şekil 3). Onuncu gebelik haftasında, insan mesanesi, gevşek mezenkimal doku ile çevrili tek bir kübik hücre tabakasıyla kaplı silindirik bir tüptür. Mesane epitelyumu, intrauterin 7. ve 12. haftalar arasında iki katmanlı kübik hücrelerden oluşur ve 13. ve 17. haftalar arasında olgun ürotelyal özellikler kazanır. Yirmibirinci haftada mesane epitelyumu, dört ila beş hücre katmanı kalınlaşır ve tamamen farklılaşmış ürotelyuma benzer ultrastrüktürel özellikler gösterir. Yedi ve 12. haftalar arasında, mesaneyi çevreleyen bağ dokuları yoğunlaşır ve düz kas lifleri önce mesane kubbesi bölgesinde ve daha sonra mesane tabanına doğru ilerlemeye başlar [18]. Başlangıçta mesane allantois ile bağlıdır, ancak allantoisin lümeni regrese olduktan sonra urakus olarak adlandırdığımız kalın bir fibröz kordon kalır ve mesanenin kubbesini umbilikus ile birleştirir. Bir sonraki kısım, ürogenital sinüsün pelvik kısmı olan ve erkekte üretranın prostatik ve membranöz

kısımlarını oluşturan dar bir kanaldır. Son kısım ürogenital sinüsün fallik kısmıdır. Ürogenital sinüsün fallik kısmının gelişimi iki cinsiyet arasında büyük ölçüde farklılık gösterir.



Şekil 3 Ürogenital sinüsün gelişimi [19]

Kloakanın farklılaşması sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları idrar kesesi duvarına absorbe olur. Bu süreç kanalların apatozisi ile gerçekleşir. Sonuç olarak, başlangıçta mezonefrik kanallardan çıkan üreterler mesaneye mezonefrik kanaldan ayrılmış şekilde girer [20]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda trigonun fibromüsküler tabakasının daha yüksek oranda mesane düz kaslarından geliştiği, üreter mezenşiminin bu yapıya katkısının çok daha az olduğu gözlenmiştir [21]. Böbreklerin yukarı hareket etmesi ile beraber üreter orifisleri de yukarı doğru meyillenir, buna karşın mezonefrik kanallar alt kısımda prostatik üretraya bağlanır ve ejakülatör kanalları oluşturur. Hem mezonefrik kanallar hem de üreterler mezodermde ortaya çıktığından, mezonefrik kanalların birleşmesiyle oluşan mesane trigonu da mezodermaldir. Fakat zamanla bu alanın üzeri endodermal mesane epitelini ile örtülür ve başka deyişle mesanenin iç tabakası tamamı ile endodermaldir. Eğer üreterik tomurcuk mezonefrik kanalın olması gereken yerin daha kaudalinden gelişirse UV bileşke oluşumu tam olmaz, yeterli submukozal tünel oluşmaz, dolayısı ile yeterli antireflü mekanizma oluşmaz. Bu mekanizma ilk kez duplex sistemlerde Weiger ve Meyer tarafından bulunarak tanımlanmıştır [22, 23]. Yine belirtilen yasaya göre, mezonefrik kanalın daha proksimalinden gelişen üreterler daha kaduale açılır ve ektopik orifsin embriolojik gelişim nedenleri arasındadır [24, 25].

Her iki cinsiyette de üretranın epitelyumu endodermden kaynaklanır; çevreleyen bağ ve düz kas dokusu visseral mezodermden ayrılır. Üçüncü ayın sonunda prostatik üretra epitelyumu çoğalmaya başlar ve çevredeki mezenşime nüfuz eden bir dizi dış büyüme oluşturur. Erkeklerde bu tomurcuklar prostat bezini oluşturur. Kadında, üretranın kraniyal kısmı üretral ve paraüretral bezlerin oluşumuna öncüllük eder.

2.2. Üriner Sistemin Anatomisi

2.2.1. Böbreklerin anatomisi

Böbrekler, retroperitonda lomber vertebral kolonun her iki yanında konumlanır ve uzunlukları erişkinlerde 11 ila 14 cm arasında değişir. Normal bir yetişkin böbreği 135 ila 140 g ağırlığındadır. Sağ böbrek, karaciğerin konumu nedeniyle retroperitonda soldan daha aşağıda yerleşir. Karaciğer, çıkan kolon ve duodenum sağ böbreğin komşu olduğu organlardır [26]. Sol böbrek ise mide, pankreas, dalak, jejunum ve inen kolon ile komşudur [27]. Böbreğin parankimi ince şeffaf bir kapsülle kaplıdır, bu kapsül de farklı bir fasya tabakası (Gerota fasyası) ile çevrelenmiş bir perinefrik yağ tabakası ile kaplıdır. Kapsül, Gerota fasyasına fibröz trabeküllerle tutturulur [28]. Gerota fasyası aşağıdan ve medialden açıktır, burada böbrek damarlarının, aortun ve inferior vena kavanın adventisiyasına yapışıktır. Gerota fasyası, böbrek üstü bezi için özel bir bölme oluşturmak üzere böbreğin üzerine uzanır [29]. Gerota fasyası, bağ dokusu septaları ile posterior olarak psoas ve quadratus lumborum kaslarının kılıflarına bağlanır. Önde Gerota fasyası peritona yapışıktır. Solda dalağın hilusu, splenorenal ligaman olarak bilinen çift kat periton ile böbreğin ventral tarafına bağlanır.

Böbrek korteks ve medulladan oluşur. Korteks, ultrafiltrasyon ve eritropoietin üretiminin yapıldığı yerdir. Korteks, böbrek kolonları (Bertin sütunları) ve korpuslardan (glomerulus ve Bowman kapsülünden oluşur) ibarettir. Bertin sütunları, periferik kortekse geçen böbrek damarlarını içerir [30]. Medulla, idrarı korteksten kalikslere taşıyan tübüllerden oluşan piramitlere bölünmüştür. Nefronlar böbreğin temel fonksiyonel birimidir ve bir glomerulus ve tübüllerden (proksimal, distal ve Henle halkası) oluşur. Nefronlar, toplayıcı kanallara akar ve nihayetinde üreterde birleşir.

Her iki böbrek aorttan çıkan tek sağ ve sol renal arterden beslenir, %35 oranında ana renal artere 1 veya 2 adet aksesuar arter eşlik edebilir. Renal venler doğrudan vena kavaya açılır [29].

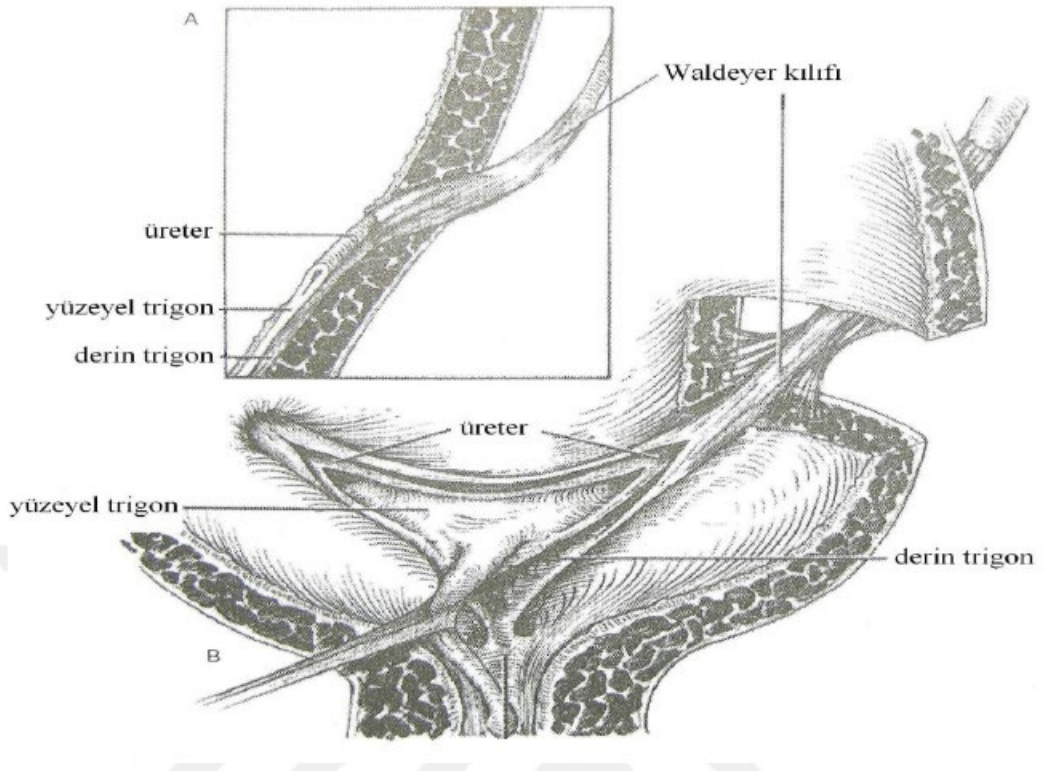
2.2.2. Üreterlerin anatomisi

Üreterler, yetişkinlerde kabaca 25-30 cm uzunluğundadır ve bir S eğrisi şeklinde retroperitondan aşağıya doğru ilerler. Üreterin proksimal ucunda renal pelvise bağlanır, distal uçta mesane bulunur. Üreter, renal arter ve ven seviyesinde ve bu yapıların posteriorundan başlar. Üreteropelvik bileşke genellikle solda ikinci lomber vertebra seviyesine denk gelir, sağ biraz olarak daha düşüktür. Üreterler psoas kasının üzerinde pelvise doğru uzanır, ana iliak arteri önden çaprazlar, sakroiliak eklemin medialinde seyrederek ve sonra pelviste laterale doğru kıvrılır [31]. Abdominal kısmının üzeri paryetal periton ile örtülüdür. Üreterler mesane tabanında arterio vezikalıs superiorun arkasından geçerek mesane detrüsrüne girerler. Mesane detrüsrü içerisinde yaklaşık 2cm oblik yol katettikten sonra trigonun üst köşelerinden mesaneye açılırlar [32] .

2.2.3. Mesane ve trigonun anatomisi

Mesane, pelviste simfizis pubisin arkasında yer alan ekstraperitoneal kaslı idrar rezervuarıdır. Normal bir mesane, mesane içeriğinin doldurulmasına ve boşaltılmasına izin veren kas-iskelet sistemi, nörolojik ve psikolojik işlevlerin karmaşık bir koordinasyonu yoluyla çalışır. Normal yetişkin mesanesinin kapasitesi 300-600 ml civarındadır. Hacim 400 mL'ye ulaştığında merkezi sinir sistemi yanıtı tetiklenir ve mesane dolgunluğu hissi ve işeme ihtiyacı olarak algılanır. Bununla birlikte, idrar yapma, periferik sinir sisteminin kortikal baskılanmasıyla veya dış üretral sfinkterin istemli olarak kasılmasıyla önlenabilir. Mesane pelviste ekstraperitoneal yağ ve bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Mesane ile simfizis pubis arasında kalan boşluk Retzius adlanır. Mesane kubbesi peritonla kaplıdır ve mesane boynu pelvisin bağları ile komşu yapılara sabitlenir. Mesane apeksinde medial umbilikal ligament veya urakal kalıntı, karın ön duvarı boyunca göbeğe doğru ilerler [33]. Mesane boynu posteriorda erkeklerde rektum ile komşudur ve aralarında fascia rectovesicalıs, seminal veziküller ve duktus deferensin son bölümü ol bulunur. Kadınlarda ise vajinanın anterioru ile komşudur [34]. Mesane boynunda, mesane detrüsrü daha kalın olur ve burada farklı

3 katman görünür hale gelir. İç longitudinal kas tabakası, üretranın iç kas tabakası ile birleşir. Orta çevresel kas tabakası, mesane boynunun yakınında en belirgindir ve derin trigonal kas tabakası ile birleşir. Dış uzunlamasına kas tabakası, pubis kemiğinin arka yüzeyinde sona eren pubovezik kaslara dönüşen bazı ön liflere katkıda bulunur [35]. Trigon, mesanede içerisinde ventralde mesane boynu ve dorsolateral olarak sağ üreter ve sol üreterin orifisleri ile sınırlanmış üçgen bir kısımdır. Trigonun üst veya dorsal sınırı, bir üreteral orifisten diğerine uzanan, interüreterik sırt adı verilen yükseltilmiş bir alandır. İntravezikal üreter ağızları kabaca 2-3 cm mesafededir. İntramural üreterlerin her biri yaklaşık 1,5-2 cm uzunluğundadır.



Şekil 4 Üreterovezikal bileşke ve trigonunun anatomisi [36]

Trigonun anatomisine daha detaylı bakıldığında mezoderm ve endodermal bileşenlerden oluşur [37]. Mezodermal bileşen mezonefrik kanaldan gelişir ve sempatik sinirler tarafından idare edilen 2 bölümden ibarettir [36].

a. Üreter ve Yüzeyel Trigon: Üreterlerin mesane dışı kısmında genellikle helikal yapıda kas tabakası mevcuttur ve bu kısımlar peristaltizme sahiptir. Mesaneye yaklaştıkça helikal yapı yerini longitudinal dizilim şekli ile değişir. Mesane içerisinde seyreden üreterler yalnızca uzunlamasına kas tabakasına sahip olduklarından

peristaltizm göstermezler. Üreterin iç uzunlamasına kas tabakası, kontralateral üreterin iç düz kas tabakası ile birleşerek yüzeysel trigonu oluşturur.

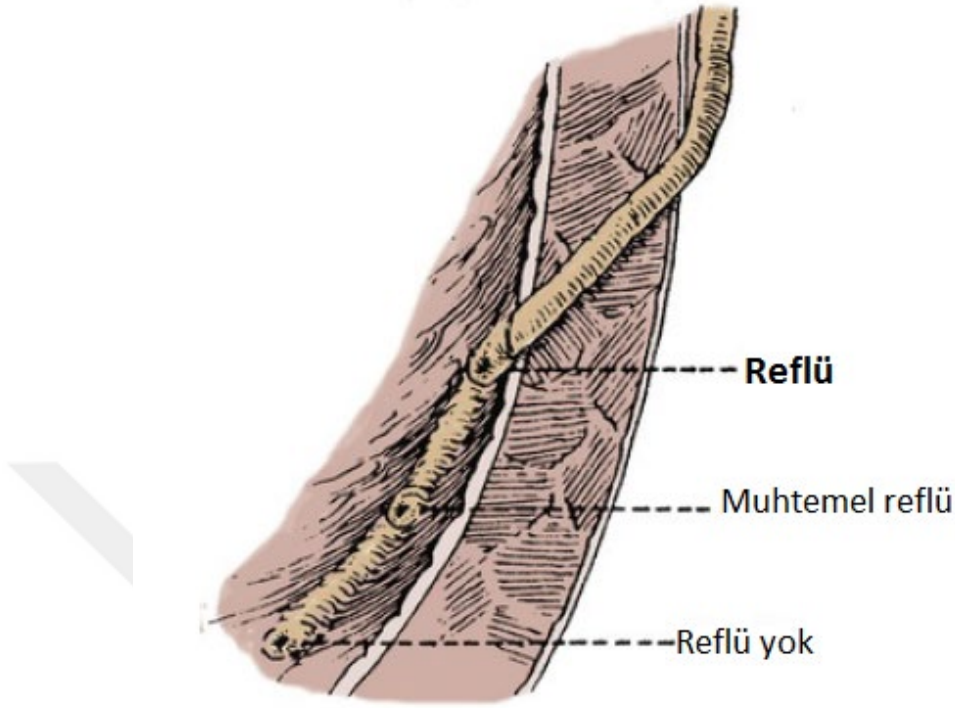
b. Waldeyer Kılıfı ve Derin Trigon: Üreterin dış longitudinal kas tabakası distal üreter çevresinde fibromüsküler yapı oluşturur, bu yapı Waldeyer kılıfı adlanır. Mesane duvarından geçtikten sonra, Waldeyer Kılıfı detrusor kasının lifleri ile mesanenin derin trigonunu oluşturur. Yukarıdaki gibi, bu kas lifleri üreterin iki deliğinden mesane boynuna kadar uzar.

Trigonun endodermal bileşeni ise mesane detrüsör kasıdır. Mezodermal bileşenlerden farklı olarak parasempatik sinirlerler innerve edilir [38].

2.2.4. Antireflü mekanizmanın fonksiyonel anatomisi

VUR fenomeni, birkaç faktörün dengesi ile ilintilidir. Bu faktörlerin herhangi birinde tek başına veya kombinasyon halinde anormallik, idrarın mesaneden üretere ve nihayetinde böbreğe retrograd akışına neden olacaktır. Bu faktörler, üreterin fonksiyonel bütünlüğünü, UVJ'nin anatomik kompozisyonunu ve mesanenin fonksiyonel dinamiklerini içerir. Tüm bu faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- a. Üreterlerin mesane cidarına oblik girmesi
 - b. Yeterli uzunlukta tünel oluşturacak şekilde mesane duvarı içinde submukozal seyri
 - c. Üreterlerin uzunlamasına kas liflerinin birleşmesiyle oluşan yüzeysel trigonun, işeme sırasında kasılmasıyla üreter orifislerinin içe doğru yerdeğişmesi,
 - d. Üreterlerin fiksasyonu için yeterli düzeyde fibromüsküler destek dokusu olması (Waldeyer kılıfı)
 - e. Mesane içi basınç artışı sırasında üreterin oklüzyonunu sağlayabilmek (derin trigon)
 - f. Üreterlerin antegrad peristaltizmi
 - g. Yüksek olmayan mesane basıncı
 - h. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin yeterli fonksiyon göstermesi
- [39]



Şekil 5 Submukozal tünelin uzunluğunun önemi [40]

2.3. TARİHÇE

Galen ve Leonardo da Vinci, böbreklerden mesaneye tek yönlü idrar akışının bir aracı olarak üreterovezikal bileşkedeki (UVJ) bahsettiklerinde Batı tıbbının VUR'a ilk referanslarını yaptılar [41]. VUR ilk kez 1883'de Semblinow ve ark. tarafından köpeklerde ve tavşanlarda normal bir bulgu olarak gösterilmiştir. Pozzi 1893'te nefrektomi sonrası kalan üreter kısmından idrar gelişini görerek insanda ilk kez VUR'u göstermiştir. Sampson 1907'de, üreterin mesane duvarı boyunca eğik seyrinin UVJ'de bir kilitleme mekanizması yarattığını ve ayrıca VUR'un böbrek enfeksiyonuna yol açabileceğini ima eden ilk kişi olduğunu öne sürdü [42]. Young, 19. yüzyılın sonlarında yapılan kadavra çalışmalarında tüm insanlarda VUR'u eşit şekilde gösterebilmiş olsa da, UVJ'yi daha net bir şekilde diseke edebilen ve VUR insidansının mesanedeki üreterin uzunluğuna göre değiştiğini fark eden Gruber'di [43].

Hutch, paraplejik hastalarda VUR ve kronik piyelonefrit arasındaki bir ilişkiyi bildirdiğinde önemli keşifler meydana geldi ve Hodson, çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar oluşumunun VUR'a bağlı oluşabileceğini gözlemledi [44, 45].

VUR'un modern çağını iki ufuk açıcı çalışma yapısı tanımladı. İlk olarak, Ransley ve Risdon reflü nefropatisinin patofizyolojisini enfeksiyon, reflü ve piyelonefritik skarlaşma arasındaki ilişkiyi göstererek tanımladılar (Ransley ve Risdon, 1979). İkincisi, bu gözlemler, klinik İYE, bakteriyel piyelonefrit, renal skarlaşma ve VUR'da bulunan ilgili kavramları galvanize eden Smellie ve arkadaşlarının klinik çalışmalarını tamamladı (Smellie ve diğerleri, 1991). 1980'lerde prenatal USG ile birlikte VCUG anlam kazanmaya başladı ve yine aynı yıllarda, reflünün derecelendirilmesi için bir fikir birliği sistemi Lebowitz ve diğerleri tarafından yayınlandı [46]. VUR tedavisi için endoskopik enjeksiyonlar 1980'lerde kullanılmaya başlanmış olsa da, 2001 yılında FDA dekstranomer / hyaluronik asidi (Deflux) onayladığında, prosedür Amerika Birleşik Devletleri'nde hızla popülerlik kazanmıştır [47]. Son yıllarda bu trend gittikçe zayıflamıştır, zira yapılan çalışmalarda son senelerde VUR sebebiyle yapılan girişim sayısı önemli ölçüde azalmıştır [48].

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Primer VUR, yenidoğanların yaklaşık yüzde 1'inde ortaya çıkan, çocuklarda en sık görülen ürolojik bulgudur [49]. Prevalans, prenatal hidronefrozu yenidoğanlarda (yüzde 15'e kadar) ve febril idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda (yüzde 30 ila 45 arasında) artmaktadır [50, 51]. Barai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tesadüfi hipertansiyonu olan 157 yetişkin, Teknesyum-99m (99mTc) 'nin mesaneye suprapubik enjeksiyonu kullanılarak renal anormallik araştırıldı. Çalışma sonucunda VUR'un genel prevalansının %19 olduğu gözlenmiş, bunların da yarısında yüksek dereceli VUR saptanmış [52]. Etnik köken, cinsiyet ve yaşa göre primer VUR riski değişiklik gösterir [53].

Cinsiyet

Çok sayıda çalışma, prevalans oranlarının yaşla birlikte değiştiği ve erkeklerde yaşamın erken dönemlerinde kadınlara göre daha yüksek VUR oranları olduğunu

göstermiştir. Chand ve ark. kadınların reflü olma olasılığının erkeklere göre neredeyse iki kat daha fazla olduğunu gösterdi [53]. Daha yeni bir çalışmada, VUR prevalansı 0 ila 6 aylıkken erkeklerde 3 kat daha yüksek bulunmuş, fakat 21-24. aylarda bu rakamın eşitlendiği gözlenmiştir [54]. Daha ileri yaşlarda VUR prevalansının kız hastalarda göreceli üstünlüğü vardır [55].

Yaş

Etkilenen çocukların çoğunda büyüme ile kendiliğinden çözülme olduğu için küçük çocuklar ve bebekler (iki yaşından küçük) daha büyük çocuklara göre daha yüksek VUR prevalansına sahiptir [56].

Tablo 1 İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Reflü Sıklığı [53]

YAŞ(yıl)	İNSİDANS (%)
<2	38,6
2-6	26,6
7-11	19,7
12-21	7,6

İrk

Beyaz ırkın VUR olma olasılığı siyah ırka göre üç kat daha fazladır. Siyah çocuklarda maksimum reflü derecesi önemli ölçüde daha düşüktür [53].

Randomize bir kontrollü bir çalışma olan RIVUR çalışmasının (Randomized Intervention for Vesicoureteral Reflux) sonuçlarında hastaların %81’de VUR’un semptomatik İYE sonrası tespit edildiğini ve %92’nin kadın olduğu gözlemlendi. Bazı ülkelerde erkek çocuklarda VUR prevalansının yaşamın ilerleyen dönemlerinde de yüksek saptanmasının sebebi yenidoğan sünnnetinin yaygın kullanımının olmamasına bağlanmıştır.

2.5. Kalıtım ve Genetik

Kardeşler arasında VUR riskini değerlendiren çok sayıda literatür verisi bulunmaktadır. Etkilenen bir ebeveynin çocuklarında %50'ye kadar VUR insidansı vardır, kardeşlerinin ise %30 reflü riski vardır [57-59]. VUR'lu çocuğun kardeşinde USG'de renal kortikal anormallik ya da İYE hikayesi mevcutsa, bu durumda VCUG ile tarama önerilmektedir [60]. Bu ilişkilerin altında yatan genetik lokasyonlar ve kalıtım mekanizması bilinmemektedir. İntravezikal üreter uzunluğunun genetik olarak belirlenebileceği spekülasyonları var, ancak en az iki etkilenen kardeşi olan 320 ailede yapılan genom bağlantı çalışmaları, altı aday genle (AGTR2, HNF1B, PAX2, RET, ROBO2 ve UPKA3) herhangi bir ilişki tespit edememiştir [61]. Araştırmalar, bazı çocukların renal skarlaşmaya genetik yatkınlık gösterdiğini bildirmiş ve bu bilgiler VUR'lu birçok çocukta böbrekte skar oluşmasındaki farklılığı açıklamaktadır [62].

2.6. Tanım ve Patogenez

VUR, mesanenin depolama ve boşaltma özelliğiyle, ÜVB'nin reflüye karşı gelme yeteneği arasında dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Burada üstünlük teşlik eden etyolojik bileşen primer ve sekonder VUR ayırımını yapmamızı sağlar. Mesaneden üst sieteme kaçan özellikle enfekte idrar tekrarlayan ateşi piyelonefrit ataklarına, renal parankim hasarına ve son dönem böbrek yetmeziliğine kadar giden sorunlara yol açar.

Primer VUR

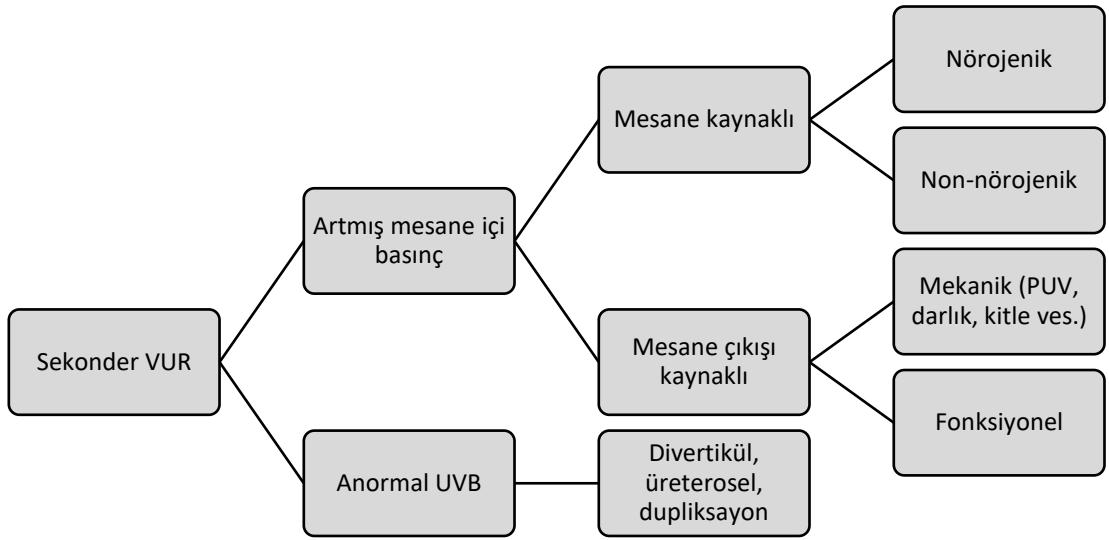
Reflünün en yaygın formudur. Mesane duvarı (intravezikal üreter) içindeki üreterin bir bölümünü içeren üreterovezikal bileşkenin (UVB) yetersiz kapanmasından kaynaklanır. Normalde, mesane kasılması sırasında, intravezikal üreter tamamen sıkıştırılarak ve çevresindeki mesane kasları ile kapatılarak reflü önlenir. İdrarın geri akışına neyin neden olduğuna ilişkin mekanizmalar karmaşıktır ve muhtemelen tarihsel olarak öğretildiği gibi basit bir tünel uzunluğu eksikliğinden daha fazlasını içerir. Yetersiz tünel uzunluğu veya zayıf detrusor kas desteği ves. gibi muhtemel birçok faktör vardır [63]. İntramural üreter uzunluğunun üreter çapına normal oranı 5:1 olarak kabul edilmiştir ve Paquin yasası olarak bilinir [64].

Üreter orifislerinin görüntüsü ve pozisyonu ile VUR arasında ilişki vardır. Lyon ve ark. dört temel orifis tipi tanımlamışlar: normal, stadyum, atnalı, golf çukuru [65]. Sırasına göre; normal tipte % 4, stadyum tipte % 28, atnalı tipte %83, golf çukuru tipte % 100 oranında VUR oluşumu bildirilmiştir.

Sekonder VUR

İkincil VUR etiopatogenezi iki ana başlık altında incelenebilir: mesane basıncını artıran klinik durumlar ve anatomik olarak anormal UVJ. İkincil VUR genellikle anatomik veya fonksiyonel mesane tıkanıklığı ve buna bağlı oluşan intravezikal basınç artışı ile ilişkilidir. Anatomik nedenlerden kasıt mesane çıkım obstrüksiyonu yapan herhangi bir patolojidir. Anatomik patolojilerden en yaygın gözleneni posterior üretral valvdir. Obstrüksiyonun derecesi ve kronikliği VUR'un ciddiyetini etkileyebilir [66]. Fonksiyonel patolojiler ise nörolojik ya da nörolojik olayan mesane kasından kaynaklanan hastalıklardır. Bunlardan da en bilineni detrüsör sfinkter dissinerjisi ve buna bağlı işeme disfonksiyonudur. Özellikle spina bifida ile ilişkili nörojenik mesane reflü yüksek reflü riski taşı [67]. Nörolojik herhangi bir hastalığı olmaksızın işeme disfonksiyonu olan çocuklarda da intravezikal basıncın artmasına bağlı VUR oluşabilmektedir [68]. Soygür ve ark. reflü tespit edilen hastaların %54'ünde işeme disfonksiyonu gözleendiğini belirtmişlerdir [69]. Detrüör aşırı aktivitesi, nörolojik olarak normal çocuklarda reflü ile ilişkili en yaygın saptanan ürodinamik anormalliktir ve işeme disfonksiyonu veya idiyopatik detrusor aşırı aktivitesi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada VUR prevalansı yüksek bulunmuştur(%90) [70].

Sekonder VUR'a neden olan UVJ anatomik anormallikleri olarak üreterosel, duplike üreter sistemler, paraüreteral divertiküller ve yatrojenik nedenler gösterilebilir. Eğer primer VUR eşlik etmiyorsa, sekonder VUR'da altta yatan etiyolojik nedeni tedavi etmek reflü rezolüsyonu için genellikle yeterlidir.



Şekil 6 Sekonder reflü nedenleri için basitleştirilmiş algoritma

2.7. Gebelik ve VUR

Üriner traktın morfolojisi gebeliğin başlamasıyla değişir ve gebelik boyunca artar [71]. Ödem ve hiperemi sebebiyle mesane tonusu azalır, bu faktörler bakteriüri insidansını gebelikte artırır. Uterusun büyümesi ile yaptığı bası, idrarın üst üriner sistemde birikmesine ve yavaş boşalmasına neden olur. Bu predispozan faktörler aktif reflüsü olan gebe kadınları enfeksiyona daha da yatkın hale getirmektedir. Zira, 1958'de Hutch, reflü ve tekrarlayan bakteriüri öyküsü olan 23 kadında hamilelik sırasında daha yüksek bir piyelonefrit insidansı tanımlamış [72]. Heidrick ve ark. 321 kadını son trimesterde ve doğumdan sonraki 30 saat içinde sistografi ile değerlendirmiş [5]. Bu çalışmada reflüsü olan kadınlarda piyelonefrit insidansı %33 iken reflüsü olmayan kadınlarda %5'in altında saptanmış.

2.8. Vezikoüreteral Reflü Tanı ve Değerlendirmesi

2.8.1.İdrar Yolu Enfeksiyonunun Doğrulanması

Önlenebilir reflü nefropatisi, İYE ve reflünün kombine etkilerine dayandığından, gerçek İYE'lerin doğrulanması ve belgelenmesi, reflü olan hastanın uygun yönetiminde çok önemlidir. Reflüyü düzeltmek için operatif müdahale dahil olmak üzere başlıca yönetim kararları genellikle İYE durumuna göre belirlenmektedir.

Reflü bağlamında idrar çalışmalarının doğru değerlendirilmesi ve yorumlanmasından birçok değişken sorumludur. Bunlar arasında klinik öykü ve ateşin varlığı; hastanın yaşı; idrar örneği toplama, saklama ve verme yöntemi; erkeklerde sünnet durumu ve idrar ölçüm çubuğu ve mikroskopik analizlerin sonuçları önem arz etmektedir. Bakteriüri varlığına ek olarak dipstick veya mikroskopik analiz ile gerçek piyürinin doğrulanması enfeksiyonu kontaminasyondan ayırt etmeye yardımcı olacaktır. Spontan işeyebilen hastalarda orta akım idrarı kültür çalışması için uygundur [73]. Tuvalet eğitimi almış ve sünnetsiz erkeklerde sünnet derisi geri çekilerek orta akım idrar toplanmalıdır. Klinik ile uyumsuz idrar kültürü sonuçları durumunda kültür tekrarlanmalıdır.

2.8.2. Alt Üriner Sistemin Değerlendirilmesi

Sistografik görüntüleme

Günümüzde VUR tanısı kontrast maddelerin mesaneden üreter ve pelvikalisijel sisteme retrograd pasajının görülmesi ile konulur. Direkt ve indirekt yöntemler bu amaçla tercih edilmektedir. İndirekt yöntem ekskretor ürografi ile mesanenin kontrast madde ile doldurulması prensipine esasanır, fakat yanlış pozitif sonuçlar verdiği için yaygın kullanılmamaktadır [74]. Direkt yöntemler invazivdirler ve üretral kateterizasyon gerektirirler. Bunlardan en yaygın kullanılanı konvansiyonel işeme sistoüretrografisidir [75]. VCUG idrar yolunun hem fonksiyonel dinamikleri hem de yapısal anatomisi hakkında bilgi sağlayan floroskopik bir çalışmadır. İnvaziv bir işlem olmasından dolayı öncesinde idrar kültürü görülüp, üreme olması durumunda ya da aktif İYE'ni varsa tedavi edilmelidir. Teknik olarak, üretral kateterizasyon sonrası 70 cm yükseklikten mesane kontrast madde ile doldurulur. Kontrast madde akışı durduğunda mesane kapasitesi ölçülür. Statik görüntüler mesane konturunu, divertikül veya üreterosellerin varlığını, reflünün meydana geldiği hacmi, reflü derecesini, kaliks konfigürasyonunu ve varsa intrarenal reflüyü kaydeder [76]. Ek olarak, mesane boynu anatomisi, üretral açıklık VCUG'de görülebilen yapılardır. İşeme sonundaki bir çekim ile rezidüel idrar değerlendirilmelidir. Hem dolum hem boşaltım fazında reflü flüroskopinin pasif fazında değerlendirilir, gerektiğinde görüntüleri alınır. Radyonuklid sistogram (RNC) VCUG yöntemine alternatif olarak gösterilebilir. Bu yöntemde radyasyon dozu göreceli daha az olsa da VCUG'deki kadar

detaylı anatmik görüntü elde edilememektedir. Mesane duvarının durumu ve grade I reflüyü saptamada RNC yönteminin başarısı düşüktür. Bundan dolayı, RNC, ilk tercih olarak kullanılmaz, ancak takip çalışmalarında kalıcı reflüyü izlemek için kullanılabilir [77]. VCUG ve RNC, direkt sistografinin iki yaygın formudur ve reflü saptamasında günümüzün altın standart yaklaşımlarını oluşturur. Daha yakın zamanlarda, iyonlaştırıcı radyasyon ihtiyacını ortadan kaldırmak için bazı çalışmalar, renkli Doppler görüntüleme kullanılarak reflünün sonografik tespitine olan ilginin arttığını göstermiştir [78].

Günümüzde, Heikel ve Parkkulainen (1966) ile Dwoskin ve Perlmutter'in çalışmaları (1973) temel alınarak 1985'de 'Uluslararası Reflü Çalışma Grubu (IRSG)' tarafından geliştirilmiş vezikoüreteral reflünün derecelendirme sistemi kullanılmaktadır [79].

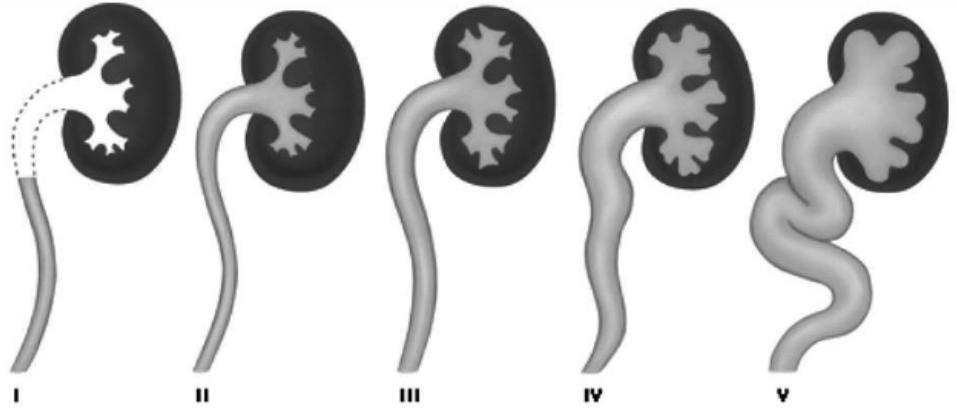
Grade I - Reflü sadece üretere olur

Grade II – Kontrast madde toplayıcı sisteme kadar çıkar, ancak, üriner sistemde dilatasyon yoktur.

Grade III – Kontrast madde üreter ve toplama sistemini doldurur ve orta dereceli dilatasyon vardır, kaliksler küntleşmemiştir.

Grade IV - Üreter, renal pelvis ve kalikslerde dilatasyon mevcuttur, kaliksler küntleşmiştir.

Grade V - Reflünün bulunduğu tarafta ileri derecede hidroüreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter mevcuttur. Papilla yapısı kaybolmuştur ve muhtemel intrarenal reflü mevcuttur. (Şekil 6)



Şekil 7 VUR derecelendirmesi

2.9. Üst Üriner Sistemin Değerlendirilmesi

VUR sonucu oluşan tekrarlayan piyelonefrit atakları böbreklerde skar, böbrek gelişiminde yavaşlama ve artmış renovasküler hipertansiyon riskini de kendisi ile getirir. Bu sebepten üst sistemin değerlendirilmesi VUR hastalarında anlam kazanır [80].

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) non-invaziv, radyasyon gibi yan etkisi olmayan, güvenli ve sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. USG, öncelikle böbrek boyutlarını görmede ve böbrek gelişiminin takibinde kullanımı uygun olan bir tetkiktir [81]. Ultrasonografi, renal kortikomedüller farklılaşmanın değerlendirilmesinde de faydalıdır. Kortikomedüller farklılaşma kaybı veya böbrek ekojenitesinde artış böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir [82]. Bu yeteneğinde her ne kadar sintigrafik görüntülemelerden geri kalsa da, büyük renal skarları ve böbrek boyutlarını göstermede ve takipte uygun bir teşhis testi olarak kalmaktadır [83]. Ultrasonografide, renal pelviste genişleme, işeme öncesi ve sonrası fark, reflü nedeniyle genişlemiş üreterlerden mesaneye doğru jet akımlarının görülmemesi gibi bulgular ile reflü tanısı konulabilmektedir, fakat USG'nin reflüde tanısal amaçla kullanımı başarısının düşüklüğü sebebiyle yaygın değildir [84].

Renal Sintigrafi

Böbrek parankiminin fonksiyonel görüntülenmesi için altın standart, 99mTc-dimerkapto süksinik asit (DMSA) sintigrafidir [85]. DMSA intravenöz olarak enjekte edilir ve böbrek tarafından uptake iki ila dört saat sonra ölçülür. Azalmış alım alanları, piyelonefrit veya skarlaşmayı temsil eder. Sintigrafinin faydası reflü açısından bakıldığında genel olarak iki farklı bilgiyi bize sunması sebebindendir: kortikal hasarların ve göreceli böbrek fonksiyonunun görüntülenmesi. Sintigrafinin VUR hastalarında tanılan faydalarının yanısıra, takipte de önemli yeri vardır. Konjenital kortikal defektler ve enfeksiyon sonrası skarlaşma arasındaki ayrım kritiktir ve tedavinin karar verme sürecini etkileyebilir. Bu anlamda sintigrafi ayırıcı tanıda da kullanılabilir [86]. Renal parankimin değerlendirilmesinde DMSA sintigrafinin duyarlılığı % 78-93 arasındadır [87]. En önemli avantajlarından birisi VCUG'a kıyasla hastaların çok daha az radyasyona maruz kalmasıdır. Anatomik yapıları ve üretrayı detaylı görüntüleyememesi ve VCUG gibi derecelendirme yapılamaması bu tetkiğin dezavantajlarıdır [88].

2.10. Vezikoüreteral Reflü Seyri ve Tedavisi

VUR yönetiminin hedefleri şunları içerir:

- Tekrarlayan piyelonefrit ataklarının ve idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) önlenmesi
- Daha fazla böbrek hasarının önlenmesi
- Tedavi ve takip morbiditesinin en aza indirilmesi
- Mesane ve bağırsak disfonksiyonu (MBD) olan çocukların belirlenmesi ve tedavisi

VUR'un yönetimi merkezden merkeze değişir çünkü kanıta dayalı fikir birliği için yeterli veri yoktur. VUR'u yönetmek için tedavi seçenekleri arasında dikkatli izlem, antibiyotik profilaksisi ve cerrahi düzeltme yer alır. Mesane barsak disfonksiyonu olan, yaşlı, tuvalet eğitimini tamamlamış çocuklar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu riski altında olduklarından ve spontan VUR rezolüsyonuna sahip

olma olasılıkları daha düşük olduğundan bu hastaları belirlemek ve tedavi etmek önemlidir.

Reflü yönetiminin temel ilkeleri aşağıdaki gibidir:

1. Reflünün kendiliğinden çözülmesi çok yaygındır ve MBD'nin düzeltilmesi bu süreci kolaylaştırır.

2. Yüksek dereceli reflü, özellikle büyük çocuklarda teşhis edildiğinde kendiliğinden düzelme olasılığı daha düşüktür.

3. Steril reflünün önemli böbrek hasarına neden olma olasılığı düşüktür.

4. İYE'nin önlenmesi, VUR'un düzeltilmesinden daha önemlidir.

5. Profilaktik antibiyotik kullanımı, özellikle yüksek riskli hastalarda güvenli ve etkilidir.

6. Çoğu reflü türü için tıbbi tedavinin rolü vardır.

Tedavi seçenekleri arasında gözlem(bekle-gör), sürekli antibiyotik profilaksisi ile veya olmaksızın endoskopik, açık veya laparoskopik / robotik yaklaşımlarla cerrahi düzeltme yer alır.

2.10.1.

Spontan rezölüsyon

VUR zamanla kendiliğinden düzelebilen bir patolojidir. Bu rezölüsyon genellikle erken yaşlarda VUR grade ile ters orantılıdır. Reflünün, intravezikal üreterin progresif uzaması, konsolidasyonu, antireflü mekanizması ve mesane dinamiklerinin stabilizasyonu ile UVJ'nin zaman içinde yeniden şekillenmesinin bir sonucu olarak düzeldiği düşünülmektedir. Düşük dereceli reflü vakalarının çoğu (derece I ve II) kendiliğinden düzelir ve bu oranın %85'lere kadar çıktığı çalışmalarda gösterilmiştir[89]. Grade 3 reflü, vakaların yaklaşık% 50'sinde çözülür [90]. Çok az sayıda yüksek dereceli reflü vakası (grade IV, V ve bilateral grade III reflü) kendiliğinden düzelir. Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması da dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan alınan rakamlar % 25'i geçmemektedir. Kendiliğinden çözünürlük oranlarını tahmin etmek için çeşitli faktörlere bakılarak geniş yelpazede yayınlar literatürde mevcuttur [91].

Reflünün başladığı veya ilk karşılaştığı yaş, reflüsü olan hastanın yönetiminde derecenin kendisinden daha önemli bir rol oynamaktadır. Cha ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 12 yıllık bir dönem boyunca gözden geçirilen 334 çocukta, grade I, II, III, IV ve V reflü için sırasıyla %45, %22,7, %17, %14,9 ve %9,3'lük bir yıllık kendiliğinden çözülme oranıyla bildirmiştir [92].

2.10.2.

Bekle-Gör (Watchful Waiting)

Bekle-Gör, bir gözetim rejiminden ve birlikte meydana gelen idrar yolu enfeksiyonu ataklarının hızlı tedavisinden oluşur. Aileler, İYE veya açıklanamayan ateşi düşündüren semptomlar olduğunda tıbbi yardım almalıdır. Düşük dereceli reflüsü olan, tuvalet eğitimi almış ve İYE semptomlarının varlığını bildirebilen hastalar için belke-gör bir seçenektir. Bu yol seçilirse, aile üyelerinin renal skar oluşumunun, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığına yol açabilen tekrarlayan ateşli İYE'nin potansiyel bir sonucu olduğunun farkında olması gerekir. Dikkatli bekleme, iki sistematik incelemenin sonuçlarına dayalı olarak makul bir tedavi seçeneği olarak tanıtılmıştır [93]. Çalışmalar, düşük dereceli reflüde sürekli antibiyotik profilaksisinin faydasının hiç olmadığını veya minimum olduğunu göstermektedir [94]. Sonuç olarak kılavuzlar düşük dereceli reflü ile başvuran ve semptomsuz çocuklara antibiyotik profilaksisi olmaksızın yakın gözetim önermektedir.

2.10.3.

Antibiyotik Profilaksisi

VUR için medikal tedavi, bir antibiyotik ajanın günlük profilaktik uygulamasından oluşur. Sürekli antibiyotik profilaksisinin(SAP) mantığı idrar sterilitesini sağladığı ve steril idrarın devam eden geri akışının böbrek hasarına neden olmadığı varsayımlarına ve çoğu durumda reflünün kendiliğinden düzeldiği gözlemine dayanmaktadır. Avrupa Üroloji Dernegi (EAU) tuvalet eğitimi kazanana kadar reflülü tüm çocuklara antibiyotik profilaksisinin verilmesini savunmaktadır [95]. Kılavuzlar benzer şekilde özellikle alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan reflülü çocuklara da SAP'ı yüksek düzeyde önermektedir. VUR tedavisi ile ilgili prospektif ve geniş çaplı İsveç çalışmasında tekrarlayan ateşli İYE ve böbrekte skar gelişim riski açısından kız ve erkek hastalar arasındaki farka dikkat çekilmiştir. Bir-iki yaş aralığında II- IV derece VUR'u olan 203 çocuğun katıldığı bu çalışmada SAP, endoskopik enjeksiyon ve bekle-gör'ün etkinliği karşılaştırılmıştır. Profilaksi alan grupta 43 kız hastanın

8'inde (% 19), endoskopik enjeksiyon yapılan 43 kız hastanın 10'unda (% 23) ve gözlem grubundaki 42 kız hastanın 24'ünde (% 57) ateşli İYE gözlenmiştir. Antibiyotik profilaksisi alan grupta yeni skar oluşumu görülmezken, enjeksiyon grubundaki 5 hastada ve bekle-gör grubundaki 8 hastada yeni skar tespit edilmiştir. Erkeklerde ise enfeksiyon tekrarı veya renal hasar açısından tedavi seçenekleri arasında farklılık bulunmamıştır [96]. RIVUR (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux) çalışmasında grade I-IV reflüsü olan 2-71 aylık 607 çocuk trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi ve plasebo gruplarına alınmıştır. İki yılın sonunda sürekli antibiyotik profilaksisi alan grupta almayanlara göre çok daha az oranda İYE atağı gözlenmiştir. Bu çalışmada SAP'ın daha fazla böbrek hasarını önlemede etkisinin olmadığı gösterilmiştir. SAP, özellikle ateşli İYE ve mesane-bağırsak disfonksiyonu olanlarda etkin bulunmuştur [97]. Tuvalet eğitimi almış çocuklar ve işeme disfonksiyonu olan çocuklar SAP'den çok daha iyi fayda görüyor [98]. Genellikle antibiyotikler günde bir kez ve tercihen geceleri oral süspansiyon olarak verilir. İlacın gece alınması antibiyotiğin mesanede fazla süre tutulmasına ve enfeksiyon gelişmesi en muhtemel süreçte(geceler) etkisini göstermesine neden olmaktadır. İki aylıktan küçük çocuklar için en yaygın kullanılan ilaçlar trimetoprim ve amoksisilindir. Bu yaşın üzerindeki çocuklarda antimikrobiyaller çoktur ve uygulama modelleri bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Klinisyenler yerel duyarlılık tablolarına başvurmalı ve optimal antimikrobiyal tedaviyi başlatmalıdır [99]. SAP endikasyonları bu bilgiler ışığında aşağıdaki gibi sıralanabilir:

-VUR'un ciddiyetine bakılmaksızın tuvalet eğitimi almamış tüm hastalar

- VUR'un ciddiyetinden bağımsız olarak mesane ve bağırsak disfonksiyonu olan tüm hastalar

- Yüksek dereceli reflüsü olan tüm hastalar (Derece III - IV)

VUR kendiliğinden düzeldiğinde veya cerrahi olarak düzeltildiğinde antibiyotik profilaksisi kesilir. Kanıtlar kesin olmamakla birlikte, bazı uzmanlar persiste VUR'u olan seçilmiş daha büyük çocuklarda profilaksi tedavisini durdurur çünkü tekrarlayan üriner enfeksiyon riski yaşla birlikte azalır [100]. Son olarak, persiste VUR'u olan ergen kadınlara, gebelik sırasında yüksek piyelonefrit riski

hakkında bilgi verilmeli ve cerrahi düzeltme dahil tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir.

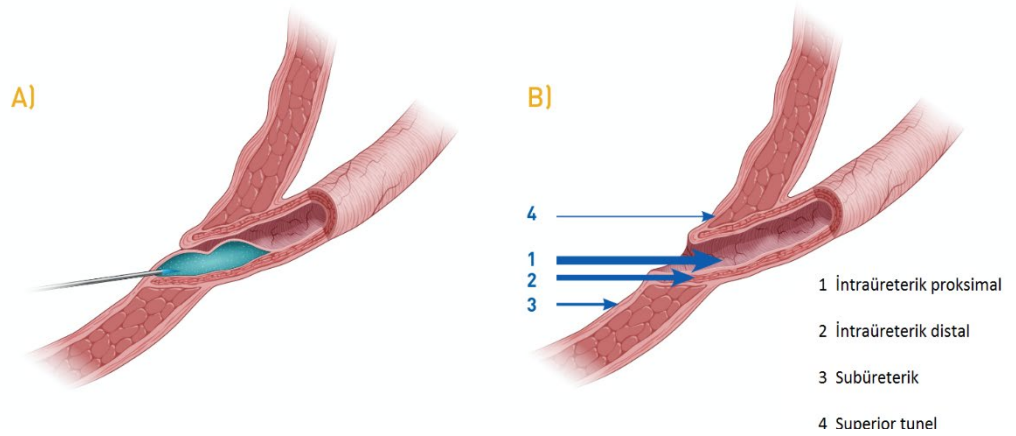
2.10.4.

Cerrahi Tedavi

Diğer tedavi seçeneklerinde olduğu gibi cerrahi tedavi endikasyonlarında da belirli bir konsensüs bulunmamaktadır. Genel olarak 1-2 yaşına kadar gerilemeyen ya da profilaktik antibiyotik tedavisini tolere edemeyen, profilaksi altında tekrarlayan İYE atakları geçiren grade 4-5 VUR hastaları cerrahi girişim için aday hastalardır.

2.10.4.1.Endoskopik Enjeksiyon Tedavisi

VUR için endoskopik enjeksiyon, 1981'de ilk kez uygulanmaya başlandı, 1984 yılında ise ilk klinik deneyimler yayınlandı [101, 102]. Son otuz yılda, hem enjeksiyon teknikleri hem de hacim artırıcı ajanlar önemli ölçüde iyileşmiştir ve bu da daha yüksek tedavi başarı oranları ile sonuçlanmıştır [103]. Minimal invaziv olması ve yüksek başarı oranları nedeniyle endoskopik enjeksiyon, VUR'u düzeltmek için giderek yaygınlaşan bir yöntem haline gelmiştir [104]. Endoskopik onarımlar, üreteral orifis ve detrusor tünelinin yükselmesine ve koaptasyonuna izin veren bir hacim oluşturuucu maddenin enjeksiyonuyla VUR'u düzeltir [105]. İdeal enjekte edilebilir malzeme dayanıklı, alerjik olmayan, güvenli olmalı ve dışarı çıkmamalı veya yer değiştirmemelidir. Şu anda, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı tek hacim oluşturuucu dekstranomer hyaluronik asittir (DX-HA) [106]. İlk yıllarda O'Donnell ve Puri tarafından tanımlanan subüreterik transüretral teflon enjeksiyonu (STING) tekniğinin kullanımı yaygınken, sonraki yıllarda intramural üretere ikili enjeksiyonu içeren modifikasyonu tanıtılmıştır [107]. Endoskopik enjeksiyon tedavisi 3 farklı şekilde uygulanmaktadır.



Şekil 8 Endoskopik enjeksiyon teknikleri

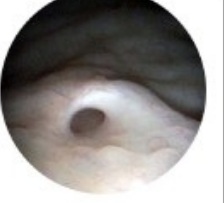
STING

Genel anestezi indüksiyonu sonrası hasta dorsal litotomi pozisyonuna getirilir. İşlem hasta yaşına ve cinsiyetine göre farklı çapta sistoskoplarla uygulanabilir. Yüksek gerilimi önlemek için, enjeksiyon sırasında mesane yarı dolulukta olmalıdır. Enjeksiyon için 3-4 Fr Puri iğnesi kullanılır. İğne ile saat altı hizasında üreter orifisinin 2-3 mm aşağısından mukozaya girilir ve submukozal alana uygun madde enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyona üreter orifisinde “volkan konisi” veya hilal benzeri görünümü oluşuncaya kadar devam edilir. Bu görünüm enjeksiyon tekniğinin başarılı olduğunun göstergesidir. Enjeksiyon sonrasında iğne çıkartılmadan önce 30 ila 60 saniye kadar beklenir [108]. STING yöntemiyle ilgili özellikle düşük enjekte edilen hacimdeki maddenin kaudal göçünün, başlangıçta koapte bir üreteral açıklıkla sonuçlansa bile, daha uzun vadede başarısızlığa yol açtığı endişeleri mevcuttur. STING tekniğinin başarı oranı tek enjeksiyonda %55-73, birden fazla enjeksiyonda %85-90 olarak bildirilmiştir. Nüks oranı ise %30 dur [102].

Çift Hidrodistansiyonlu İmplantasyon Tekniği (Double HIT)

Bu tekniğin hazırlık aşaması diğer teknikle benzerdir. Sistoskopi mesaneye girişin ardından reflülü üretere hidrodistansiyon uygulanır. Hidrodistansiyon (HD) sistoskoptun ucu üreter ağzına yerleştirilerek yapılır; irigasyon torbası yaklaşık simfizis pubisin 1 metre yukarısına yerleştirilerek basınçlı bir sıvı akışı elde edilir. Üreteral orifisin açıklık derecesine dört HD derecesi belirlenir. Üreteral HD, enjeksiyondan önce orifisin açılmasına neden olur, ancak uygun implantasyonu takiben üreter H0

derecesiyle kapalı kalmalıdır. HD derecesi enjeksiyon hacminin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve VUR derecesi ile de ilişkilidir [109]. Hidrodistansiyon sonrasında birinci enjeksiyon saat 6 hizasında üreteral tünelin orta kısmına, tüneli kapatan yeterli bir şişkinlik oluşana kadar dolgu materyali enjekte edilir. Böylece tünelin proksimal kısmı kapatılmış olur. İkinci enjeksiyon ise yine saat 6 hizasında, tünelin en distaline orifis hizasına yapılır, böylece orifis kapatılmış olur. Başarılı bir Double HIT tekniği sonrası üreteral orifiste “sıradağ” görüntüsü izlenir (75). Nadiren, iki intraüreterik submukozal enjeksiyon (Double HIT yöntemi) üreteri yeterli koapte edemezse, koaptasyonu sağlamak için ek olarak STING yapılabilir.

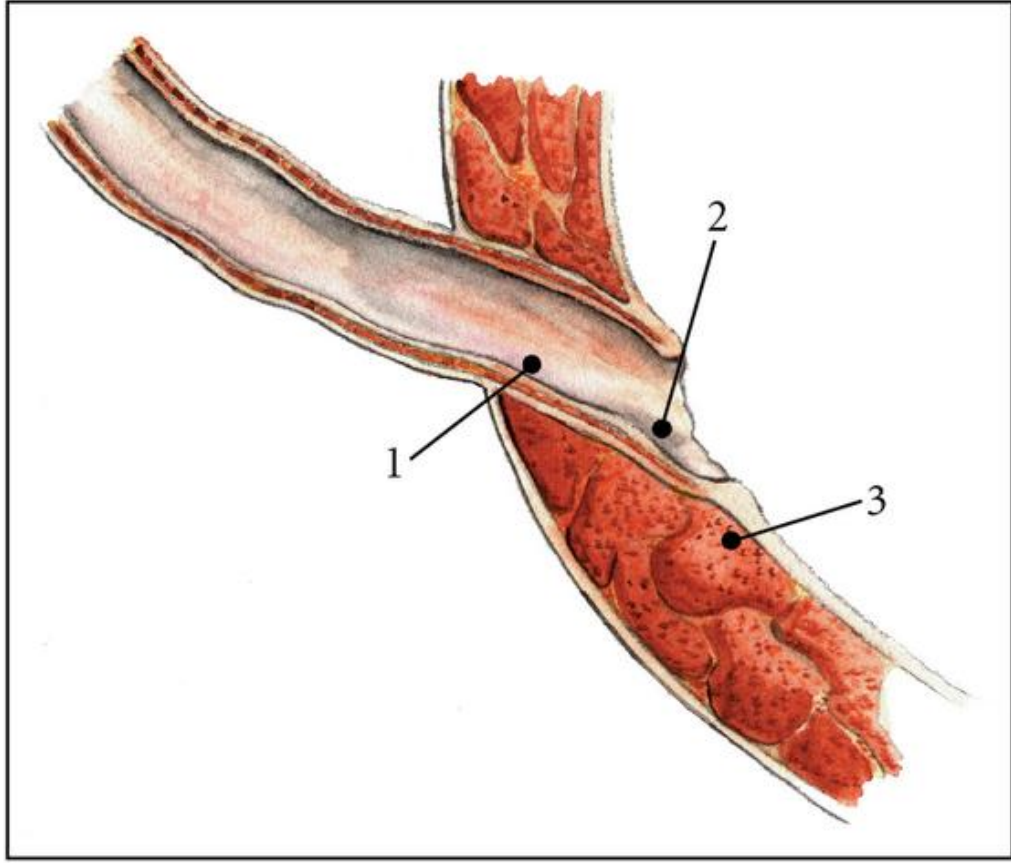
Hidrodistansiyon derecesi	Açıklama	Sistoskopik görüntüsü	Örnek
H0	Üreter orifisinde açıklık yok		
H1	Üreter orifisi hafif açılıyor, lümen görülmez		
H2	Üreter orifisi açılıyor, intramural tünel görülür, ekstrevezikal üreter görülmez		
H3	Ekstrevezikal üreter tüneli görülür, veya sistoskopi üretere girilebilir		

Şekil 9 Hidrodistansiyon dereceleri ve görüntüsü [110]

Herhangi bir tür antireflü cerrahisinin klinik başarısı hem radyografik olarak (VUR'un yokluğu veya derecesinin düşmesi) hem de klinik olarak (ateşli İYE sıklığında azalma veya yokluk) ölçülebilir. Literatürde endoskopik tekniklerin genel başarısı %70-95 aralığında birbirilmiştir [111]. İlk başarısız enjeksiyondan sonra

ikinci bir endoskopik prosedürün başarı oranı, yüzde 70 ila 90 arasında değişmektedir [112]. Endoskopik yaklaşım, açık cerrahi reimplantasyonda başarısız olan hastalarda VUR'u düzelten bir kurtarma prosedürü olarak nadiren kullanılmakta, başarı oranı literatürde %65 olarak bildirilmiştir [112]. İsveç Reflü Çalışmasında grade III veya IV VUR'u olan bir ila iki yaş arasındaki 203 çocukta endoskopik girişim sonrası %71 başarı oranı gözlenmiş fakat hastaların yüzde 20'sinde iki yıl takipte nüks görülmüştür [113]. Başarısızlığın sebepleri arasında enjeksiyon materyalinin yer değiştirmesi, mukozal yırtılma ve materyalin çözülmesi (implant hacminde azalma) gösterilebilir.

Endoskopik yöntemin açık antireflü cerrahilerine göre ameliyat süresinin kısa olması, günübirlik cerrahi olması ve kozmetik kaygıların olmaması gibi avantajları mevcuttur. Komplikasyonları nadirdir ve hastalar tarafından iyi tolere edilir. Komplikasyonları erken ve geç olmakla iki farklı kategoride incelenebilir. Erken komplikasyonlar ameliyattan sonra ilk birkaç gün içerisinde görülür. Bunlardan en yaygını yan ağrısıdır ve neredeyse tamamı analjeziklerle geçer. Üreteral obstrüksiyon % 0,6'da görülür fakat çok az sayıda hasta bu sebeple ek tedaviye ihtiyaç duyar [114].



Şekil 10 VUR'un endoskopik tedavisi için iğne yerleştirme algoritması. Yer 1 ve 2, Double HIT yöntemini içerirken, 3'le işaretli alan (STING) nadiren kullanılır [115]

2.10.4.2. Açık ve Laparoskopik/Robotik Cerrahi Teknikler

Reflünün cerrahi olarak düzeltilmesi için çeşitli intravezikal ve ektravezikal teknikler tanımlanmıştır. Farklı yöntemlerin kendine özgü avantajları ve komplikasyonları olmasına rağmen, hepsi temel olarak üreterin submukozal gömülmesiyle üreterin intramural kısmını uzatma prensibine dayanır. Tüm tekniklerin düşük komplikasyon oranı ve mükemmel başarı oranları ile güvenli olduğu gösterilmiştir (% 92-98) [116]. İntravezikal teknikler olarak Cohen, Glenn-Andersen, Politano-Leadbetter gösterilebilir. Lich-Gregoir tekniği ise ektravezikal yöntemlerdendir. Laparoskopik/robotik yöntemler açık cerrahiye benzer oranlar göstermekte birlikte daha az cerrahi morbiditeye sahipler [117].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı 22.12.2020 tarihli, 21/399 No'lu karar ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Kliniğimizde Şubat 2014 ve Ocak 2020 tarihleri arasında VUR sebebiyle endoskopik girişim yapılan 18 yaş ve üstü hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. VCUG verisi olmayan ya da ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. VUR tipi ve cerrahi girişim endikasyonlarındaki farklar sebebiyle hastalar 3 gruba ayrıldı:

1. Tekrarlayan İYE veya piyelonefrit sekel bulguları saptanan primer VUR'lu hastalar
2. Nativ böbreğe VUR'u olan renal transplantasyon aday hastalar
3. Transplante böbreğe VUR'u olan hastalar

Hastalar işlem öncesi ve sonrası VUR derecesi, tekrarlayan febril İYE, sintigrafilerde renal skar varlığı, ultrasonografide piyelonefrit sekel bulguları, ikinci enjeksiyon ve açık operasyon ihtiyacı gibi parametreler açısından değerlendirildi. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası yapılan işeme sistoüretrografisi Uluslararası Reflü Çalışma Grubu standardizasyonuna göre derecelendirildi.

Grade 1: Reflü sadece üretere olur, renal pelvise ulaşmaz

Grade 2: Reflü renal pelvisi de kapsar fakat dilatasyon yoktur

Grade 3: Üreter ve renal pelviste hafif dilatasyon vardır

Grade 4: Üreter ve renal pelviste orta derecede dilatasyon (üreterde kıvrılmayla veya kıvrılma olmadan), fornikslerde küntleşme, papilla çukurları görülebiliyor

Grade 5: Üreter tortioze, üreter ve renal pelviste ciddi dilatasyon, fornikslerin ve papilla çukurlarının görülememesi

Tekrarlayan ateşli İYE ve tekrarlayan sistit varlığı operasyon öncesi ve sonrası için ayrıca kaydedildi. Ultrasonografi bulgularında böbrekte hipodens alanların gözlenmesi, parankimde fokal incelme alanları ve lobulasyon varlığı piyelonefrit sekeli olarak değerlendirildi [118]. Renal transplantasyon aday olup nativ böbreğe

reflüsü olan ve transplante böbreğe reflüsü olan olgular dışında tüm hastaların DMSA sintigrafileri renal fonksiyonlarda azalma ve skar varlığı açısından incelendi. Birden fazla endoskopik cerrahi girişim yapılan hastaların her operasyon sonrası VCUG verileri kaydedildi ve açık operasyona giden hastalar belirlendi. Postoperatif VCUG’da reflü olmaması ana başarı kriteri olarak belirlendi.

Tüm hastalara dekstranomer/hiyaluronik asit (DEXELL VUR) materyali endoskopik metodla intraüreterik (Double HIT) ve gereğinde subüreterik (STING) olarak enjekte edildi.

İşleme rijid sistoskopi ile hidrodistansiyon oluşturularak başlandı. Hidrodistansiyon, üreter ağzına yerleştirilen sistoskopun ucu ile gerçekleştirildi; tam akışta irigasyon torbasını simfizis pubisin yaklaşık 1 metre yukarısına yerleştirerek bir basınç akışı elde edilir. Üreteral tünelin orta kısmına ve en distal kısmına, saat 6 hizasına denk gelecek şekilde iki ayrı enjeksiyon yapıldı. Yeterli koaptasyon gözlenmeyen olgularda STING tekniğine uygun şekilde 3. enjeksiyon da yapıldı. Bilateral olgularda işlem aynı seansta her iki taraf için gerçekleştirildi. Transplante böbreğe VUR olgularında işlem yukarıda belirtildiği şekilde neorifise yapıldı.

İşlem öncesinde idrar kültürü görüldü, kültür pozitif olanlara antibiyotik tedavisi verildi. Negatif kültür görülmesi sonrası hasta operasyona alındı. Operasyon sonrası işeme sistoüretrografisi ile reflü değerlendirilmesi postop 1-3 ay aralığında yapıldı.

4. BULGULAR

VUR sebebiyle Şubat 2014 ve Ocak 2020 tarihleri arasında endoskopik girişim yapılan toplamda 42 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 12'i bilateral VUR sebebiyle opere olmuş ve bilateral olgularla birlikte totalde 54 üreteral üniteye işlem yapıldığı gözlemlendi. Hastalar cinsiyetine göre irdelendiğinde 38 kadın (%90,4) , 4 erkek (%9,5) olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 17 ile 64 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 35'tir. Hastalar 3 ayrı grup halinde incelendi:

1. Tekrarlayan İYE ve / veya USG'de piyelonefrit sekel bulguları, DMSA sintigrafide skar ve fonksiyonlarda düşme saptanması üzerine yapılan tetkiklerinde VUR saptanan ve opere olan hastalar
2. Böbrek transplantasyonu öncesi rutin tetkiklerinde saptanan nativ böbreğe VUR sebebiyle opere olan hastalar
3. Transplante böbreğe VUR sebebiyle opere olan hastalar

Birinci gruptaki hasta sayısı 26 olup, hepsi kadın hastadır. Altı (%23,1) hastada bilateral, 20 (%76,9) hastada unilateral VUR saptanmış, total üreteral ünite sayısı 32'dir. Bu gruptaki hastalar VUR düşündürecek bulgular açısından incelendiğinde tekrarlayan ateşli İYE 26 hastadan 19'da gözlemlendi (%73). DMSA sintigrafide 23 (%88,4) hastada skar, 18 (%69,2) hastada da küçük böbrek görüldü. Böbrek boyutlarına üniteye göre bakıldığında 22 üreteral üniteye küçük böbrek saptandı. Sadece 3 (%11,5) hastada işeme disfonksiyonu mevcuttu. Hastaların hiçbirinin daha öncesinde VUR sebebiyle operasyon hikayesi yoktu. Tekrarlayan sistit açısından bakıldığında bu grupta 20 (%76,9) hastanın anamnezinde tekrarlayan sistit hikayesi vardı. Yine bu gruptaki hastaların idrar kültürleri değerlendirildiğinde 15 (%57,6) hastanın preoperatif yapılan idrar kültürü değerlendirmelerinin en az birinde pozitif sonuç gözlemlendi. Sadece 3 (%11,5) hastanın postoperatif dönemde bakılan idrar kültürlerinde üreme saptandı. **Tablo 1.**

Birinci gruba dahil edilen 31 üreter ünitesinden 6'da grade I, 5'de grade II, 16'da grade III, 3'de grade IV, birinde grade V VUR gözlemlendi. Hastaların tümüne

endoskopik girişim yapıldı ve hiçbirisinde intaoperatif komplikasyon gözlenmedi. Postoperatif erken dönemde bir hastada kısa süreli hafif yan ağrısı gözlemlendi.

Hastaların işlem sonrası reflü kontrolü postoperatif 3. ve/veya 6. aylarda çekilen VCUG ile yapıldı. Üçüncü veya altıncı ayda yapılan tek bir VCUG’de görülen reflü nüks olarak değerlendirildi. (Tablo 2)

Tablo 2 Birinci grubun preoperatif verileri

Hasta sayısı	26
Ortalama yaş	30,1 (18-46)
Taraf	
Unilateral	20/26 (%76,9)
Bilateral	6/26 (%23,1)
Üreteral ünitelere göre VUR dereceleri	
Grade I	6/32 (%18,7)
Grade II	6/32 (%18,7)
Grade III	16/32 (%50)
Grade IV	3/32 (%9,3)
Grade V	1/32 (%3,1)
Tekrarlayan ateşli İYE	19/26 (%73)
Tekrarlayan sistit	20/26 (%76,9)
DMSA	
Skar	23/26 (%88,4)
Küçük böbrek	18/26 (%69,2)
USG’de piyelonefrit sekel bulguları	21/26(%80,7)

Birinci grupta işlem yapılan grade I hastaların postop VCUG sonuçlarına bakıldığında 4 üreteral ünite reflü gözlenmedi (%66,6) , 1 ÜÜ’de grade II’ye yükseldiği, 1 ÜÜ’de grade I reflünün devam ettiği gözlemlendi. Reflüsü düzelmeyen 2 üretere 2. enjeksiyon yapıldı, grade II reflüsü olan hastanın postop filmlerinde reflü izlenmezken, diğer hastanın grade I reflüsünün devam ettiği gözlemlendi. Grade I grubunda genel başarı oranı %83,3 olarak saptandı. Grade II reflü gözlenen grupta postoperatif VCUG’da 3 ÜÜ’de reflünün düzeldiği (%50), diğer 3 ünite aynı derecede devam ettiği görüldü. İkinci enjeksiyon sonrası 1 üreteral ünite reflünün düzeldiği gözlemlendi. Grade II VUR grubunda genel başarı oranı %66,6 olarak bulundu. Grade III reflüsü olan totalde 16 üreteral ünitenin 11’de ilk enjeksiyon sonrası reflü gözlenmedi (%68,7), 2 üreteral ünite grade 1, 3 üreteral üniteyse grade III

reflünün devam ettiği gözlemlendi. Bu grupta grade I reflüsü devam eden üreterlere 2. enjeksiyon yapılmış ve bu işlem sonrasında reflünün düzelmesi gözlemlendi. Grade III reflüsü devam eden üreteral ünitelerin her 3'üne 2. enjeksiyon yapılmış, postoperatif VCUG'da üreteral ünitelerde sırası ile grade I, II ve III reflünün devam ettiği görüldü. İkinci enjeksiyondan sonra grade II ve III reflüsü devam eden üreteral ünitelere açık girişim yapıldı. Genel başarı oranı %75 olarak saptandı. Grade IV reflü gözlenen 3 üreteral ünitenin postoperatif sonuçlarına bakıldığında 2 üreteral ünite reflünün düzelmesi ve 1'de aynı derecede devam ettiği ve açık ameliyat olduğu gözlemlendi (%66,6). Grade V reflüsü olan 1 hastanın postoperatif reflüsünün grade V olarak devam ettiği görüldü, bu hastaya da 2. enjeksiyon yapılmaksızın açık girişim yapıldı. Bu grupta hiçbir hastaya 3. enjeksiyon yapılmadı, genel başarı oranı %71 olarak bulundu. (Tablo 3)

Tablo 3 Birinci grubun postoperatif sonuçları

	İlk enjeksiyondan sonra	İkinci enjeksiyondan sonra
Grade I	4/6	1/2
Grade II	3/6	1/1
Grade III	11/16	1/4
Grade IV	2/3	0/0
Grade V	0/1	0/0
Genel başarı	20/32 (%62,5)	3/7 (%42,8)
❖ Bu grupta hiçbir hastaya 3. enjeksiyon yapılmadı. İki enjeksiyon sonrası total başarı oranı %71 olarak bulundu.		
❖ Bu grupta VUR'u düzelmeyip açık operasyona giden total hasta sayısı 5'tir.		

Birinci gruptaki hastalar tekrarlayan ateşli İYE açısından değerlendirildiğinde işlem öncesi 21 hastada var olduğu gözlemlendi (%80,7). Ameliyat sonrası sadece 3 hastada tekrarlayan ateşli İYE şikayeti devam etti, 18 hastada postoperatif takiplerinde

ateşli İYE gözlenmedi (%85,7). Tekrarlayan sistit postoperatif 20 hastadan 5’de devam etti, iyileşme oranı %75 olarak bulundu.

Birinci gruptaki hastaların minimum takip süresi 12 ay, maksimum 84 aydır (ort: 48ay).

Renal transplantasyon adayı olup, rutin tetkikleri sırasında VUR saptanan hastalar 2. grup şeklinde incelendi. Bu grupta 1’i erkek, 8’i kadın olmakla totalde 9 hasta mevcut. Bu hastaların 7’sinde bilateral reflü gözlemlendi, totalde 16 üreteral ünite çalışmaya dahil edildi. Postoperatif işeme sistoüretrografileri incelendiğinde bu grupta 9 üreteral ünite reflü izlenmediği, diğerlerinde farklı derecelerde reflünün devam ettiği gözlemlendi. İkinci enjeksiyon sonrası ilk enjeksiyonda başarısız olan üreteral ünitelerin 2’de başarı sağlandı. Genel başarı oranı %68,7’dir. Ortalama takip süresi 40 aydır.(Tablo 4)

Tablo 4 İkinci grubun preoperatif ve postoperatif verileri

Hasta sayısı	9
Cinsiyet	
Kadın	8
Erkek	1
Taraf	
Unilateral	2/9 (%22,2)
Bilateral	7/9 (%77,7)

Üreteral ünite sayıları				
VUR dereceleri(üreteral üniteye göre)	İşlem öncesi	İlk enjeksiyon sonrası VUR rezolüsyonu	İkinci enjeksiyon sonrası VUR rezolüsyonu	Başarı oranı
Grade I	0	0	0	-
Grade II	4/16	3/4 (%75)	1/1 (%100)	4/4 (%100)
Grade III	12/16	6/12 (%50)	1/4 (%25)	7/12(%58,3)
Grade IV	0	0	0	
Grade V	0	0	0	
Genel başarı		9/16 (%56,25)	2/5 (%40)	11/16(%68,7)

Bu hasta grubunda hiçbir üreteral üniteye üçüncü enjeksiyon yapılmadı.
İki enjeksiyon sonrası genel başarı oranı %68,7’dir.

Transplante böbreğe VUR saptanan hastalara bakıldığında hasta sayısının 1'i erkek, 6'sı kadın hasta olmakla totalde 7 olduğu görüldü. Bu grupta tüm hastalarda tekrarlayan ateşli İYE mevcuttu. İki hastada grade II, 4 hastada grade III, 1 hastada grade IV reflü izlendi. Bu hastaların 2'de postop incelemelerde reflünün düzeldiği gözlendi (%28,5). Bu grubun ortalama takip süresi 31 aydır.

Komplikasyon oranına bakıldığında sadece birinci grupta 1 hastada erken postoperatif dönemde yan ağrısı gözlendi. Hiçbir hastada intraoperatif ve geç postoperatif dönemde komplikasyon gözlenmedi.

Her üç grupta enjeksiyon materyali olarak DX-HA (DEXELL VUR) kullanıldı. Materyal miktarına bakıldığında yeterli koaptasyon için ortalama 1,5ml (1-2ml) madde enjekte edildiği gözlendi.

5. TARTIŞMA

VUR'un endoskopik enjeksiyon yöntemi ile tedavisi 1980'li yıllarda kullanıma girmiş ve çocuklarda açık cerrahiye alternatif olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Pediatrik popülasyonda endoskopik VUR tedavisinin başarısı hakkında literatürde çok sayıda yayın mevcuttur [119]. Pediatrik literatürdeki birkaç seri yetişkin hastaları da içerir [120, 121]. Bununla birlikte, çok az çalışma yetişkin VUR'un endoskopik tedavisinin sonuçlarını incelemiştir.

Kullanılan enjeksiyon materyellerine bakıldığında politetrafloroetilen, polidimetilsiloksan ve son zamanlarda dekstranomer / hiyaluronik asit, yetişkin ve pediatrik hastalarda yayınlanmış serilerde kullanılmıştır. DX-HA, şu anda Gıda ve İlaç İdaresi(FDA) tarafından VUR'un tedavisi için onaylanmış subüreteral enjeksiyon için tek ajandır [122]. Dekstranomer / hyaluronik asitin yetişkinde kullanımına ilişkin veriler son yıllarda yayınlanan sadece birkaç çalışmada gözlenmiştir [4]. Çalışmamızda tüm hastalara enjeksiyon materyali olarak DX-HA kullanıldı. Bu tedavi şeklinin popülerlik kazandığı ilk zamanlarda kullanılan diğer materyaller migrasyon, otoimmün reaksiyon ve malignite oluşturma riskleri sebebiyle kullanımı terkedilmiştir [123].

Choo ve arkadaşları, polidimetilsiloksan (PDS) kullanılarak 30 kadında VUR'un endoskopik yönetimine ilişkin sonuçlarını %86 genel başarı oranıyla yayınlamışlar ve yalnızca üç hastada ikinci bir enjeksiyona ihtiyaç duymuşlar [7]. Daha da önemlisi, bu serideki hastaların çoğu, tedavilerinden sonra daha az piyelonefrit atağı yaşanmıştır. Okeke ve arkadaşları yayınladıkları 9 vakalık seride (12 üreteral ünite) DX-HA kullanarak 100% başarı oranı bildirmişler. Bu çalışmada sadece 1 hastada VUR düzelmesine rağmen tekrarlayan piyelonefrit devam etmiştir [122]. Murphy ve arkadaşlarının 19 hasta (24 üreteral ünite) üzerine yaptıkları

çalışmada %96 başarı oranı bildirmişler. Bu araştırmada DX-HA kullanılmış ve sadece 5 hastada ikinci enjeksiyona ihtiyaç duyulmuş, bu hastalardan da 4'ünde başarı sağlanmış. 19 hastadan biri 10 aylık takip sürecinde bir kez piyelonefrit atağı geçirdiği gözlenmiştir [124]. Manunta ve arkadaşları, tekrarlayan piyelonefritli 48 hastayı, politetrafloroetilen veya polidimetilsiloksanın subüreteral enjeksiyonu ile tedavi etmiştir. Serilerindeki 48 hastadan 12'sinde normal bir VCUG görüntüsü varmış, ancak aynı zamanda VUR ile ilişkili olduğu düşünülen belirtiler mevcutmuş. Bu 12 hastadan 11'inde tedaviden sonra başka bir piyelonefrit atağı görülmemiş. Yazarlar, normal bir VCUG varlığında bile, tekrarlayan piyelonefrit ve duplike üreter, renal skar veya anormal üreter orifisi olan hastalarda reflüden şüphelenilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır [125].

Çalışmamıza sadece standart VCUG'de reflü olan bireyleri dahil ettik. Serimizdeki %71 genel başarı oranı, literatür ile örtüşmektedir. İlk enjeksiyon sonrası VUR'u düzelmeyen hastaların bir grubuna ikinci enjeksiyon yapılmadı, bir kısmında açık cerrahi yöntemi tercih edildi, az bir kısmı ise takipten çıktı. Birinci enjeksiyon sonrası genel başarı oranı %62,5 olarak bulundu. İkinci enjeksiyon yapılan hastalar incelendiğinde bu grupta başarı oranı %42,8'dir. Ortalama 48 ay takip süresinde sadece üç hastada tekrarlayan piyelonefrit atakları işlem sonrası da devam etti. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda DMSA sintigrafide skar ve küçük böbrek rastlanma oranı sırası ile %88,4 ve 69,2 olarak saptandı. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda da yüksek oranlar saptanmış olup, nükleer görüntülemelerin erişkin hastalarda tanısal açıdan önem arz ettiği bu veriler ışığında söylenebilir [7, 124]. Çalışmamızdaki olguların diğer görüntüleme verileri tarandığında hastalarının önemli kısmının ultrasonografide piyelonefrit sekel bulgularına(parankimde incelleme, hipodens alanlar) sahip olduğu görüldü(%80,7). Literatürde bu hasta grubunda USG'nin rolüne işaret eden verilere rastlanmadı. Çalışmamızda erişkin hastalarda USG bulguları tekrarlayan piyelonefrit ataklarının yol açtığı böbrek hasarını göstermede DMSA sintigrafisine yakın sonuçlar gösterdi, fakat bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Böbrek transplant adaylarında VUR'un endoskopik tedavisinin kullanımı ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sironvalle ve arkadaşları, 34 transplant adayına Teflon enjeksiyonu ile % 64,8 başarı oranı elde etmiştir [126]. Jackson ve arkadaşları, VUR'u olan 5 transplant adayının 9 üreterini endoskopik

Teflon enjeksiyonu ile tedavi etmiş ve %80'lik bir başarı oranı bildirmiştir [127]. Yine Uğur ÖZOK ve arkadaşları DX-HA kullanılarak 29 üreteral üniteye yaptıkları enjeksiyon sonucunda %82,7 başarı oranı bildirmişler [128].

Bu çalışmada 16 üreteral ünite üzerinde yapılan değerlendirmede genel başarı oranı %68,7 olarak bulundu. Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda grade 1, 4 ve 5 VUR'a sahip hasta yoktu. Grade 2 hasta grubunda başarı %100 iken, grade 3 grubunda başarı oranı %58,3 olarak bulundu. Çalışma sonuçlarımızda Sirovalle ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bir oran elde edildi, fakat diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu izlendi. Hasta sayısı ve VUR derecelerine göre dağılım farklılığının bu oran farkına neden olduğu düşünüldü.

Böbrek transplantasyonu sonrasında VUR görülmesi yaygın bir klinik durumdur ve %10 ile %80 oranında gözlenmektedir [129, 130]. Molenaar ve arkadaşları, çoğu durumda, bu durumun erken bakteriüri, böbrek fonksiyonu ve greft fonksiyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını öne sürmüştür [131]. Literatürde semptomatik VUR oranı % 0,3 ile 5,8 arasında bildirilmiştir [132]. VUR semptomatik hale gelmeye başlarsa (akut piyelonefrit ve / veya greft fonksiyonunun bozulması), uygun tedavi planlanmalıdır. Üreteral reimplantasyonun bu hastalarda altın standart olduğu bilinmekle birlikte, endoskopik girişim morbiditesinin az olması sebebiyle ilk basamak tedavi şekli olarak tercih edilebilmektedir [133]. Bu hasta grubunda endoskopik tedavi başarısı literatürde %30-%67 arasında bildirilmiştir [134, 135]. Akiki ve arkadaşları 58 hastada DX-HA kullanılarak ilk enjeksiyon sonrası %42,1, ikinci enjeksiyon sonrası %56,1 başarı oranı bildirmiştir[134]. Yine Balaban ve arkadaşları yayınladıkları 49 hastalık çalışmada sırası ile birinci ve ikinci enjeksiyonda %57,1 ve %67,3 oranında başarı göstermiştir [10]. Bizim araştırmada çalışmaya dahil edilen transplante böbreğe VUR'u olan 7 semptomatik hastada enjeksiyon başarısı %28,5 olarak bulundu. Oranın literatüre göre daha az bulunmasının nedeni olarak hasta sayısı azlığı ve bu gruba dahil edilen hastaların çoğunluğunun yüksek grade VUR'a sahip olması (%71,4) gösterilebilir.

Çalışmamızdaki her üç grubun enjeksiyon işlemleri aynı ekip tarafından yapılmıştır. Literatürde, aynı klinikte ve aynı ekip tarafından farklı erişkin hasta gruplarında yapılan girişim sonuçlarını değerlendiren herhangi bir yayın yoktur. Hastaların ortamala takip süreleri kıyaslandığında çalışmamızda birinci gruptaki

hastaların takip süreleri diğer çalışmalardan daha uzun bulundu. Aynı zamanda hasta sayısının az olması ve retrospektif çalışma olması araştırmamızın limitasyonlarıdır.



6. SONUÇ

Vezikoüreteral reflü, akut piyelonefrit ile başvuran yetişkin hasta değerlendirilmesinde ilk akla gelen ve rutin olarak araştırılan risk faktörü olarak kabul edilmez. Tekrarlayan piyelonefrit ve DMSA sintigrafisinde skar bulguları ya da USG’de şüpheli bulgular saptanan hastalarda VUR bir neden olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bizim tecrübemiz bu hasta grubunda endoskopik DX-HA enjeksiyonunun VUR’u düzeltmede ve tekrarlayan ateşli İYE ataklarını iyileştirmede etkin bir yöntem olduğunu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir. Böbrek transplantasyonu adaylarında VUR’un DX-HA kullanılarak endoskopik tedavisi başarı olasılığı yüksek, makul bir tedavi yaklaşımıdır. Transplante böbreğe VUR’u olan hastalarda, neorifise DX-HA enjeksiyonu, yüksek grade’li olgularda düşük başarı göstermesine karşın morbitiditesinin az olması ve kolay uygulanabilirliğiyle tercih edilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Edwards, A. and Peters, C. A. (2019). Managing vesicoureteral reflux in children: making sense of all the data. *F1000Res*, 8.
2. Arce, J., Angerri, O., Caffaratti, J., Garat, J. M. and Villavicencio, H. (2009). Efficiency of endoscopic treatment for vesico-ureteric reflux in adults. *BJU International*, 103(1), 71-74.
3. Murphy, A. M., Ritch, C. R., Reiley, E. A. and Hensle, T. W. (2011). Endoscopic management of vesicoureteral reflux in adult women. *BJU Int*, 108(2), 252-254.
4. Natsheh, A., Shenfeld, O. Z., Farkas, A. and Chertin, B. (2010). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in an adult population: Can we teach our adult urology colleagues? *J Pediatr Urol*, 6(6), 600-604.
5. Heidrick, W. P., Mattingly, R. F. and Amberg, J. R. (1967). Vesicoureteral reflux in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 29(4), 571-578.
6. Martinell, J., Claesson, I., Lidin-Janson, G. and Jodal, U. (1995). Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol*, 9(2), 131-136.
7. Choo, M. S., Hong, B., Ji, Y. H., Chung, H., Choe, J. H., Park, W. H., et al. (2004). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polydimethylsiloxane in adult women. *European urology*, 45(6), 787-789.
8. Sironvalle, M. S., Gelet, A., Martin, X., Gabriele, S., Clavel, J. M. and Dubernard, J. M. (1992). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux prior to renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 5(4), 231-233.
9. Özok, U., Eroğlu, M., İmamoğlu, A., Bakırtaş, H., Güvence, N. and Kiper, A. (2005). Subureteral Dextranomer/Hyaluronic Acid Copolymer Injection for Vesicoureteral Reflux in Transplant Candidates. *Journal of Endourology*, 19(10), 1185-1187.
10. Balaban, M., Ozkaptan, O., Cubuk, A., Sahan, A., Duzenli, M. and Tuncer, M. (2020). Endoscopic treatment of symptomatic VUR disease after the renal transplantation: analysis of 49 cases. *Clinical and experimental nephrology*, 24(5), 483-488.
11. Pichler, R., Buttazzoni, A., Rehder, P., Bartsch, G., Steiner, H. and Oswald, J. (2011). Endoscopic application of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation. *BJU Int*, 107(12), 1967-1972.
12. Cebrian, C., Borodo, K., Charles, N. and Herzlinger, D. (2004). Morphometric index of the developing murine kidney. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 231, 601-608.
13. McMahon, A. P. (2016). Development of the Mammalian Kidney. *Current topics in developmental biology*, 117, 31-64.
14. Pietilä, I. and Vainio, S. J. (2014). Kidney development: an overview. *Nephron Experimental nephrology*, 126(2), 40.

15. **Becker W, M. J., Zappel H, Leenen A, Seseke F.** (2012). CLINICAL ASPECTS OF PEDIATRIC UROLOGY. In F. SESEKE, (Ed.). *Imaging in paediatric urology* p. 1): Springer Science & Business Media.
16. Baker, L. A. and Gomez, R. A. (1998). Embryonic development of the ureter and bladder: acquisition of smooth muscle. *J Urol*, 160(2), 545-550.
17. **E., T.** (1999). Vezikoüreteral reflü. In K. G, (Ed.). *Smith Genel Üroloji* (14 ed., pp. 186-200). İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevleri.
18. Newman, J. and Antonakopoulos, G. N. (1989). The fine structure of the human fetal urinary bladder. Development and maturation. A light, transmission and scanning electron microscopic study. *Journal of anatomy*, 166, 135-150.
19. **T.W., S.** (2012). *Langman's Medical Embryology*. 12 ed: Lippincott Williams& Wilkins. 232-240 p.
20. Batourina, E., Tsai, S., Lambert, S., Sprenkle, P., Viana, R., Dutta, S., et al. (2005). Apoptosis induced by vitamin A signaling is crucial for connecting the ureters to the bladder. *Nature genetics*, 37(10), 1082-1089.
21. Viana, L., Gonçalves, R. C., Oliveira Filho, J. P., Paes, A. C. and Amorim, R. M. (2007). Ocorrência de Mannheimia haemolytica e de Pasteurella multocida em ovinos sadios e com enfermidade respiratória %J Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. 59, 1579-1582.
22. Meyer, R. (1907). Zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Ureterverdoppelung. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 187(3), 408-434.
23. Weigert, C. (1877). Ueber einige Bildungsfehler der Ureteren. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 70(4), 490-501.
24. Mackie, G. G. and Stephens, F. D. (1975). Duplex Kidneys: A Correlation of Renal Dysplasia with Position of the Ureteral Orifice. *The Journal of Urology*, 114(2), 274-280.
25. Schwarz, R. and Stephens, F. D. (1978). The persisting mesonephric duct: high junction of vas deferens and ureter. *J Urol*, 120(5), 592-596.
26. **Prof. Dr. Kaplan ARINCI, P. D. A. E.** (1997). *Anatomi*. pp. 311-316):
27. **Moore, K. L., A.F. Dalley, and P.D.K. Şahinoğlu.** (2007). *Kliniğe Yönelik Anatomi*. pp. 279-292):
28. **Bergman EM, V. I., Scherpbier AJ, Van der Vleuten CP, De Bruin AB.** (2014). Influences on anatomical knowledge: The complete arguments. *Clin Anat*. pp. 296-303):
29. **Healey JE Jr, S. W.** (1969). *A Synopsis of Clinical Anatomy*. Philadelphia.
30. Horton, A., Ratnam, L., Madigan, J., Munneke, G. and Patel, U. (2008). Nephrostomy — why, how and what to look out for. *Imaging*, 20(1), 29-37.
31. **Anderson JK, K. J., Cadeddu JA.** (2007). Surgical anatomy of retroperitoneum, adrenals, kidneys, and ureters. In W. AJ, (Ed.). *Campbell-Walsh Urology* (9 ed., Vol. 1, pp. 3-37). Philadelphia: Saunders Elsevier.
32. **G., B.-B.** (2001). Urinary tract embryology, anatomy and anatomical variants *Pediatric Uroradiology* pp. 43-53): Springer.
33. **Kingsnorth AN, S. P., Colborn GL, Weidman TA, Skandalakis LJ, Skandalakis JE.** (2000). *Embryology, anatomy, and surgical applications of the preperitoneal space* pp. 1-24). *Surg Clin North Am.*:
34. **Prof. Dr. Kaplan ARINCI, P. D. A. E.** (1997). *Anatomi* (1 ed., pp. 311-316):

35. de Groat, W. C. (1993). Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am*, 20(3), 383-401.
36. Tanagho, E. A. and Pugh, R. C. (1963). The anatomy and function of the ureterovesical junction. *British journal of urology*, 35, 151-165.
37. M., D. (2004). *Güncel çocuk ürolojisi*. Atlas Kitapçılık.
38. Ring, E., Petritsch, P., Riccabona, M., Haim-Kuttinig, M., Vilits, P., Rauchenwald, M., et al. (1993). Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr*, 152(6), 523-525.
39. Yıldırım İ, D. M. (2004). Vezikoüreteral reflü. *Güncel Çocuk Ürolojisi* pp. 145-186): Atlas Kitapçılık.
40. surgery, G. J. U. (1975). 2 ed. NEW YORK: NY: Harper & Row.
41. Schultheiss, D., Grünewald, V. and Jonas, U. (1999). Urodynamics in the anatomical work of Leonardo da Vinci (1452–1519). *World Journal of Urology*, 17(3), 137-143.
42. SA., K. (1992). Vesicoureteral reflux. In e.a. Kelalis PP, (Ed.). *Clinical Pediatric Urology* pp. 35-36):
43. Dewan, P. A. (1999). Vesicoureteric Reflux: The Evolution of the Understanding of the Anatomy and the Development of Radiology. *European urology*, 36(6), 559-564.
44. Hodson, C. J. and Edwards, D. (1960). Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clinical Radiology*, 11(4), 219-231.
45. Hutch, J. A. (1952). Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol*, 68(2), 457-469.
46. Lebowitz, R. L., Olbing, H., Parkkulainen, K. V., Smellie, J. M. and Tamminen-Möbius, T. E. (1985). International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatric Radiology*, 15(2), 105-109.
47. DeCotiis, K. N., Penna, F. J., Koyle, M. A. and Caldamone, A. A. (2017). Vesicoureteral reflux: A historical perspective. *African Journal of Urology*, 23(1), 1-4.
48. Herbst, K. W., Corbett, S. T., Lendvay, T. S. and Caldamone, A. A. (2014). Recent trends in the surgical management of primary vesicoureteral reflux in the era of dextranomer/hyaluronic acid. *J Urol*, 191(5 Suppl), 1628-1633.
49. Hiraoka, M., Hori, C., Tsukahara, H., Kasuga, K., Ishihara, Y., Kotsuji, F., et al. (1999). Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney International*, 55(4), 1486-1490.
50. Hoberman, A., Charron, M., Hickey, R. W., Baskin, M., Kearney, D. H. and Wald, E. R. (2003). Imaging Studies after a First Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. 348(3), 195-202.
51. van Eerde, A. M., Meutgeert, M. H., de Jong, T. P. and Giltay, J. C. (2007). Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(4), 463-469.
52. Barai, S., Bandopadhyaya, G. P., Bhowmik, D., Patel, C. D., Malhotra, A., Agarwal, P., et al. (2004). Prevalence of vesicoureteral reflux in patients with incidentally diagnosed adult hypertension. *Urology*, 63(6), 1045-1048; discussion 1048-1049.
53. Chand, D. H., Rhoades, T., Poe, S. A., Kraus, S. and Strife, C. F. (2003). Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol*, 170(4 Pt 2), 1548-1550.

54. Capozza, N., Gulia, C., Heidari Bateni, Z., Zangari, A., Gigli, S., Briganti, V., et al. (2017). Vesicoureteral reflux in infants: what do we know about the gender prevalence by age? *European review for medical and pharmacological sciences*, 21(23), 5321-5329.
55. Goldraich, N. P. and Goldraich, I. H. (1992). Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol*, 148(5 Pt 2), 1688-1692.
56. Garcia-Roig, M., Ridley, D. E., McCracken, C., Arlen, A. M., Cooper, C. S. and Kirsch, A. J. (2017). Vesicoureteral Reflux Index: Predicting Primary Vesicoureteral Reflux Resolution in Children Diagnosed after Age 24 Months. *J Urol*, 197(4), 1150-1157.
57. (2004). Incidence of vesicoureteral reflux in siblings. *Nature Clinical Practice Urology*, 1(2), 63-63.
58. Giannotti, G., Menezes, M., Hunziker, M. and Puri, P. (2011). Sibling vesicoureteral reflux in twins. *Pediatric surgery international*, 27(5), 513-515.
59. Nino, F., Ilari, M., Noviello, C., Santoro, L., Räscht, I. M., Martino, A., et al. (2016). Genetics of Vesicoureteral Reflux. *Curr Genomics*, 17(1), 70-79.
60. Skoog, S. J., Peters, C. A., Arant, B. S., Jr., Copp, H. L., Elder, J. S., Hudson, R. G., et al. (2010). 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*, 184(3), 1145-1151.
61. Cordell, H. J., Darlay, R., Charoen, P., Stewart, A., Gullett, A. M., Lambert, H. J., et al. (2010). Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol*, 21(1), 113-123.
62. Onal, B., Miao, X., Ozonoff, A., Bauer, S. B., Retik, A. B. and Nguyen, H. T. (2012). Protective locus against renal scarring on chromosome 11 in affected sib pairs with familial vesicoureteral reflux identified by single nucleotide polymorphism linkage analysis. *J Urol*, 188(4 Suppl), 1467-1473.
63. Villanueva, C. A., Nelson, C. A. and Stolle, C. (2015). Intravesical tunnel length to ureteral diameter ratio insufficiently explains ureterovesical junction competence: A parametric simulation study. *J Pediatr Urol*, 11(3), 144.e141-145.
64. Villanueva, C. A., Tong, J., Nelson, C. and Gu, L. (2018). Ureteral tunnel length versus ureteral orifice configuration in the determination of ureterovesical junction competence: A computer simulation model. *J Pediatr Urol*, 14(3), 258.e251-258.e256.
65. Lyon, R. P., Marshall, S. and Tanagho, E. A. (1969). The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol*, 102(4), 504-509.
66. Willemsen, J. and Nijman, R. J. (2000). Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology*, 55(6), 939-943.
67. Bauer, S. B., Colodny, A. H. and Retik, A. B. (1982). The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol*, 128(1), 102-105.
68. Koff, S. A. (1992). Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol*, 148(5 Pt 2), 1703-1705.
69. Soyğür, T., Arian, N., Yeşilli, C. and Göğüş, O. (1999). Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology*, 54(5), 905-908.

70. Glassberg, K. I., Combs, A. J. and Horowitz, M. (2010). Nonneurogenic voiding disorders in children and adolescents: clinical and videourodynamic findings in 4 specific conditions. *J Urol*, 184(5), 2123-2127.
71. Beydoun, S. N. (1985). Morphologic changes in the renal tract in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 28(2), 249-256.
72. Hutch, J. A., Ayres, R. D. and Noll, L. E. (1963). VESICoureTERAL REFLUX AS CAUSE OF PYELONEPHRITIS OF PREGNANCY. *American journal of obstetrics and gynecology*, 87, 478-485.
73. Roberts, K. B. (2011). 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*, 128(3), 595-610.
74. Conway, J. J., Belman, A. B., King, L. R. and Filmer, R. B. (1975). Direct and indirect radionuclide cystography. *J Urol*, 113(5), 689-693.
75. **AvnÕ F, H. M., Damry N, Schurmans T. .** (2001). Vesicoureteric reflux. In F. R, (Ed.). *Pediatric urology* pp. 45-121). Berlin: Springer- Verlag.
76. **Başaklar, P. D. A. C.** (2006). Vezikoüreteral Reflü. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları* pp. 1289-1335):
77. Frimberger, D. and Mercado-Deane, M. G. (2016). Establishing a Standard Protocol for the Voiding Cystourethrography. *Pediatrics*, 138(5).
78. Castagnetti, M., Cimador, M., Tudisco, V. and De Grazia, E. (2006). Discrepancy between power-Doppler voiding urosonography and voiding cystourethrography is not relevant for the management of primary vesicoureteric reflux. *Journal of pediatric surgery*, 41(7), 1285-1289.
79. (1981). Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*, 67(3), 392-400.
80. Schlomer, B. J., Smith, P. J., Barber, T. D. and Baker, L. A. (2011). Nephrectomy for hypertension in pediatric patients with a unilateral poorly functioning kidney: a contemporary cohort. *J Pediatr Urol*, 7(3), 373-377.
81. Chen, J. J., Pugach, J., Patel, M., Luisiri, A. and Steinhardt, G. F. (2002). The renal length nomogram: multivariable approach. *J Urol*, 168(5), 2149-2152.
82. Sember, J. N., Lynch, D., Behr, G. and Alam, S. (2016). Sonographic Prediction of Pediatric Renal Scarring With Full Parameter Normalization. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35(8), 1639-1643.
83. Veenboer, P. W., Hobbelink, M. G., Ruud Bosch, J. L., Dik, P., van Asbeck, F. W., Beek, F. J., et al. (2015). Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourology and urodynamics*, 34(6), 513-518.
84. Weinberg, B. and Yeung, N. (1998). Sonographic sign of intermittent dilatation of the renal collecting system in 10 patients with vesicoureteral reflux. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, 26(2), 65-68.
85. Hoberman, A., Charron, M., Hickey, R. W., Baskin, M., Kearney, D. H. and Wald, E. R. (2003). Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *The New England journal of medicine*, 348(3), 195-202.
86. Nguyen, H. T., Bauer, S. B., Peters, C. A., Connolly, L. P., Gobet, R., Borer, J. G., et al. (2000). 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*, 164(5), 1674-1678; discussion 1678-1679.

87. Shaikh, N., Spingarn, R. B. and Hum, S. W. (2016). Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), Cd010657.
88. Snow, B. W. and Taylor, M. B. (2010). Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *J Pediatr Urol*, 6(6), 543-549.
89. Arant, B. S., Jr. (1992). Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol*, 148(5 Pt 2), 1683-1687.
90. Duckett, J. W. (1983). Vesicoureteral Reflux: A 'Conservative' Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 3(2), 139-144.
91. Arlen, A. M., Kirsch, A. J., Leong, T. and Cooper, C. S. (2017). Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*, 13(4), 383.e381-383.e386.
92. Cha, J. and Lee, S. J. (2016). High Spontaneous Resolution Rates of Severe Primary Vesicoureteral Reflux and Minimal Development of New Renal Scars. *Child Kidney Dis*, 20(1), 18-22.
93. Nagler, E. V., Williams, G., Hodson, E. M. and Craig, J. C. (2011). Interventions for primary vesicoureteric reflux. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), Cd001532.
94. Brandström, P., Nevéus, T., Sixt, R., Stokland, E., Jodal, U. and Hansson, S. (2010). The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol*, 184(1), 292-297.
95. Tekgül, S., Riedmiller, H., Hoebeke, P., Kočvara, R., Nijman, R. J. M., Radmayr, C., et al. (2012). EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *European urology*, 62(3), 534-542.
96. Holmdahl, G., Brandström, P., Läckgren, G., Sillén, U., Stokland, E., Jodal, U., et al. (2010). The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol*, 184(1), 280-285.
97. Hoberman, A., Greenfield, S. P., Mattoo, T. K., Keren, R., Mathews, R., Pohl, H. G., et al. (2014). Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *The New England journal of medicine*, 370(25), 2367-2376.
98. Garin, E. H., Olavarria, F., Garcia Nieto, V., Valenciano, B., Campos, A. and Young, L. (2006). Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, 117(3), 626-632.
99. Shah, G. and Upadhyay, J. (2005). Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatric drugs*, 7(6), 339-346.
100. Cooper, C. S., Chung, B. I., Kirsch, A. J., Canning, D. A. and Snyder, H. M., 3rd. (2000). The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol*, 163(1), 269-272; discussion 272-263.
101. Matouschek, E. (1981). [Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl)]. *Urologe A*, 20(5), 263-264.
102. O'Donnell, B. and Puri, P. (1984). Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289(6436), 7-9.
103. Kalisvaart, J. F., Scherz, H. C., Cuda, S., Kaye, J. D. and Kirsch, A. J. (2012). Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after

- Double HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr Urol*, 8(4), 359-365.
104. Lendvay, T. S., Sorensen, M., Cowan, C. A., Joyner, B. D., Mitchell, M. M. and Grady, R. W. (2006). The evolution of vesicoureteral reflux management in the era of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: a pediatric health information system database study. *J Urol*, 176(4 Pt 2), 1864-1867.
 105. Kim, J. W. and Oh, M. M. (2013). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *Korean J Pediatr*, 56(4), 145-150.
 106. Lightner, D. J. (2002). Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol*, 12(4), 333-338.
 107. Kirsch, A. J., Perez-Brayfield, M., Smith, E. A. and Scherz, H. C. (2004). The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol*, 171(6 Pt 1), 2413-2416.
 108. Läckgren, G. and Stenberg, A. (2009). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: current practice and the need for multifactorial assessment. *Therapeutic advances in urology*, 1(3), 131-141.
 109. Kirsch, A. J., Kaye, J. D., Cerwinka, W. H., Watson, J. M., Elmore, J. M., Lyles, R. H., et al. (2009). Dynamic hydrodistention of the ureteral orifice: a novel grading system with high interobserver concordance and correlation with vesicoureteral reflux grade. *J Urol*, 182(4 Suppl), 1688-1692.
 110. Kirsch, A. J., Kaye, J. D., Cerwinka, W. H., Watson, J. M., Elmore, J. M., Lyles, R. H., et al. (2009). Dynamic Hydrodistention of the Ureteral Orifice: A Novel Grading System With High Interobserver Concordance and Correlation With Vesicoureteral Reflux Grade. *The Journal of Urology*, 182(4, Supplement), 1688-1693.
 111. Sung, J. and Skoog, S. (2012). Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 27(4), 551-561.
 112. Elder, J. S., Diaz, M., Caldamone, A. A., Cendron, M., Greenfield, S., Hurwitz, R., et al. (2006). Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*, 175(2), 716-722.
 113. Brandström, P., Esbjörner, E., Herthelius, M., Holmdahl, G., Läckgren, G., Nevéus, T., et al. (2010). The Swedish reflux trial in children: I. Study design and study population characteristics. *J Urol*, 184(1), 274-279.
 114. Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S., Jr., Copp, H. L., Elder, J. S., Hudson, R. G., et al. (2010). Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*, 184(3), 1134-1144.
 115. Cerwinka, W. H., Scherz, H. C. and Kirsch, A. J. (2008). Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux with Dextranomer/Hyaluronic Acid in Children. *Advances in Urology*, 2008, 513854.
 116. Duckett, J. W., Walker, R. D. and Weiss, R. (1992). Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. *J Urol*, 148(5 Pt 2), 1674-1675.
 117. Boysen, W. R., Akhavan, A., Ko, J., Ellison, J. S., Lendvay, T. S., Huang, J., et al. (2018). Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. *J Pediatr Urol*, 14(3), 262.e261-262.e266.
 118. Craig, W. D., Wagner, B. J. and Travis, M. D. (2008). Pyelonephritis: Radiologic-Pathologic Review. *RadioGraphics*, 28(1), 255-276.

119. Capozza, N., Lais, A., Nappo, S. and Caione, P. (2004). The role of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a 17-year experience. *J Urol*, 172(4 Pt 2), 1626-1628; discussion 1629.
120. Capozza, N. and Caione, P. (2002). Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: A randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *The Journal of Pediatrics*, 140(2), 230-234.
121. Perez-Brayfield, M., Kirsch, A. J., Hensle, T. W., Koyle, M. A., Furness, P. and Scherz, H. C. (2004). Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*, 172(4 Pt 2), 1614-1616.
122. Okeke, Z., Fromer, D., Katz, M. H., Reiley, E. A. and Hensle, T. W. (2006). Endoscopic management of vesicoureteral reflux in women presenting with pyelonephritis. *J Urol*, 176(5), 2219-2221.
123. Dewan, P. A., Owen, A. J. and Byard, R. W. (1995). Long-term histological response to subcutaneously injected Polytef and Bioplastique in a rat model. *British journal of urology*, 76(2), 161-164.
124. Murphy, A. M., Ritch, C. R., Reiley, E. A. and Hensle, T. W. (2011). Endoscopic management of vesicoureteral reflux in adult women. *BJU International*, 108(2), 252-254.
125. Manunta, A., Patard, J. J., Guill  , F., Moussa, M. A., Morin, G., Guiraud, P., et al. (2001). Recurrent pyelonephritis without vesicoureteral reflux: is there a role for an antireflux procedure? *J Endourol*, 15(7), 707-710.
126. Sironvalle, M. S., Gelet, A., Martin, X., Gabriele, S., Clavel, J. M. and Dubernard, J. M. (1992). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux prior to renal transplantation. *Transplant International*, 5(4), 231-233.
127. Lee Jackson, C., Kay, R., Bretan, P., Novick, A. C. and Steinmuller, D. (1989). Endoscopic Correction of Vesicoureteral Reflux in the Renal Transplant Candidate. *The Journal of Urology*, 142(3), 710-711.
128. Ozok, U., Eroglu, M., Imamoglu, A., Bakirtas, H., G  vence, N. and Kiper, A. (2005). Subureteral dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for vesicoureteral reflux in transplant candidates. *J Endourol*, 19(10), 1185-1187.
129. Karam, G., Maillet, F., Braud, G., Battisti, S., H  tet, J. F., Gl  main, P., et al. (2007). [Surgical complications in kidney transplantation]. *Annales d'urologie*, 41(6), 261-275.
130. Molina, G., Feitosa, L. C., Martin, X., LeFrancois, N., Desmettre, O., Cloix, P., et al. (1994). Incidence of vesico-ureteral reflux after allograft renal transplantation. *Transplantation proceedings*, 26(1), 292.
131. Molenaar, N. M., Minnee, R. C., Bemelman, F. J. and Idu, M. M. (2017). Vesicoureteral Reflux in Kidney Transplantation. *Progress in Transplantation*, 27(2), 196-199.
132. Whang, M., Yballe, M., Geffner, S., Fletcher, H., Palekar, S. and Mulgaonkar, S. (2011). Urologic Complications in More Than 2500 Kidney Transplantations Performed at the Saint Barnabas Healthcare System. *Transplantation proceedings*, 43, 1619-1622.
133. Hau, H. M., Tautenhahn, H. M., Schmelzle, M., Krenzien, F., Schoenberg, M. B., Morgul, M. H., et al. (2014). Management of urologic complications in renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation proceedings*, 46(5), 1332-1339.

134. Akiki, A., Boissier, R., Delaporte, V., Maurin, C., Gaillet, S., Karsenty, G., et al. (2015). Endoscopic treatment of symptomatic vesicoureteral reflux after renal transplantation. *J Urol*, 193(1), 225-229.
135. Mallet, R., Game, X., Mouzin, M., Sarramon, J. P., Vaessen, C., Malavaud, B., et al. (2003). [Symptomatic vesicoureteral reflux in kidney transplantation: results of endoscopic injections of teflon and predictive factors for success]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*, 13(4), 598-601.

