



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI
VEZİKOÜRETERAL REFLÜ SAPTANAN
HASTALARDA SUBÜRETERİK ENJEKSİYON
TEDAVİSİNİN BAŞARISINI ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alkım Tolga VAROL

Antalya, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI
VEZİKOÜRETERAL REFLÜ SAPTANAN HASTALARDA
SUBÜRETERİK ENJEKSİYON TEDAVİSİNİN BAŞARISINI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alkım Tolga VAROL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat UÇAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Bu tezin şekillenmesinde ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışmanım Doç. Dr. Murat UÇAR'a, ihtisas sürem boyunca birer örnek teşkil eden hocalarıma, beraber çalışma fırsatı bulduğum asistan ve mesai arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde desteğini ve emeğini esirgemeyen aileme, bu süreçte her zaman yanımda olan, sevgi, destek anlayışıyla bana güç veren sevgili eşim Şeyma Nur VAROL'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. RENAL TRANSPLANTASYON.....	2
2.1.1. Renal Transplantasyon Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Hasta Seçimi	2
2.1.2. Renal Transplantasyon Tekniği	3
2.2. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ.....	5
2.2.1. Üreterovezikal bileşke anatomisi.....	5
2.2.2. Reflünün Transplante Böbrekteki Yeri.....	7
2.2.3. Risk faktörleri	7
2.2.4. Klinik Prezantasyon.....	9
2.2.5. Tanı	9
2.2.6. Transplantasyon sonrası vezikoüreteral reflünün yönetimi	11
2.2.7. Vezikoüreteral reflünün endoskopik tedavisi	12
2.2.8. Endoskopik reflü cerrahisinde kullanılan materyaller	13
2.2.8. Endoskopik Enjeksiyon Tekniği.....	15
2.2.9. Endoskopik Enjeksiyon Tedavisinde Güncel Yaklaşım ve Tartışmalar	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	21

5. TARTIşMA	28
6. SONUÇ	34
7. ÖZET.....	35
7.1. ABSTRACT	37
8. KAYNAKLAR	39



KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	Ailevi Akdeniz ateşi
Dx/HA	Dekstranomer- Hyalüronik asit
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HIT	Hidrodistansiyon enjeksiyon tekniği
HSP	Henoch-Schönlein purpurası
ML	Mililitre
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
PPC	Poliakrilat Polialkol Kopolimeri
PTFE	Politetrafloroetilen
PUV	Posterior üretral valv
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
STING	Subüreterik teflon enjeksiyonu
TAK	Temiz aralıklı kateter
UDR	“Urethral diameter ratio” – Üreter çap oranı
UNC	Üreteroneosistostomi
VACTERL	“Vertebral, anorectal, cardiovascular, tracheoesophageal, renal, limb”
VCUG	Voiding sistoüreterografi
VUR	Vezikoüreteral reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Lich- Gregoir Tekniği

Şekil 2.2: Politano-Leadbetter Tekniği

Şekil 2.3: Üreterovezikal bileşke anatomisi

Şekil 2.4: Vezikoüreteral reflü derecelendirmesi

Şekil 2.5: Hidrodistansiyon enjeksiyon tekniği (HIT)

Şekil 2.6: Endoskopik reflü tedavisinde enjeksiyon noktaları

Şekil 2.7: Enjeksiyon sonrası tepe görünümü

Şekil 4.1: Son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisi hasta sayısal dağılımı

Şekil 4.2: Reflü derecesine göre hasta sayısı

Şekil 4.3: Reflü derecesi ve başarıya göre hasta sayıları

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 2.1: Transplant vezikoüreteral reflüde risk faktörleri

Tablo 4.1: Kategorik değişkenlerin başarıya göre dağılımı

Tablo 4.2: Sürekli değişkenlerin başarıya göre dağılımı

Tablo 4.3: Değişkenler arasındaki korelasyon

Tablo 4.4: Değişkenler başarıya göre gruplandırıldığında korelasyon değerlendirmesi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezlikli hastalar için sağkalımı ve yaşam kalitesini artıran altın standart tedavi yaklaşımıdır (1). Ancak böbrek nakli, greft fonksiyonu ve sağ kalımı için müdahale gerektiren bir dizi ürolojik komplikasyonla ilişkilidir ve bu komplikasyonlar yüksek morbidite ve artmış tedavi maliyeti ile sonuçlanabilir. Böbrek nakli sonrası ürolojik komplikasyon %8 ila %9,5 oranında görülmektedir (2). Ürolojik komplikasyonlar çoğunlukla nakil üreter veya üreterovezikal bileşke kaynaklıdır. Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere veya ileri vakalarda renal toplayıcı sisteme geri kaçışı olarak tanımlanır ve renal transplant sonrası en sık görülen ürolojik komplikasyonlardan birisidir. VUR, renal transplant hastalarında komplike idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. İmmünsüpresyonun da etkisi ile sepsise kadar varabilen klinik tablo ve renal skar gelişimi morbiditeye yol açmaktadır. Renal transplant hastalarında reflünün önlenmesi için altın standart tedavi açık üreteroneosistostomidir (UNC) ancak endoskopik subüreterik madde enjeksiyonu, işlem kolaylığı, gününbirlik uygulanabilirliği, düşük komplikasyon oranları ve açık cerrahiler sonrası mesane spazmları gibi problemlerin olmaması nedeniyle cerrahi tedavide ilk basamak uygulanabilecek yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Literatürde endoskopik subüreterik enjeksiyon tedavisinin başarı oranları %33 ile %87 şeklinde geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir (3, 4). Tedavi başarı oranları arasındaki büyük farklılıklar doğru hasta seçimine işaret etmektedir. Bu çalışmada enjeksiyon tedavisi başarısına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi ve böylece preoperatif doğru hasta seçimi ile başarı oranlarının artırılması, gereksiz işlem, zaman ve maliyet kaybının ve hasta için en uygun tedavi yaklaşımının uygulanmasının sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RENAL TRANSPLANTASYON

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz şekilde bozulması olarak tanımlanabilir. Son dönem böbrek yetmezliğinde tercih edilen en etkili tedavi yöntemi böbrek transplantasyonudur. Renal transplantasyon, diyaliz ile karşılaştırıldığında daha iyi yaşam kalitesi ve sağkalım avantajı göstermektedir (5). İlk renal transplantasyon 1954'te Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından gerçekleştirildiğinden bu yana geçen zamanda transplantasyon ve immünoloji alanında daha geniş hasta hasta ve donör seçimini sağlayan önemli gelişmeler olmuştur. Türkiye'de ilk başarılı böbrek nakli 1975 yılında Dr. Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.1.1. Renal Transplantasyon Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Hasta Seçimi

SDBY insidansı dünyada hızla artmaktadır. Böbrek yetmezliğinin en sık sebepleri hipertansiyon ve diyabet olarak gösterilmektedir (6). Renal iskemi gibi prerenal, fokal segmental glomerüloskrezoz, glomerülonefrit gibi intrarenal, obstrüksiyon, reflü nefropatisi gibi postrenal sebepler de böbrek yetmezliğine yol açabilir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dakika/1,73m²'den düşük hastalar evre 4 böbrek yetmezliği olarak sınıflanabilir ve böbrek nakli adaydır ve transplantasyon konusunda bilgilendirilmelidir.

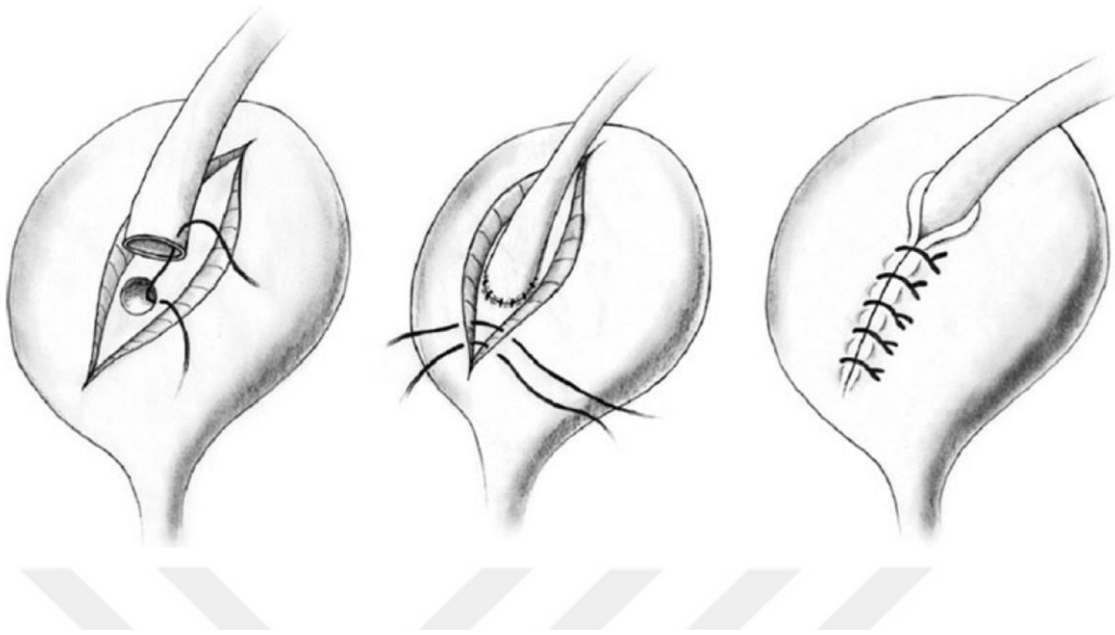
Renal transplantasyon için kesin kontrendikasyonlar aktif malignite, aktif enfeksiyon, cerrahiye tolere edemeyecek kadar kardiyak veya pulmoner hastalık, aktif madde bağımlılığı ve kontrolsüz psikiyatrik hastalıktır.

Transplantasyon cerrahisinin ve nakil sonrası uygulanacak immünsüpresif tedavinin riskleri nakilin sağlayacağı yarardan fazlaysa hastaya nakil önerilmemelidir. Bu nedenle doğru hasta seçimi önemlidir. Yaş için kesin bir üst limit olmamasına rağmen yaşam beklentisi iki yıldan az olanlara canlı vericiden

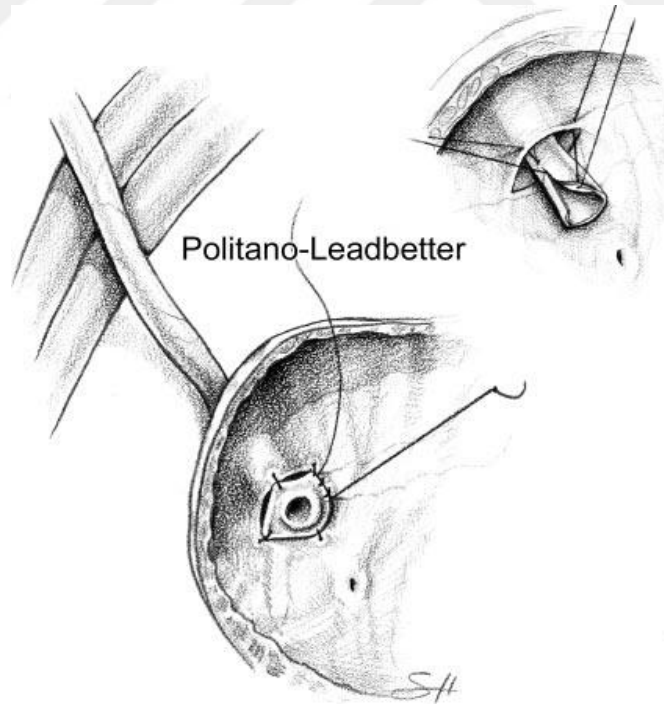
transplantasyon yapılmamalıdır. Obez hastalarda ise rejeksiyon riski, greft fonksiyon kaybı, morbidite ve mortalite riski daha fazladır; vücut kitle indeksi 40 kg/m²'den büyük olanlar öncelikle obezite cerrahisine yönlendirilmelidir (7). Hasta kardiyovasküler, serebrovasküler, pulmoner, hematolojik, gastrointestinal, nörolojik immünolojik ve psikiyatrik açıdan değerlendirilmelidir. Malignansi öyküsü olan hastalarda merkeze ve malignansi tipine göre değişmekle beraber iki ila beş yıllık kansersiz dönem önerilmektedir. Aktif enfeksiyon, transplantasyon için bir kontrendikasyon olup hastalar enfeksiyon açısından taramadan geçirilmelidir.

2.1.2. Renal Transplantasyon Tekniği

1954 yılındaki ilk başarılı nakilden bu yana kullanılan heterotopik tekniğe göre böbrek, retroperitoneal olarak iliak fossaya yerleştirilir. Bu alanda ana vasküler yapıların yüzeysel olması ve daha kısa üreter segmentinin yeterli olması anastomoz için kolaylık sağlar. Ancak böbrek görece yüzeysel yerleşimli olduğundan travmaya daha açık haldedir. Yerleşim için daha çok sağ taraf tercih edilmektedir. Periton açılmadan mediale ve süperiora süpürülür ve eksternal iliak damarlar açığa çıkarılır. Lenfösel oluşumunu önlemek için lenfatikler titizlikle bağlanmalıdır. Renal arter hipogastrik artere uç-uç veya eksternal iliak artere uç-yan; renal ven eksternal iliak vene uç-yan anastomoz edilir. Üreter mesaneye ekstravezikal *Lich-Gregoir* veya intravezikal *Politano-Leadbetter* yöntemi ile anastomoz edilebilir. *Lich-Gregoir* tekniğinde spatüle üreter alt ucu, mesane mukozasında yeni orifisi oluşturacak kadar açıklık meydana getirilerek anastomoz edilir ve detrüsor üreterin üzerine anti-reflü tünel oluşturmak için kapatılır. *Politano-Leadbetter* tekniğinde ise mesane açılarak üreterin ucu submukozal bir tünelden içeri doğru çekilir. Daha kısa üreter kullanılabilmesi, mesanenin açılmaması ve daha basit bir teknik olması nedeniyle *Lich-Gregoir* tekniği daha çok tercih edilmektedir. Mesane veya donör üreter uygun değilse nativ üretere de anastomoz uygulanabilir.



Şekil 2.1: Lich- Gregoir Tekniği (Alberts, V.P., et al., *Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis*. Transpl Int, 2014. **27**(6): p. 593-605.)



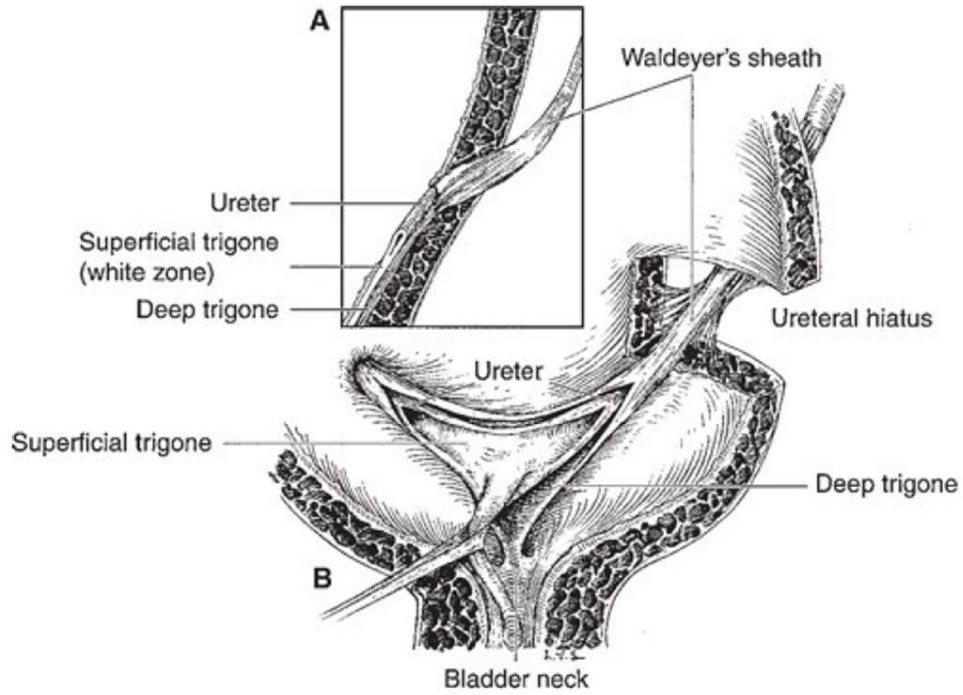
Şekil 2.2: Politano-Leadbetter Tekniği (Kobayashi K, Censullo ML, Rossman LL, Kyriakides PN, Kahan BD, Cohen AM. Interventional radiologic management of renal transplant dysfunction: indications, limitations, and technical considerations. Radiographics. 2007;27(4):1109-1130.

2.2. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere veya ileri vakalarda renal toplayıcı sisteme geri kaçıışı olarak tanımlanabilir. Sağlıklı bir insanda üreterovezikal bileşke işeme sırasında idrarın mesaneden üretere geri kaçıışını engeller. Böylece böbrek, mesane içindeki yüksek basınçtan ve idrarla kontamine olmaktan korunur. Bu mekanizma bozulduğunda üriner enfeksiyon gelişme riski artar.

2.2.1. Üreterovezikal bileşke anatomisi

Üreter, endodermal kaynaklı içte longitudinal ortada sirküler ve dışta longitudinal üç müsküler tabaka içerir. Mesane giriminde bu üç kas tabakası ayrışarak dıştaki tabaka detrüsörün dış tabakasıyla birleşir ve *Waldeyer* kılıfını oluşturur. Orta kas tabakası derin trigon olarak devam eder. İç kas lifleri de yüzeyel trigonla birleşir. Üreter, mesane duvarını oblik olarak geçer, submukozal alanda tünel oluşturarak bir miktar yol kat eder ve orifiste sonlanır. Bu tünelin uzunluğu orifisin çapının yaklaşık beş katı kadardır. Submukozal tünel sayesinde mesane gerildiğinde, mesane duvarı ile arasındaki basınca bağlı olarak idrarın üretere geri kaçıışı engellenmiş olur. Üreter orifisi submukozal tünele bağlı olarak değişik şekillerde olabilmektedir (konik, at nalı, golf çukuru, stadyum). Reflünün cerrahi tedavisinde amaç yeterli submukozal üreter uzunluğu ve doğru orifis konfigürasyonu oluşturmaktır.



The ureteral muscle extends downward and becomes the superficial trigone.

Waldeyer's sheath extends downward and becomes the deep trigone.

Source: McAninch JW, Lue TF: *Smith & Tanagho's General Urology*, 18th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Şekil 2.3: Üreterovezikal bileşke anatomisi (McAninch, JW, Lue TF: *Smith & Tanagho's General Urology*, 18th Edition)

Hodson ve ark. hayvan modellerine dayanan teorilerine göre renal pelvisteki idrarın renal papillalardan toplayıcı tüplere ve buradan da kortikal bölgeye kaçıışı lokal enfeksiyona ve hasara yol açmaktadır (8). Sonuçta reflü nefropatisi olarak da isimlendirilen doku hasarı meydana gelmektedir. Reflü nefropatisinde dilate kaliksler ve incelmış parankim ve fokal skarlar görülebilir. Skar oluşması için enfeksiyon gelişmesi gerekmektedir. Reflü ile birlikte olan obstrüksiyon, skar gelişme riskini artırmaktadır. Skar gelişimi, uzun dönemde hipertansiyona, böbrek fonksiyon kaybına ve sonuçta kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir.

2.2.2. Reflünün Transplante Böbrekteki Yeri

VUR, renal transplant sonrası en sık görülen ürolojik komplikasyonlardan birisidir (9, 10). Antireflü mekanizmayla anastomoz edilmiş transplante üretere rağmen %50 ila %85 sıklıkta görülmektedir ve %1 kadarı semptomatik olmaktadır(11). Ancak vezikoüreteral reflünün erken ve geç dönem greft fonksiyonu ve sağkalımına etkisi tartışmalıdır.

VUR, renal transplant hastalarında komplike idrar yolu enfeksiyonlarının muhtemel bir nedeni olabilir. İdrar yolu enfeksiyonu, renal transplantasyon sonrası en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur(12). İmmünsüpresyonun da etkisi ile sepsise kadar varabilen klinik tablo ve renal skar gelişimi morbiditeye yol açmaktadır. Mastrosimone ve ark. çalışmasında 5 yıllık takipte VUR ile takip edilen renal transplant hastalarında hipertansiyon ve ürosepsis sıklığının anlamlı derecede daha fazla olduğu gösterilmiştir (13).

2.2.3. Risk faktörleri

Nakil hastalarındaki VUR ile ilişkili risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki ana gruba ayrılır. Değiştirilemeyen risk faktörleri etnik köken, cinsiyet, yaş, alt üriner sistem anomalisi, hipertansiyon, diyabet, nörolojik hastalıklar, diyaliz geçmişi, temiz aralıklı kateter (TAK) kullanımı şeklinde sıralanır (14). Modifiye edilebilen risk faktörleri ise cerrahi teknik sırasında yapılan hatalar ve cerrahın tecrübesidir (Tablo 1).

Tablo 2.1. Transplant vezikoüreteral reflüde risk faktörleri

a) Değiştirilemeyen risk faktörleri

1. Siyah ırk
2. Kadın cinsiyet
3. Yaş
4. Alt üriner sistem anomalileri
5. Atrofik mesane
6. TAK kullanımı
7. Hipertansiyon

8. Tip2 Diyabet
9. Diyaliz öyküsü
- b) Değiştirilebilir risk faktörleri
 1. Cerrahi teknikte yapılan hatalar
 2. Cerrahin tecrübesi

Dinçkan ve ark. ile Golebiewska ve ark. yaptıkları çalışmalarda kadın cinsiyetin transplant VUR için predispozan bir faktör olduğunu saptamışlardır (14, 15). Buna karşın Farr ve ark. spesifik olarak cinsiyet ve VUR ilişkisini incelediği çalışmada, erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark gösterememişlerdir (16). Mesanenin durumu, VUR gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Transplantasyon öncesi renal replasman tedavisi gören alıcılarda hipokompliyan, düşük kapasiteli, yüksek basınçlı mesane sık görülen bir durumdur (17). Böyle bir mesanede anti-reflüksif cerrahi tekniğin uygulanmasındaki güçlük, transplantasyon sonrası disfonksiyonel işeme, yüksek mesane içi basınçları VUR gelişmesinde etkili olabilecek faktörlerdendir.

Çeşitli vezikoüreteral anastomoz teknikleri tanımlanmış olmakla birlikte kabaca ektravezikal ve transvezikal teknik olarak iki gruba ayrılabilir. Ektravezikal *Lich- Gregoir* tekniğine göre mesane doldurulur ve mesane mukozasına doğru seromusküler katman insize edilir. Mukozaya ulaşıldığında bir pencere açılır ve mesane boşaltılır. Üreter spatüle edilerek mesaneye ince ve emilebilen sutürlerle anastomoz edilir. İnsize edilen seromusküler tabaka üreter üzerine gevşek şekilde kapatılarak tünel oluşturulur (18). Transvezikal *Politano-Leadbetter* tekniğinde mesane anterior tarafından insize edilerek açılır. Mesane tabanında kısa bir transvers insizyon yapılır ve insizyondan geçirilen right angle klemp submukozal olarak ilerletilir. Tünelin üst ucunun üzerinden içeriden dışarıya doğru right angle klemp mesane duvarından geçer. 8 Fr kateter üretere yerleştirilir ve mesane duvarından geçirilen right angle klemp ile kateter tutulur, üreter ile birlikte submukozal tünelden geçirilir. Yaklaşık 1 cm'si dışarıda kalacak şekilde üreterin ucu spatüle edilir ve mukozaya ince emilebilen sutürlerle anastomoz edilir. Distal sutür ile üreter mesane muskularis tabakasına tespit edilir ve sistostomi

kapatılarak işlem sonlandırılır (19). Her iki yöntemde de geçici double- j stent yerleştirilebilir. Uygulanan anastomoz tekniği ile VUR prevalansı arasında fark gösterilememiştir ve hangi tekniğin uygulanması konusunda görüş birliği bulunmamaktadır (20-22). Ancak *Lich Gregoir* tekniğinde daha az ürolojik komplikasyon gösterilmiştir (20). Farr ve ark. 30'dan daha fazla ve daha az transplantasyon tecrübesi olan cerrahların gerçekleştirdiği vakaları postoperatif VUR insidansı açısından karşılaştırmış ve cerrahi tecrübe seviyesi ile VUR gelişme riskinin öngörülebileceğini saptamıştır (16)

2.2.4. Klinik Prezantasyon

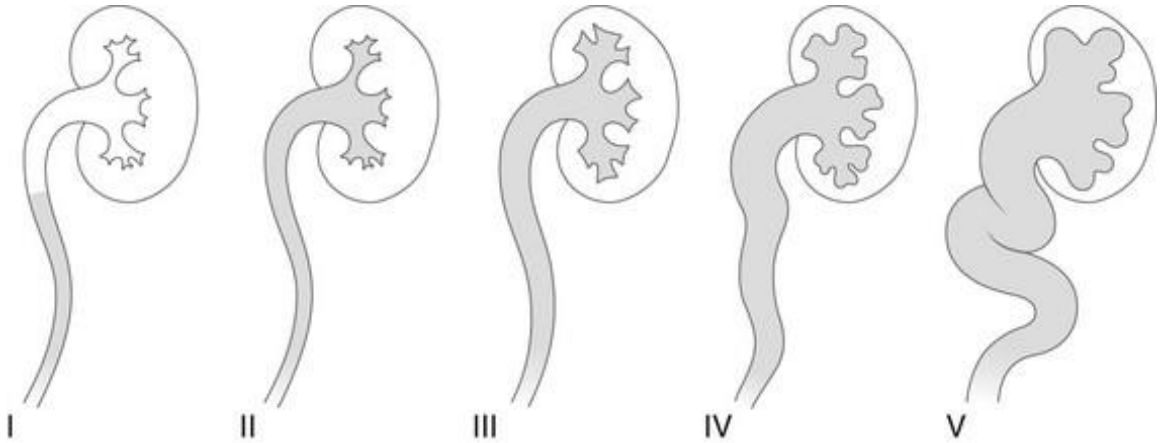
VUR ile ilişkili en sık komplikasyon idrar yolu enfeksiyonudur. Dizüri, strangüri, sıkışma tipi inkontinans, sık idrara çıkma, ateş gibi semptomlar idrar yolu enfeksiyonunu düşündürür. Transplantasyon sonrası idrar yolu enfeksiyonu asemptomatik bakteriüri, alt üriner sistem enfeksiyonu, akut greft pyelonefrit veya ürosepsis şeklinde prezente olabilir (23). Asemptomatik bakteriüri, hastanın semptom olmadan lökositüri ve bakteri suşu izole edilmesi olarak tanımlanabilir. Alt üriner sistem enfeksiyonunda dizüri, sık idrara çıkma, yetişememe, hafif ateş gibi semptomlara eşlik eden bakteriüri mevcuttur. Akut greft pyelonefritinde ise belirgin bakteriüri ve yüksek ateş görülür ve greft hassasiyeti ile akut greft disfonksiyonuna yol açabilir. Ürosepsis tanısı kan ve idrar kültüründe aynı bakteri suşunun izole edilmesiyle konur. VUR ilişkili pyelonefrit, greftin ömrüne etkili önemli bir komplikasyon olup bu nedenle tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır (24).

2.2.5. Tanı

Rekürren idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalara vezikoüreteral reflü (VUR) araştırılması için “voiding sistoüretrografi” (VCUG) uygulanmalıdır. VUR tanısı konulduğu zaman mesane çıkım obstrüksiyonu ve yüksek basınçlı depolama için kapsamlı inceleme önerilmektedir. Güncel yaklaşımda rekürren veya persistan idrar yolu enfeksiyonu gelişmesinden sonra tanısal testlere geçilmekle beraber Hotta ve ark. transplantasyon sonrası erken dönemde VCUG uygulanmasının güvenli ve uygulanabilir bir yol olduğunu savunmuşlardır (25).

Böbrek transplantasyonu sonrası vezikoüreteral reflünün tanı ve evrelemesi için VCUG altın standart yaklaşım olarak varlığını korumaktadır (23). Bu tanı yönteminde mesane geçici olarak kateterize edilir. Kateterden iyotlu kontrast madde verilerek mesane doldurulur ve eş zamanlı floroskopik görüntüler alınır. Kateter çekildikten sonra işeme fazına geçilir ve işeme sırasında floroskopik görüntü almaya devam edilir. Sadece üretere veya üreter ve böbreğe opak geçişi görüldüğünde VUR tanısı konulur. Görüntüler ile aynı zamanda mesane ve üretra anomalileri de saptanabilir. Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi Derecelendirmesi'ne göre vezikoüreteral reflü beş dereceye ayrılır (26):

- Derece 1: İdrar reflüsü üreter ile sınırlıdır.
- Derece 2: İdrar reflüsü üreter, pelvis ve kalikslere uzanır; dilatasyon görülmez.
- Derece 3: İdrar reflüsü ile üreter, pelvis ve kalikslerde hafif veya orta derecede dilasyon mevcuttur; fornikslerde hafif küntleşme görülür.
- Derece 4: Orta derecede üreteral tortiozite ile orta derecede renal pelvis ve kaliks dilatasyonu görülür.
- Derece 5: İleri derecede üreteral dilatasyon ve tortiozite ile ileri derecede renal pelvis ve kaliks dilatasyonu mevcuttur.



Şekil 2.4: Vezikoüreteral reflü derecelendirmesi (Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International reflux study in children: international system of radiographic grading of vesico-ureteral reflux: International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985;15:105.)

Üreterovezikal bileşke anatomisinin VUR gelişiminde önemli rolü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (27). VCUG’de bazı durumlarda pyelokalisiyel sistem dilatasyonu ile distal üreter dilatasyonu arasında tutarsızlık olabilmektedir. Bu durumda reflünün derecelendirilmesinde zorluk meydana gelmektedir. Bu soruna çözüm olarak üreteral çap oranı (“urethral diameter ratio”- UDR) hesaplanmasının, VUR sonuçlarını öngörmeye daha objektif bir araç olduğu bildirilmiştir (28). UDR, iliumun en üst kısmının altındaki kalan alan olan büyük pelvisteki en geniş üreter çapının L1 vertebraının en alt noktası ile L3 vertebraının en üst noktası arasındaki mesafeye bölünmesi ile hesaplanır (28).

2.2.6. Transplantasyon sonrası vezikoüreteral reflünün yönetimi

Nakil sonrası VUR’un ne zaman ve nasıl tedavi edileceği henüz netlik kazanmamıştır. Tedavide semptomatik reflünün altında yatan sebebe odaklanılmalıdır. Yüksek basınçlı idrar depolama veya mesane çıkım obstrüksiyonu görülen hastalarda öncelikle bu durumlar düzeltilmelidir. Asemptomatik reflülü hastalarda, bekle- gör stratejisi en makul yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Düşük veya orta derecede semptomatik reflülü hastalarda antibiyotik ile tedavi ve profilaksi, endoskopik enjeksiyon veya üreteral re-implantasyon hasta bazında değerlendirilerek izlenebilecek stratejilerdir. Avrupa Üroloji Derneği, 2023 yılı renal transplantasyon kılavuzunda endoskopik tedaviyi ilk basamak yaklaşım olarak önermektedir (29). Stenberg ve ark. ilk kez 1995’te endoskopik reflü tedavisini renal transplant hastalarına uygulamışlar ve ilk enjeksiyon sonrası %58, ikinci enjeksiyon sonrası %79 hastada reflünün kaybolduğunu bildirmişlerdir (30). Tedavi sonrası rekürren ateşli idrar yolu enfeksiyonları, persistan hidronefroz ile beraber kreatin değerlerinin yükselmesi endoskopik tedavinin başarısızlığını gösteren ipuçlarıdır. Endoskopik tedavi başarısızlığında ikinci basamak tedavi seçeneği üreteral re- implantasyon veya reflüksif olmayan nativ üretere üretero-üreterostomidir. Üreteral re-implantasyon, yani redo UNC sonuçlarını submukozal tünel uzunluğu, mesane duvarının yapısı, cerrahi deneyim ve stent kullanılması gibi faktörler etkilemektedir. Farklı UNC tekniklerinin kendilerine has avantajları ve dezavantajları olsa da her yöntemin hedeflediği ortak amaç üreterin intramural segmentinin uzunluğunu artırmak, yeterli submukozal tünel oluşturarak detrüör

desteğini artırmaktır (3). Re-implantasyonda üreter çapının yaklaşık 5 katı kadar submukozal tünel oluşturulması önerilmektedir (3). Neuhaus ve ark. submukozal tüneli 1 cm'den kısa tüm renal transplant hastalarında reflü geliştiğini ve 3 cm'den uzun submukozal tüneli olan hastaların hiçbirinde reflü görülmediğini bildirmişlerdir (31). Genel anestezi gerekliliği, daha uzun hastanede yatış süresi, nakil üreter kanlanması bozulması, skar dokusu, anastomozdan idrar kaçağı gibi gelişebilecek komplikasyonlara rağmen üreteral re-implantasyon uygulanan hastaların %95'inde reflünün düzeldiği, semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarının kaybolduğu ve profilaktik antibiyotik gereksiniminin ortadan kalktığı literatürde bildirilmiştir (32).

2.2.7. Vezikoüreteral reflünün endoskopik tedavisi

1981 yılında Alman ürolog Matouschek ve ark. üreteral orifise politetrafloroetilen ile subüreterik madde enjeksiyonunu ilk kez tanımlamıştır. O'Donnell ve Puri 1986'da yayınladıkları hasta serileri ile tekniği popülarize etmeye öncelik etmişlerdir (33). O dönemde enjeksiyon materyali olarak teflon kullanılmaktaydı. "Subüreterik teflon enjeksiyonu" kelimelerinin İngilizce baş harflerinden oluşturulan "STING" terimi işlemi tanımlamak için kullanılmıştır. Endoskopik subüreterik madde enjeksiyonu uygulama kolaylığı, gününbirlik uygulanabilirliği, düşük komplikasyon oranları ve açık cerrahiler sonrası mesane spazmları gibi problemlerin olmaması nedeniyle cazip hale gelmiş ve Avrupa'da yaygınlaşmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise teflon partiküllerinin migrasyonu nedeniyle FDA onayının olmayışı, burada kullanımını sınırlı tutmuştur. Sonrasında dekstranomer- hyalüronik asitin enjeksiyon materyali olarak FDA onayı alması ile bu ülkede de popülerlik kazanmıştır ve günümüzde en sık kullanılan materyal olmuştur.

İnsanda ilk teflon enjeksiyonu 1962 yılında Arnold tarafından ses tellerine yapılmıştır. Ürolojide ilk kullanımı 1974 yılında Politano tarafından periüretral bölgeye uygulanmıştır. İlk kez 1981'de Matouschek, endoskopik subüreterik madde enjeksiyonunu tanımlamıştır. Başarı oranları günümüzde kullanılan ajanlar ile benzer olsa da Teflon partiküllerinin migrasyonu konusundaki endişeler dünya genelinde uygulamayı azaltmıştır (34). Silikon enjeksiyonları bir dönem gündeme

gelse de yine partiküllerin migrasyonu hayvan deneyleriyle kanıtlanmış ve kullanımını sınırlı kalmıştır (35).

2.2.8. Endoskopik reflü cerrahisinde kullanılan materyaller

Subüreterik enjeksiyon için kullanılacak ideal materyal migrate ve toksik olmamalı, kalıcı olmalıdır. Materyal, lokal inflamasyonu minimal düzeyde yapmalıdır ve fibrositler tarafında iyi kapsülarize edilmelidir. İğneden enjekte edilebilecek akışkanlıkta ve enjeksiyon sonrası şeklini koruyacak viskozitede olmalıdır. Bu materyaller degradabl, partiküllü ve otolog, non-otolog olarak sınıflandırılabilir. Partiküllü materyallerde migrasyon, degradabl materyallerde kalıcılık bu maddelerin kullanımındaki endişelerdir. Enjekte edilen materyal ekspanse olarak distal üreter ve trigon bölgesindeki vasküler yapıların çatlamasına neden olabilir; böylece materyal intravasküler alana geçerek uzağa migrate olabilir. Partikül boyutu 50 µm'den küçük ise pulmoner vasküler yatağı da aşarak sistemik dolaşıma karışıp tüm vücuda ulaşabilir. Diğer bir mekanizmada ise 80 µm'den küçük partikül içeren materyaller makrofaj veya monositler tarafından fagositte edilerek uzağa migrate olabilir.

PTFE (Teflon)

Reflünün endoskopik tedavisinde ilk kullanılan materyal olan politetrafloroetilen (PTFE) (Teflon) vasküler greftler ve doku yamaları gibi geniş tıbbi kullanım alanına sahiptir. 13,5 yıllık izlem süreli bir çalışmada %95 başarı oranı bildirilmiştir (36). PTFE partiküllerinin beyin ve akciğer gibi uzak organlara migrasyonunun olabileceğinin gösterilmiştir (34). Migrasyon konusundaki bu endişeler ile FDA onayı alamamış olması Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımını sınırlamıştır (11). Günümüzde daha güvenli enjektabl ajanların varlığı ile teflon kullanımı terk edilmiştir.

Polidimetilsiloksan (Macroplastique ®)

İmplant edilen partiküllerin migrasyonunu azaltırken kalıcılık da sağlamak için geliştirilen bir yumuşak doku yer kaplayıcı ajanıdır. Solid, silikon bir elastomer olup Macroplastique® adıyla patentlenmiştir (Congentix Medical, Orangeburg,

NY, USA). En fazla partikül çapı 209 µm olup yüksek viskozite göstermekte ve uygulama için yüksek basınçlı enjeksiyon cihazı gerektirmektedir. Üreter duvarı ve mesaneye fazla yapışmadan iyi kapsüle olduğu gösterilmiştir (37). Partiküllerin %7'sinin 50 µm'den küçük çapta olması migrasyon endişesini doğurmuştur (38). Başarı oranları Dekstranomer/hyalüronik asit (Dx/HA) ile benzer düzeyde bildirilmiştir (39). En önemli avantajı kalıcı materyalin enkapsüle olması ve minimal lokal inflamasyona yol açmasıdır. Ancak migrasyonla ilgili kuşkular nedeniyle kullanımı VUR tedavisinde FDA onayı alamamış ve popülerlik kazanamamıştır.

Dekstranomer/ Hyalüronik Asit Kopolimeri

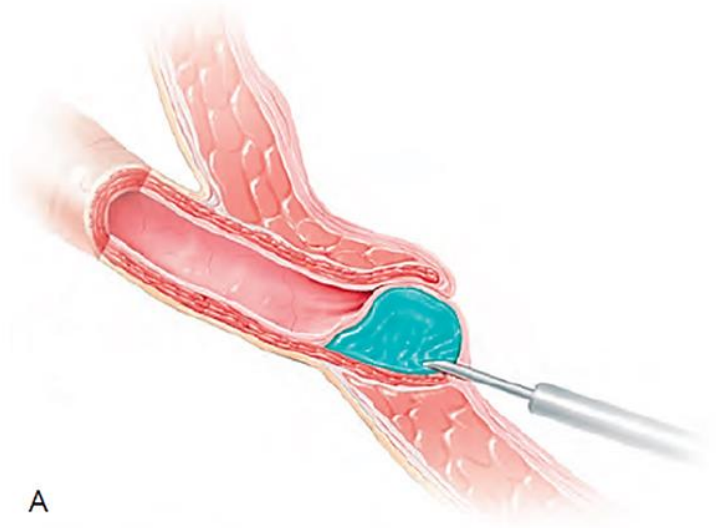
Dekstranomer/ Hyalüronik Asit Kopolimeri (Dx/HA), taşıyıcı görevi gören sodyum hyalüronat jel içinde 80-250 µm çapında dekstranomer mikrokürelerinden oluşur. 2001 yılında FDA onayı aldıktan sonra hızla popüler olmuş ve reflü tedavisinin endoskopik ilk basamak tedavisinde yerini almıştır. Dx/HA biyo-çözünebilir özellik gösterir ve 3 ay sonra hacminin yaklaşık dörtte birini kaybeder (30). Routh ve ark. pediatrik hastaları içeren sistemik derlemelerinde %77 başarı oranı bildirmiştir (40). Kolayca uygulanabilmesi, herhangi bir uzun dönem yan etkisinin gözlenmemesi ajanı çekici kılmaktadır. Ancak uzun dönem kalıcılık konusunda endişeler bulunmaktadır. VCUG ile 1 ila 12 yıl süre ile takip edilen hastalarla yapılan bir çalışmada rekürrens %12 ile %54 aralığında saptanmıştır (41).

Poliakrilat Polialkol Kopolimeri

Poliakrilat Polialkol Kopolimeri (PPC) (Vantris ®, Promedon, Cordoba, Arjantin), ilk kez 2010 yılında VUR tedavisi için akrilik ailesinden tanıtılan sentetik yapıda biyo-çözünebilir olmayan yeni ajandır. Partiküllerin boyutu 320 µm olduğundan migrasyon riski düşüktür. Çözünemeyen yapısı ile fibrotik kapsül formasyonu oluşarak daha iyi sağlamlık ve kalıcılık sunar. %90'a yakın kısa dönem başarı oranları bildirilmiştir (42). Dx/HA'ya göre daha yüksek başarı oranı ancak daha fazla üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu saptanmıştır (43). Ayrıca hayvan modellerinde PPC enjeksiyon alanında ağır fibrozis gösterilmiştir (44).

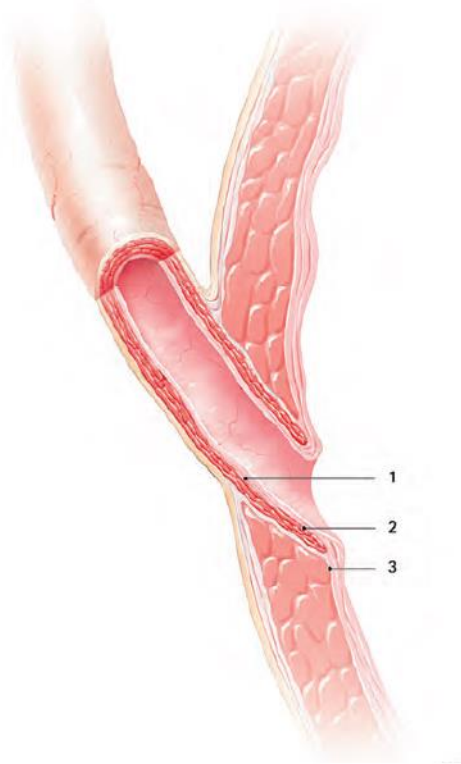
2.2.8. Endoskopik Enjeksiyon Tekniği

Klasik STING tekniği 1984'te O'Donnell ve Puri tarafından tanımlanmıştır. Profilaktik antibiyotik anestezi indüksiyonu ile uygulanır. Enjeksiyon materyali açılmadan önce rutin sistoskopi ile mesane değeriendirilmelidir, inflamatuvar değışiklikler varlığında işlem ertelenmelidir. Kullanılacak iğne esnek veya rijit olabilir; enjeksiyon materyalinin viskozitesine göre kalınlığı 3,7 Fr ile 5 Fr arasında değışmektedir. Anterior üreteral duvarı kaldırarak üreter aksının daha iyi görmek için 3 Fr'lik bir üreter kateteri tercihe göre yerleştirilebilir. İğnenin konik tarafı saat 6 pozisyonunda yukarı bakacak şekilde sokulur. O'Donnell ve Puri'nin tanımlamasına göre iğne, üreterovezikal bileşkenin 2-3 mm distalinden mukozaya girilir, 4-5 mm boyunca submukozal ilerletilir (33). Kirsch ve arkadaşları 2004 yılında üreter alt ucuna hidrodistansiyon yapılarak üreter içine enjeksiyon yapılmasını önermişler ve bu yöntemle başarının %70'lerden %90'lara çıktığını savunmuşlardır (45). Daha sonra bu teknik de orifis içine ikinci bir enjeksiyon yapılarak modifiye edilmiş ve “double hidrodistansiyon implantasyon tekniği” (double HIT) olarak adlandırılmıştır (46). İğne giriş noktası ve iğnenin doğru yerleştirilmesi prosedürün başarısındaki en önemli etmenlerdir. Uygunsuz iğne girişıyle enjeksiyon, istenen tümsek formasyonunun oluşmamasına neden olabilir. İkinci bir iğne girişı ise ilk enjeksiyon bölgesinden materyal sızmasına yol açabilir. İğne girildikten sonra yavaşça enjeksiyon uygulanmalıdır. Doğru plandaki iğne ile 0,1 -0,2 cc'lik enjeksiyonla tümsek belirgin hale gelir. Eğer yetersiz tümsek oluşuyorsa iğne çekilip tekrar konumlandırılmalıdır. Volkan şekilli bir tümsek elde etmek başarılı bir prosedür ile ilişkilidir (47). Volkan şekilli tümsek oluştuğunda orifis hilal veya yarık şekline gelene kadar kalan materyal enjekte edilmelidir. İşlem sonrası mesane boşaltılıp tümseğin durumu tekrar kontrol edilir. Enjeksiyon bölgesinden kanama görülebilir; bu durumda sistoskop ucu ile bası uygulanabilir. Kanama alanının koterizasyonu ise mukozayı tahrip etmesi ve enjekte edilen materyalin dışarı çıkmasına neden olabileceğinden önerilmemektedir. İşlem sonrasında mesane kateterizasyonu gerekli değildir.



A

Şekil 2.5: Hidrodistansiyon enjeksiyon tekniği (HIT) (Partin, A.W., et al., *Campbell-Walsh-Wein urology*. Twelfth edition. ed. 2020, Philadelphia, PA: Elsevier.)



Şekil 2.6: Endoskopik reflü tedavisinde enjeksiyon noktaları: Double-HIT için 1 ve 2 ile gösterilen noktalardan, klasik STING için 3 numaralı noktadan enjeksiyon yapılır. (Partin, A.W., et al., *Campbell-Walsh-Wein urology*. Twelfth edition. ed. 2020, Philadelphia, PA: Elsevier.)



Şekil 1.7: Enjeksiyon sonrası tepe görünümü

Reflünün endoskopik enjeksiyon ile tedavisini renal transplante böbreğe reflülü hastalara ilk kez Stenberg ve arkadaşları uygulamış ve iç açıcı sonuçlar göstermişlerdir. Bu orijinal çalışmaya göre ilk enjeksiyon sonrası %58 hastada reflünün düzeldiğini, ikinci enjeksiyon sonrası bu oranın %79'a çıktığını bildirmişlerdir (30). İlk enjeksiyon sonrası %63 ila %70,8 başarı olanı bildirilen seriler ile bu sonuçlar desteklenmiştir (48, 49).

2.2.9. Endoskopik Enjeksiyon Tedavisinde Güncel Yaklaşım ve Tartışmalar

2001'de VUR tedavisi için FDA onayı almasıyla Dx/HA kullanımı dramatik şekilde artmıştır. Buna bazı otörler tarafından VUR tedavisinde ilk basamak tedavi için optimal materyal olarak önerilmesi de ön ayak olmuştur (50). Ancak bu ivmenin günümüzde azaldığı görülmektedir. Buna düşük derecede reflüye girişimsel müdahaledeki azalma bir sebep olarak gösterilebilir (51). Daha az invaziv yaklaşım trendiyle birlikte Dx/HA ve diğer materyallerin dayanıklılığı konusundaki endişeler de mevcuttur. Lee ve ark. müdahale sonrası reflü görülmeyen hastalarda 1 yılın sonunda %26, takip süresince %46 rekürrens bildirmişlerdir (52). VUR rekürresinin tam sebebi aydınlığa kavuşturulamasa da teorik olarak kullanılan materyalin migrasyonu ön planda düşünülmektedir.

Rekürrensle birlikte artan sayıda üreteral obstrüksiyon bildirilmektedir. Çoğu obstrüksiyon vakası geçici double-J stent ile çözümlense de geç dönemde gelişen sessiz obstrüksiyonlar gözden kaçarak renal fonksiyon kaybına yol açabilir. Aynı zamanda zamanla Dx/HA implantlarında kalsifikasyon gelişerek görüntülemelerde üreter taşları ile karışıp yanlış tanılara sebep olabilir.

VUR tedavisinde endoskopik enjeksiyon, bu limitli yanlarına rağmen non-invaziv yaklaşımın giderek daha da benimsendiği günümüzde halen ilk basamak müdahale yaklaşımı olarak varlığını korumaktadır. Antibiyotik profilaksisi ile takip edilenlerde, bu antibiyotiklerin uzun dönem yan etkileri de hastalarda korku oluşturmaktadır. Kliniğimizde reflü cerrahisinde rutinde ilk basamakta sistoskopi yapılmakta, sistoskopi endikasyon için uygunsa endoskopik enjeksiyon tedavisi uygulanmakta ve materyal olarak Dx/HA kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.09.2023 tarihli 699 karar nolu onayı alındıktan sonra yapılmıştır.

Haziran 2014 ile Haziran 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran, renal transplantasyon sonrası semptomatik reflüsü olan ve bu sebeple aynı klinik tarafından subüreterik enjeksiyon tedavisi uygulanan ardışık 116 hasta, hastane veri tabanında (MiaMed®) belirlendi. Bu hastalar yaş, cinsiyet, nakilden tedavi uygulanmasına kadar geçen süre, mesane duvar kalınlığı, preoperatif VCUG'de reflü derecesi, preoperatif üreter çapı oranı (UDR), intraoperatif orifisin subjektif olarak enjeksiyona uygunluğu ve enjeksiyon sonrası orifis ve etrafında tepe görünümü izlenmesi, uygulanan enjeksiyon materyalinin hacmi gibi değişkenler açısından değerlendirildi ve bu değişkenlerle tedavi sonrası 6. aydaki başarı arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırıldı.

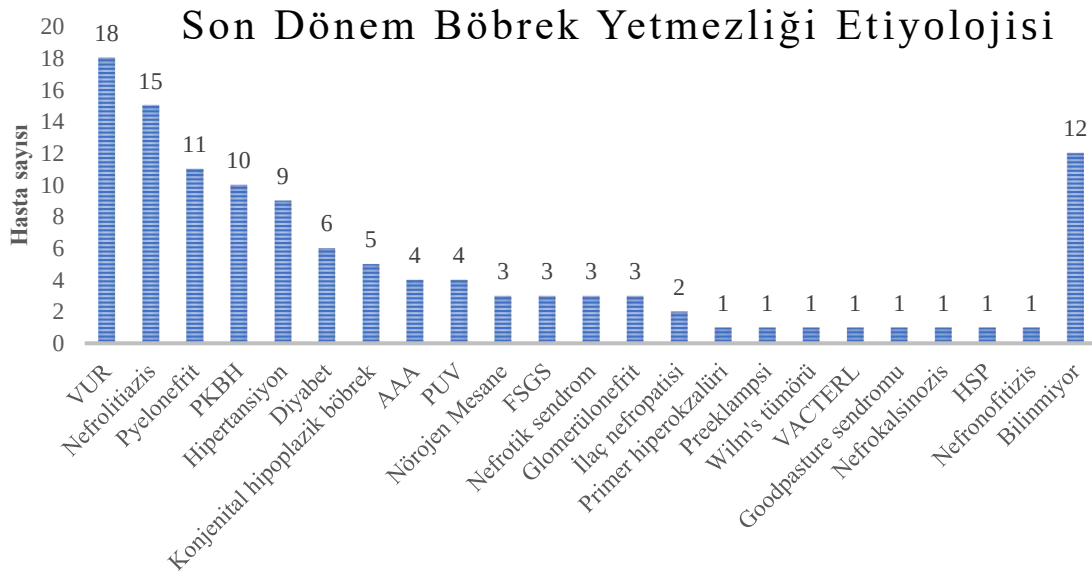
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji kliniğine başvuran böbrek nakilli olup sık semptomatik idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan, VCUG'de reflünün varlığı gösterilmiş ve aynı klinik tarafından subüreterik enjeksiyon tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hastane veri tabanındaki yaş, cinsiyet, renal yetmezlik etiyolojisi, böbrek nakil tarihi, subüreterik enjeksiyon tarihi, ultrasonografik mesane duvar kalınlığı, VCUG görüntüleri, takip süreleri, enjekte edilen hacim oluşturuca ajan tipi ve miktarı, endoskopik tedavi operasyon notlarına ulaşıldı. Hastane hasta veri tabanında bu verilerden herhangi birine ulaşamayan, VCUG'de L1-L3 vertebra arası görüntüleme alanına girmeyen, nativ böbreğe reflüsü olan, subüreterik enjeksiyon sonrası 6 aydan daha kısa takip süresi olan, birden fazla transplante böbreği bulunan hastalar araştırma dışı bırakıldı. 6. ay takibinde kreatinin progresyonunun olmaması ile birlikte VCUG'de reflü görülmemesi veya hastanın semptomunun olmaması "başarı" olarak tanımlandı. Takipte sadece semptomu olan veya kreatin yükselmesi görülen hastalara kontrol VCUG veya direkt radyonüklid VUR sintigrafi uygulanmıştır.

“Urethral diameter ratio” (UDR) Cooper ve ark. tanımladığına göre büyük pelvisteki en geniş üreter çapının L1 vertebranın alt ucu ile L3 vertebranın üst ucu arasındaki mesafeye bölünmesi ile hesaplanmıştır (28). Endoskopik tedavi, subüreterik transüretral enjeksiyon tekniğine göre (STING) nakil üreter orifisinin hemen altına submukozaya saat 6 hizasına hacim oluşturuca ajan enjekte edilerek uygulanmıştır. Hacim oluşturuca ajan olarak tüm vakalarda Hyalüronik asit/dekstranomer (Dexell®, Hyadex®) kullanılmıştır.

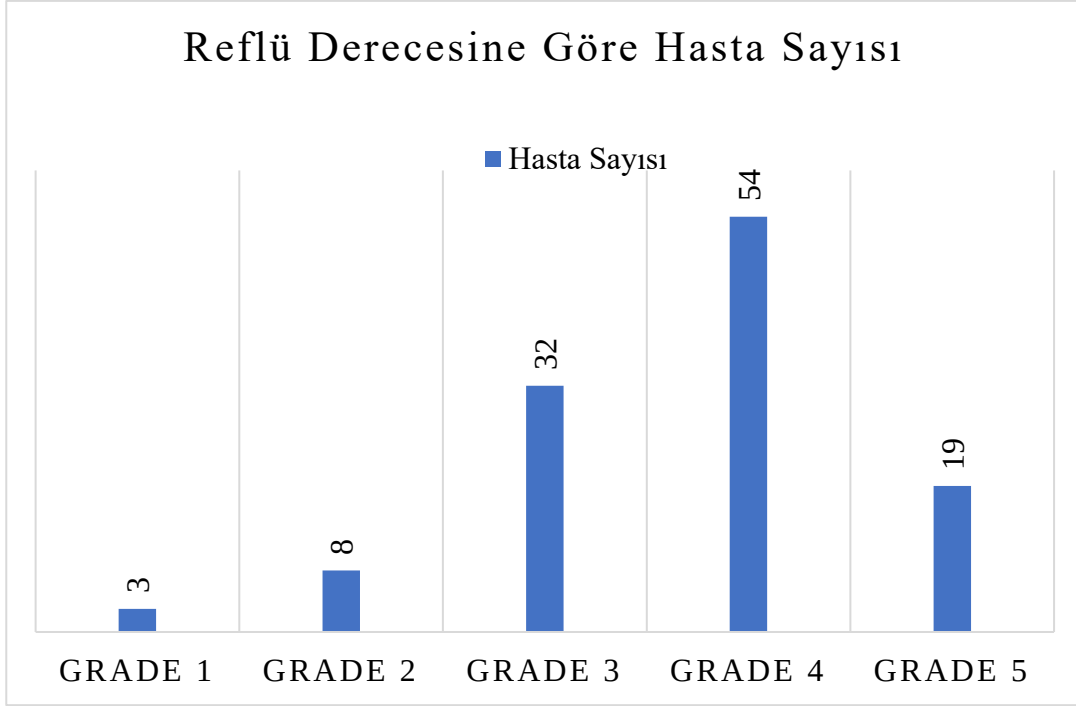
Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İki bağımlı ölçüm kıyaslamasında grupların dağılımı normal dağılıma uymadığı için Wilcoxon Eş Testi kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler, veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5’ten küçük, hücre oranı %20’den düşük olduğunda Pearson Chi-Square, %20’den büyük olduğunda Fisher’s Exact Test kullanılmıştır. P değerinin .05’ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 116 hastanın 54'ü erkek (%46,6) 62'si kadın (%53,4)'dı. Katılımcıların yaş ortalaması $35,03 \pm 17,81$ 'di. Nakilden endoskopik enjeksiyon tedavisine kadar geçen süre ortalama 4 yıl 6 ay 20, 47 gün $\pm$ 4 yıl 3 ay 8,97 gündür. Nakilden tedaviye kadar geçen süre 34 hastanın (%29,3) 1 yıldan kısa, 37 hastanın 1-5 yıl arası (%31,9), 45 hastanın 5 yıldan uzundur (%38,8). Minimum takip süresi 6 ay olarak belirlenmiş olup tedavi sonrası hastalar ortalama takip süresi $51,66 \pm 25,55$ aydır. Çalışmanın yapıldığı Haziran 2014 ile Haziran 2022 tarihleri arasında merkezde toplam 1714 böbrek nakli gerçekleştirilmiş olup semptomatik reflüsü olan hasta sayısı 139'dur; böbrek nakli olanların %8,1'inde semptomatik reflü görülmüştür. Hastaların son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisi sayısal dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Reflü derecelerine (grade) göre gruplandığında grade 1 reflüsü olan 3 (tüm hastaların %2,58'i), grade 2 reflüsü olan 8 (tüm hastaların %6,89'u), grade 3 reflüsü olan 32 (tüm hastaların %27,5'i), grade 4 reflüsü olan 54 (tüm hastaların %46,5'i), grade 5 reflüsü olan 19 (tüm hastaların %16,3'ü) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Reflü derecesine göre hasta sayısı şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisi hasta sayısal dağılımı (VUR: Vezikoüreteral reflü, PKBH: Polikistik böbrek hastalığı, AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, PUV: Posterior üretral valv, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, VACTERL: VACTERL sendromu, HSP: Henoch- Schönlein Purpurası)



Şekil 4.2: Reflü derecesine göre hasta sayısı

Ultrasonografide mesanenin %80'i boş olduğu zaman ölçülen mesane duvar kalınlığı <5 mm olanlar normal kabul edilmiştir; buna göre 101 hastanın (%87,1) mesane duvar kalınlığı doğal, 15 hastanın (%12,9) duvar kalınlığı artmıştır. İntraoperatif cerrahi vizüel gözleme dayanarak nakil orifisin enjeksiyona uygunluğu değerlendirilmiş ve 41 hastanın (tüm hastaların %35,3'ü) açılı uyumsuzluğu veya nakil üreter orifisinin ileri derecede dilatasyonu nedeniyle enjeksiyona uygun olmadığı, 75 hastanın (tüm hastaların %64,7'si) uygun olduğu belirlenmiştir. Enjeksiyon sonrası vizüel olarak tam tepe görünümü elde edilen hasta sayısı 81 (tüm hastaların %69,8'i), tepe görünümünün kısmi izlendiği veya yeterli izlenemediği hasta sayısı 35 (%30,2)'dir. İşlem başına ortalama $1,71 \pm 0,56$ ml hyalüronik asit/dekstranomer enjekte edilmiştir.

6. ay takibinde VCUG'de veya direkt radyonüklid VUR sintigrafisinde reflü olmaması veya hastanın semptomunun olmaması "başarı" olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre 48 hastada tedavi başarılı (%41,4), 68 hastada (%58,6) başarısızdır. Başarıya göre kategorik değişkenlerin dağılımı ve istatistiksel anlamlılık p değerleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Kategorik değişkenlerin başarıya göre dağılımı

		Toplam (%100)	Başarılı (%)	Başarısız (%)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	54	23 (%42,5)	31 (%57,5)	0,804
	Kadın	62	25 (%40,3)	37 (%59,7)	
Mesane Duvar Kalınlığı	Doğal	101	46 (%45,5)	55 (%54,5)	0,018
	Patolojik	15	2 (%13,3)	13 (%86,7)	
Enjeksiyona Uygunluk	Optimal	75	43 (%57,3)	32 (%42,7)	<0,001
	Suboptimal	41	5 (%12,2)	36 (%87,8)	
Tepe Görünümü İzlenmesi	İzlendi	81	43 (%53)	38 (%47)	<0,001
	İzlenemedi	35	5 (%14,3)	30 (%85,7)	

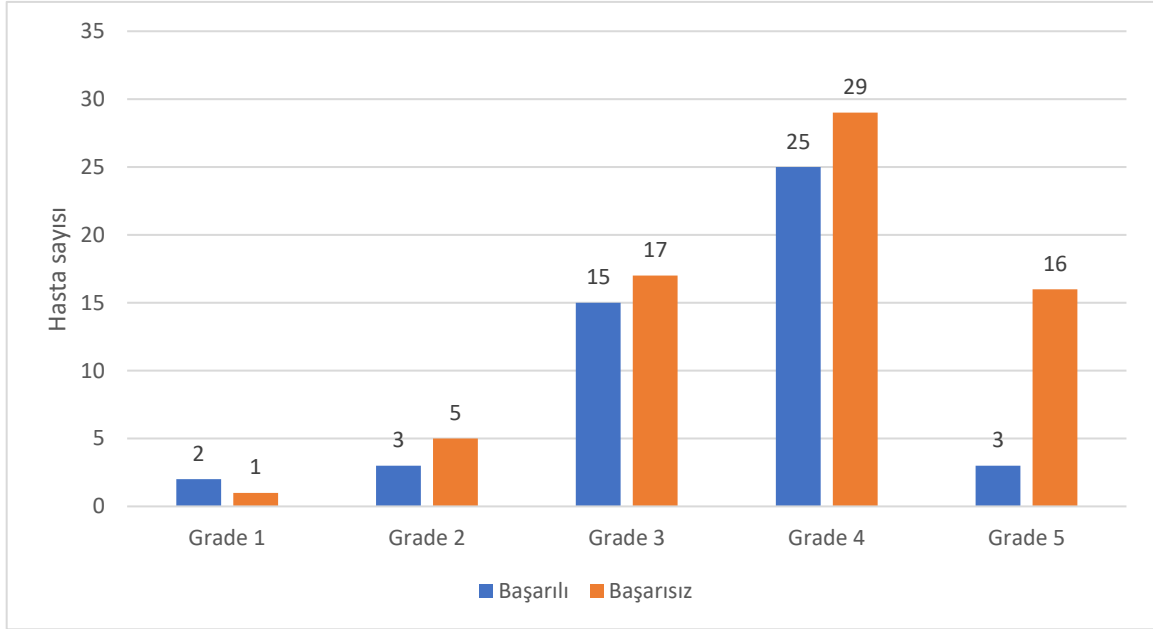
Kategorik değişkenlerin 6. ay başarı ile istatistiksel karşılaştırmasında cinsiyet ile başarı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ultrasonografide mesane duvar kalınlığı doğal olanlarda mesane duvar kalınlığı patolojik olanlara göre başarı oranı istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,018$). İntraoperatif sistoskopide nakil orifisin enjeksiyon için açılı uyumsuzluğu, orifisin ileri derecede dilate olması veya her ikisi birden mevcut olan vakalar enjeksiyona uygunluğu “suboptimal” olarak sınıflanmıştır. Buna göre suboptimal olarak değerlendirilen toplam 41 vakada 5 hastada başarılı olunmuştur (%12,2). Enjeksiyona uygunluğu optimal olan hastalarda başarı oranı suboptimal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$). İntraoperatif enjeksiyon sonrası sistoskopide tam tepe görünümünün izlendiği vakalar ile kısmen izlendiği veya izlenemediği vakalar karşılaştırılmıştır. Tepe görünümünün izlenemediği toplam 35 vakanın 5’i başarılı olmuştur (%14,3). Tepe görünümünün izlendiği vakalarda izlenmediği vakalara göre başarı oranı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4.2: Sürekli değişkenlerin başarıya göre dağılımı

	Başarılı (N:48)				Başarısız (N: 68)				Toplam (N: 116)				p
	Ort	Std. sapma	Min	Maks	Ort	Std. sapma	Min	Maks	Ort	Std. sapma	Min	Maks	
Yaş	39,27	15,41	3	68	32,03	18,87	1	67	35,03	17,81	1	68	0,025
Geçen zaman	1820,5	1500,9	75	5205	1547,4	1599,9	51	6759	1660,4	1558,9	51	6759	0,208
UDR	0,14	0,03	0,08	0,22	0,17	0,05	0,08	0,35	0,16	0,05	0,08	0,35	<0,001
Dx/HA ml	1,64	0,56	1	3	1,77	0,55	0,8	4	1,71	0,56	0,8	4	0,222

Sürekli değişkenlerin başarıya göre dağılımı tablo 4.2 'de gösterilmiştir. Buna göre başarılı grupta yaş ortalaması $39,27 \pm 15,41$, başarısız grupta $32,03 \pm 18,87$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,025$). Nakil ile enjeksiyon tedavisi arasında geçen süre başarılı grupta ortalama $1820,5 \pm 1500,9$ gün, başarısız grupta $1547,4 \pm 1599,9$ gün olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,208$). UDR ortalaması başarılı grupta $0,14 \pm 0,03$, başarısız grupta $0,17 \pm 0,05$ olup başarılı ve başarısız grup arasında UDR açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Enjekte edilen hyalüronik asit/ dekstranomer miktarı başarılı grupta ortalama $1,64 \pm 0,56$ ml, başarısız grupta $1,77 \pm 0,55$ ml'dir; gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,222$). Reflü derecesi ve başarı ile gruplandırıldığında grade 1 reflüsü olan 3 hastanın 2'si başarılı, grade 2 reflüsü olan 8 hastanın 3'ü başarılı, grade 3 reflüsü olan 32 hastanın 15'i başarılı, grade 4 reflüsü olan 54 hastanın 25'i başarılı, grade 5 reflüsü olan 19 hastanın 3'ü başarılı olmuştur (Şekil 4.3). Reflü

derecesi ile başarı kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,109$).



Şekil 4.3: Reflü derecesi ve başarıya göre hasta sayıları

Değişkenler arasındaki korelasyon tablo 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre yaş ile grade ve yaş ile UDR arasında negatif korelasyon, grade ile UDR arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Değişkenler başarıya göre gruplandırıldığında başarısız grupta yaş ile grade arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir ($r=-0,440$ $p<0,001$). Yaş ile UDR arasında başarılı ve başarısız grupta anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir ($r=-0,431$, $p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3: Değişkenler arasındaki korelasyon

		Yaş	Geçen zaman	Grade	Postop Grade	UDR	Postop UDR	Dx/HA ml
Yaş	Korelasyon katsayısı	1	0,124	-0,366	-0,285	-0,431	-0,356	-0,018
	p		0,185	<0,001	0,018	<0,001	0,003	0,849
	N	116	116	116	68	116	68	116
Geçen zaman	Korelasyon katsayısı	0,124	1	-0,030	-0,008	-0,052	0,017	0,040
	p	0,185		0,748	0,946	0,583	0,890	0,669
	N	116	116	116	68	116	68	116
Grade	Korelasyon katsayısı	-0,366	-0,030	1	0,697	0,491	0,391	0,145
	p	<0,001	0,748		<0,001	<0,001	0,001	0,121
	N	116	116	116	68	116	68	116
Postop Grade	Korelasyon katsayısı	-0,285	-0,008	0,697	1	0,495	0,611	0,085
	p	0,018	0,946	<0,001		<0,001	<0,001	0,493
	N	68	68	68	68	68	68	68
UDR	Korelasyon katsayısı	-0,431	-0,052	0,491	0,495	1	0,670	0,097
	p	<0,001	0,583	<0,001	<0,001		<0,001	0,301
	N	116	116	116	68	116	68	116
Postop UDR	Korelasyon katsayısı	-0,356	0,017	0,391	0,611	0,670	1	0,122
	p	0,003	0,890	0,001	<0,001	<0,001		0,321
	N	68	68	68	68	68	68	68
Dx/HA ml	Korelasyon katsayısı	-0,018	0,040	0,145	0,085	0,097	0,122	1
	p	0,849	0,669	0,121	0,493	0,301	0,321	
	N	116	116	116	68	116	68	116

Tablo 4.4: Değişkenler başarıya göre gruplandırıldığında korelasyon değerlendirmesi

			Yaş	Geçen zaman	Grade	Postop Grade	UDR	Postop UDR	Dx/HA ml
Başarılı	Yaş	Kor. Kats.	1	0,131	-0,213		-0,382		0,120
		Sig.		0,376	0,147		0,007		0,416
		N	48	48	48	0	48	0	48
	Geçen zaman	Kor. Kats.	0,131	1	-0,063		-0,104		0,151
		Sig.	0,376		0,672		0,483		0,307
		N	48	48	48	0	48	0	48
	Grade	Kor. Kats.	-0,213	-0,063	1		0,449		0,058
		Sig.	0,147	0,672			0,001		0,694
		N	48	48	48	0	48	0	48
	UDR	Kor. Kats.	-0,382	-0,104	0,449		1		0,068
		Sig.	0,007	0,483	0,001				0,647
		N	48	48	48	0	48	0	48
	Dx/HA ml	Kor. Kats.	0,120	0,151	0,058		0,068		1
		Sig.	0,416	0,307	0,694		0,647		
		N	48	48	48	0	48	0	48
Başarısız	Yaş	Kor. Kats.	1	0,131	-0,440	-0,285	-0,443	-0,356	-0,073
		Sig.		0,287	<0,001	0,018	<0,001	0,003	0,555
		N	68	68	68	68	68	68	68
	Geçen zaman	Kor. Kats.	0,131	1	0,024	-0,008	0,042	0,017	-0,013
		Sig.	0,287		0,844	0,946	0,731	0,890	0,916
		N	68	68	68	68	68	68	68
	Grade	Kor. Kats.	-0,440	0,024	1	0,697	0,525	0,391	0,175
		Sig.	<0,001	0,844		<0,001	<0,001	0,001	0,153
		N	68	68	68	68	68	68	68
	Postop Grade	Kor. Kats.	-0,285	-0,008	0,697	1	0,495	0,611	0,085
		Sig.	0,018	0,946	<0,001		<0,001	<0,001	0,493
		N	68	68	68	68	68	68	68
	UDR	Kor. Kats.	-0,443	0,042	0,525	0,495	1	0,670	0,041
		Sig.	<0,001	0,731	<0,001	<0,001		<0,001	0,740
		N	68	68	68	68	68	68	68
	Postop UDR	Kor. Kats.	-0,356	0,017	0,391	0,611	0,670	1	0,122
		Sig.	0,003	0,890	0,001	<0,001	<0,001		0,321
		N	68	68	68	68	68	68	68
	Dx/HA ml	Kor. Kats.	-0,073	-0,013	0,175	0,085	0,041	0,122	1
		Sig.	0,555	0,916	0,153	0,493	0,740	0,321	
		N	68	68	68	68	68	68	68

5. TARTIŞMA

1954'te ilk gerçekleştirilen böbrek naklinden bu yana renal transplantasyonlu hastalarda nakilin komplikasyonları ve yönetimi ile ilgili literatürde çok sayıda bilgi mevcuttur. Nakil böbreğe vezikoüreteral reflü de böbrek nakli sonrası önde gelen ürolojik komplikasyonlardan birisidir. Post-transplant reflü prevalansı literatürde merkeze göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Molenaar ve ark. yaptığı 1008 erişkin hastanın dahil olduğu çalışmada nakil sonrası 1. haftada VCUG ile hastaların %10,5'inde reflü saptanmıştır (53). Margreiter ve ark. 646 vaka içeren başka bir serisinde VUR prevalansını %41 olarak bildirmiştir. (54). Whang ve ark. 4000 vakalık serilerinde reflünün %4,25 ile en sık nakil sonrası komplikasyon olduğunu tespit etmiştir (9). Prevalansın değişken olmasının muhtemel sebebi hasta grubu heterojenitesi, cerrahi teknik, takip süresinin değişkenliği olabilir.

Reflünün kliniğe yansıması asemptomatikten renal skara ve greft kaybına kadar değişen spektrumda olabilmektedir. Bu nedenle hastanın kliniğine göre takipten cerrahi onarıma takip ve tedavi yöntemi de farklılık göstermektedir. VUR'un klinik yönetimi reflü derecesine, daha da önemlisi idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığına ve şiddetine bağlıdır. Semptomların şiddetine bağlı olarak tedavi yaklaşımı bekle-gör stratejisi veya antibiyotik uygulaması şeklinde olabilir. Cerrahi tedavide reflü hastalarında endoskopik enjeksiyon tedavisi ilk basamak tedavi yaklaşımıdır. Endoskopik enjeksiyondan fayda görmeyen, enjeksiyona uygunsuz olan hastalarda veya cerrahın ve hastanın tercihi ile anti reflü mekanizmayla üreteral re-do implantasyon uygulanabilir.

Çalışmamızda endoskopik enjeksiyon tedavisi uygulanan renal transplantasyon sonrası vezikoüreteral reflü saptanan hastalarda, tedavi başarısına etkili olabilecek faktörler irdelenmiştir. Tüm hastalar preoperatif antibiyotik tedavisi ve postoperatif antibiyotik profilaksisi almıştır. Enjeksiyon tedavisi sonrasında 6. ay takibinde semptomatik idrar yolu enfeksiyonu ve kreatinin progresyonunun olmaması klinik başarı olarak kabul edilmiştir. Takipte sadece

semptomu olan hastalara VCUG ile reflü araştırması yapılmıştır, postoperatif tüm hastalara rutin VCUG ile reflü kontrolü yapılmamıştır. Postoperatif 6. ay kontrolünde klinik veya radyolojik başarı oranı %41,4 olarak saptanmıştır. Posttransplant reflünün endoskopik düzeltilmesi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. 1993'te Cloix ve ark. reflü tedavisi için politetrafloroetilenin endoskopik enjeksiyonunu renal transplant hastalarında uygulamış ve %30 başarı saptamışlardır (55). 2003'te Mallett ve ark. aynı hacim oluşturuca ajanla %66 başarı ile daha umut verici sonuçlar bildirmişlerdir (56). Literatürde transplant reflüde Dx/HA kullanılarak yapılan endoskopik enjeksiyon tedavisinde başarı oranı %60 ila %85 aralığında bildirilmiştir (57-59) Kliniğimizde Yücel ve ark. tarafından 2010 yılında renal transplante çocuk hastalarda yapılan 26 vakalık çalışmada başarı oranı 53,8 saptanmıştır (60). Aynı klinikte Caylan ve ark. 2022 yılında erişkin hastalarda yaptığı 67 vakalık çalışmada başarı %61 olarak bildirilmiştir (61). Whang ve ark. ise Dx/HA ile tedavi edilen hiçbir hastada uzun dönem başarı sağlanamadığını ve nakil reflüsünde endoskopik enjeksiyon tedavisini artık uygulamadıklarını bildirmişlerdir (9). Literatürdeki bu veriler arasındaki uyumsuzluğun sebebi “başarı” tanımı olarak hangi kriterlerin dahil edildiği, hasta heterojenitesi, cerrahi teknik ve çalışmalardaki takip süresi farklılıkları olabilir.

Literatürde çoğu çalışmaya göre renal transplant hastalarında kadınlarda erkeklere göre allograft vezikoüreteral reflü daha sık görülmektedir (9, 15, 62). Bu farkın sebebi olarak kadınlarda mesane duvarının daha ince olması ve bu nedenle üreterovezikal anastomozda anti-reflü tünelin daha güçsüz olması öne sürülebilir. Buna karşılık Farr ve ark. cinsiyetin vezikoüreteral reflüdeki etkisini inceleyen çalışmasında gruplar arasında fark gözlenmemiştir (16). Çalışmamızda da buna paralel olarak cinsiyet ile endoskopik tedavi başarısı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Nakil sonrası vezikoüreteral reflünün hipertansiyon, tip 2 diyabet, alt üriner sistem anomalileri, aralıklı mesane kateterizasyonu gibi risk faktörleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Mesanenin durumu risk faktörleri arasında en belirleyicilerden birisidir. Nakil öncesinde uzun süre diyalize giren anürik hastalarda zamanla mesanede atrofi gelişerek kapasite ve kompliansta azalma, mesane duvar kalınlığında artma ve mesane içi basınçta yükselme görülebilir (17).

İnce mesane duvarı daha önce bahsedildiği gibi üreterovezikal anastomozun anti-reflüksif mekanizmasında kuvvet kaybına yol açabilir ve yüksek mesane içi basıncının da etkisiyle reflüye predispozan durum oluşturabilir. Nörojenik mesane, intravezikal obstrüksiyon, işeme disfonksiyonu gibi durumlara bağlı mesane duvar kalınlık artışı ile zamanla mesane disfonksiyonu gelişip mesane içi basıncında artış gözlenebilir. Mesane duvarı mukoza, detrusor kası ve serozadan oluşmaktadır; mesane duvar kalınlığı tüm bu tabakaların toplam kalınlığına karşılık gelmektedir. Literatürde eşik değer için farklı değerler bildirilse de dolu olmayan mesanede (toplam mesane kapasitesinin %10'undan daha az) 5 mm'den fazla duvar kalınlığı patolojik kabul edilebilir (63). Çalışmamızda mesane duvar kalınlığı için eşik değer değeri 5 mm alındığında duvar kalınlığı bu değerin üzerinde olan hastalarda reflü için enjeksiyon tedavisinin başarısının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Mesane duvar kalınlık artışı, işeme disfonksiyonu ve mesane içi basıncın indirekt göstergesi olabilir. Artan mesane içi basıncı da reflüye predispozan bir durum oluşturabilir. Uzun süredir diyalize giren ve anürik olan nakil hastalarında zamanla mesane disfonksiyonu gelişebileceği göz önüne alındığında normal popülasyona göre daha şüpheli yaklaşmak gerekmektedir; ultrasonografi gibi non-invaziv bir tetkikle mesane duvar kalınlığı ölçümü mesane disfonksiyonu için uyarıcı olabilir ve nakile bağlı komplikasyonların erken dönemde engellenmesini sağlayabilir.

Endoskopik reflü tedavisinde intraoperatif amaç orifisin ucunda koni şekilli tepe görünümü oluşturmaktır. Optimum tepe görünümünün oluşmaması ilk enjeksiyonun doğru noktadan olmamasına bağlı olabilir. 2004 yılında Kirsch ve ark. STING tekniğini modifiye ederek daha yüksek başarı oranları bildirmişlerdir (45). Transplante böbrekte reflü için enjeksiyon tekniklerini karşılaştıran bir çalışmada ise arada anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (60). Tatmin edici olmayan enjeksiyon sonrası diğer iğne girişleriyle denemeler çok lobüllü tepeler oluşturabilir, bu da istenen anti-reflüksif etkiyi sağlayamayabilir. Ayrıca birden fazla noktadan enjeksiyon, iğne giriş yerinden enjeksiyon materyalinin mesaneye kaçışına ve yeterli hacim oluşmamasına neden olabilir. İstenen tepe görünümünü elde etmek için birden çok noktadan enjeksiyon, daha fazla materyal kullanılmasına sebep olabilir. Çalışmamızda buna paralel olarak başarısız hastalarda ortalama enjekte

edilen materyal hacmi başarılılara göre daha fazla ($1,77 \pm 0,55$ - $1,64 \pm 0,56$) olmasına rağmen arada istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Çalışmamızda intraoperatif enjeksiyon öncesi sistoskopi ile bakıda nakil orifisin dilatasyonu veya enjeksiyon için açısı cerrah tarafından değerlendirilmiş ve enjeksiyona uygunluğu subjektif olarak belirtilmiştir. Buna göre enjeksiyona uygun olan vakalarda enjeksiyonun başarısı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Enjeksiyon ile intraoperatif tepe görünümünün tatmin edici düzeyde elde edildiği hastalarla diğerleri karşılaştırıldığında tepe görünümü izlenenlerde istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü düzeyde daha yüksek başarı saptanmıştır. Literatürde nativ üreter reflüsü olan çocuk popülasyonda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (47, 64). Buna göre endoskopik enjeksiyon tedavisinin başarısını öngörmede tatmin edici tepe görünümünün oluşması en önemli faktör olabilir.

Literatürde hasta yaşının artmasının nakil sonrası postoperatif komplikasyonlarla ve idrar yolu enfeksiyonları ile ilişkili olabileceği gösterilmişse de çalışmamızda bunun tersine hasta yaşı azaldıkça enjeksiyon tedavisinin başarısızlığının arttığı saptanmıştır (65). Aynı zamanda yaş ile reflü derecesi ve UDR arasında negatif korelasyon mevcuttur. Bunun bir sebebi olarak immatür mesanenin duvarının daha ince olması, bu nedenle anastomozda oluşturulan submukozal tünel desteğinin daha güçsüz olması gösterilebilir. Ayrıca genç yaştaki KBY hastalarının etiyolojisinde konjenital üriner sebeplerin ve alt üriner sistem disfonksiyonunun daha sık görülmesi, bunların da postoperatif reflüye zemin hazırlayan etkenler arasında bulunabilmesi de bu sonucu açıklayan bir etmen olabilir. Genç hastalarda yüksek dereceli reflünün daha sık görülmesi de enjeksiyon başarısızlığına zemin hazırlamış olabilir. Bunu destekleyen, kliniğimizde Uçar ve ark. tarafından pediatrik renal transplant hastalarda yapılan çalışmada %33 başarı oranı saptanmıştır (3). Yine pediatrik popülasyonda yapılan renal transplantasyon sonrası reflü için Dx/HA tedavisinin sonuçlarını inceleyen bir sistemik derlemede literatürden daha düşük başarı oranları bildirilmiştir (66).

Reflü derecesinin endoskopik tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Elder ve ark. nativ üreter reflülü çocuk hastalarda yaptığı meta-analizde reflü derecesi arttıkça tedavi başarısının düştüğünü bildirmişlerdir (67). Literatürün aksine biz çalışmamızda

reflü derecesi ile tedavi başarısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösteremedik. İstatistiksel anlamlı sonuca ulaşamamamızın nedeni reflü derecesine göre gruplandırmada gruplardaki hasta sayılarının homojen olmamasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda grade 5 reflüsü olan 19 hastadan sadece 3'ünün enjeksiyon tedavisi başarılı olmuştur; ancak bu sonucun istatistiksel anlamlı olduğunun gösterilebilmesi için daha yüksek katılımcılı ve grupların sayılarının homojen olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Doğan ve ark. nativ üreter reflüsü olan pediatrik popülasyonda yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımızla benzer şekilde reflü derecesi ile başarı arasında ilişki bulamamışlar ve bunu orifis konfigürasyonuna göre işlem kararı vermeleri ile ilişkilendirmişlerdir (68). Burada nakil orifisin konfigürasyonu, anastomozun anti-reflüksif gücü gibi diğer faktörler reflü derecesinden daha ön planda olabilir.

Belirgin pyelokalisiyel dilatasyonu olup minimal üreter dilatasyonu olan vakalarda reflü derecesinin belirlenmesi zor olabilmektedir. Reflü gelişimi için submukozal üreter tüneli, üreterovezikal bileşke ve trigon yapısının üst üriner sistemden daha önemli rol oynadığı bilinmektedir(27, 69). Mendez ve ark. reflünün endoskopik enjeksiyon ile tedavisinde distal üreter dilatasyonunun önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (70). Reflü derecesinin yorumlayan kişi bağımlı olması da objektif bir ölçüm metodu ihtiyacı doğurmuştur. Buna bir çözüm olarak üreteral çap oranı (*urethral diameter ratio- UDR*) ölçümü önerilmiştir (71). Bu oran yalancı pelvisteki en geniş üreter çapı, L1 vertebranın en altı ile L3 vertebranın en üstü arasındaki mesafeye bölünerek hesaplanmaktadır (28, 72). UDR'nin reflünün prognozunda ve endoskopik tedavi başarısını öngörmekte önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir(72-75). Literatürdeki çalışmaların çoğu nativ üreter reflüsü için pediatrik popülasyonda yapılmıştır. Çalışmamızda UDR ile reflü derecesi arasında korelasyon saptanmış olup reflünün endoskopik enjeksiyon tedavisinin başarısını öngörmekte reflü derecesine göre daha değerli ve anlamlı bir parametre olduğunu tespit ettik. UDR'nin yetişkin ve transplant böbrek reflüsünde reflü sonuçlarını objektif şekilde derecelendirmek, değerlendirmek ve öngörmek için reflü derecesinin yerine kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Literatür taramamıza göre bu çalışma transplante böbrek reflüsünde UDR'nin yerini ve önemini gösteren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda grupların

ortalama UDR değerleri literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeni hasta popülasyonunun erişkin hastaları da içermesi ve transplante böbreğin konumundan kaynaklı üreter çapının daha düşük hesaplanması olabilir. UDR'nin hasta bazında standardizasyonu için farklı hasta gruplarını içeren geniş popülasyonlu seriler ile nomogramların elde edilmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda UDR'nin reflü derecesine üstünlüğünü gösteren bir diğer veri de işlem öncesi ve sonrası hastaların grade ve UDR değerlerinin karşılaştırılmasından elde edilmiştir. Buna göre hastaların işlem öncesi ve sonrası reflü derecelerinde istatistiksel anlamlı fark elde edilmemiştir; ancak UDR değerlerinde işlem sonrasında anlamlı derecede azalma gösterilmiştir. Bu sonuç UDR'nin tedavinin takibinde de değerli bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada transplante böbrek reflüsünde endoskopik enjeksiyon tedavisinin başarısında etkili olabilecek faktörler ortaya konulmuştur. Avrupa roloji Derneği 2023 yılı renal transplantasyon kılavuzunda semptomatik reflüde endoskopik tedaviyi düşük öneri derecesinde ilk basamak yaklaşım olarak önermektedir (29). Günümüzde vezikoüreteral reflülü hastalardan hangilerine tedavi uygulanacağı, tedavi zamanlaması ve şekli hala tartışmalıdır ve net olarak ortaya konulamamıştır. Aynı konuda farklı sonuçlar içeren birçok çalışma mevcuttur. Bu durum literatürdeki çalışmaların genellikle pediatrik hasta popülasyonunda yapılması, hasta gruplarının homojen olmamasından kaynaklı olabilir. Çalışmamızda tedavi başarısına etki edebileceğini öngördüğümüz SDBY etiyolojik etkenleri için, hasta gruplarının sayısının az olması ve bazı grupları ana hastalık grubu olarak birleştirmenin de getireceği bias riskinden dolayı istatistiksel analiz uygulamadık. İleride daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarla SDBY etiyolojisindeki etkenin reflü ve başarısındaki rolü gösterilebilir. Endoskopik reflü tedavisinin öğrenme eğrisinin kısa olmasına rağmen cerrahi deneyimle başarının arttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (76, 77). Çalışmada iki farklı marka Dx/HA (Dexell®, Hyadex ®) solüsyonu kullanılmıştır. Aynı etken maddeyi içerseler de bu solüsyonların dekstranomer mikrokrelerinde boyutunda, polimer yapılarında, yardımcı etken maddelerde, fizyolojik yapılarında ve üretim tekniklerinde farklılıklar olabilmektedir. Yine de bir çalışmada iki farklı Dx/HA solüsyonu arasında başarı açısından fark gözlenmemiştir (78).

Çalışmamızda hangi hastada hangi solüsyonun kullanıldığının kayıtlarına ulaşamadığından değişkenlere eklenememiştir. Endoskopik tedavi sonrası her hastaya kontrol VCUG yapılmasının gerekli olmadığını düşünmekteyiz. Bundan dolayı kliniğimizde yalnızca işlem sonrasında semptomatik idrar yolu enfeksiyonu geçiren, idrar kültüründe üremeleri olan veya kreatin artışı görülen hastalarda kontrol reflü görüntülemesi yapılmaktadır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen her hastanın enjeksiyon sonrası VCUG görüntüsü mevcut değildir. Ancak hastanın asemptomatik de olsa reflüsü devam ediyor olabilir; asemptomatik reflü tedavi protokolünü değiştirmeyeceğinden ve takip gerektirdiğinden klinik başarı içerisinde değerlendirilmiştir. Son olarak bu çalışmadaki değişkenlerin daha geniş hasta grubuyla prospektif randomize olarak değerlendirilmesine, değişkenler için eşik değerler ve nomogramların elde edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Endoskopik enjeksiyon transplant böbrek reflüsünde ilk basamak tedavi yaklaşımı olmakla birlikte başarı oranları değişkenlik göstermektedir. Reflü, transplant hastalarına verilen medikasyonlar ile oluşan immünsüpresif durumun da etkisiyle ciddi enfeksiyonlara ve greft disfonksiyonundan kaybına kadar ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Endoskopik reflü tedavisinin başarı oranları yüz güldürücü olmaktan uzak olmasına rağmen işlemin minimal invaziv olması, uygulamasının kolaylığı ve komplikasyon oranlarının düşüklüğü nedeniyle ilk basamak yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Tedavi başarısını hasta bazında öngörebilmek doğru hastaya endoskopik tedavi yöntemi uygulanmasını, işlem sonrası takibinin hastaya göre değişen şekilde ve sıklıkta yapılmasını, definitif tedavi kararının daha erken uygulanarak zaman ve maliyet kaybının önlenmesini sağlayacaktır. Çalışmamızda hasta yaşı, preoperatif mesane duvar kalınlığı, enjeksiyon öncesi UDR, işlem sırasında orifisin enjeksiyona uygunluğu, enjeksiyon sonrası tepe görünümü elde edilmesinin başarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerden en belirgin olanları preoperatif UDR ve işlem sırasında cerrahın gözlemi yani enjeksiyona uygunluk ve tepe görünümü elde edilmesidir. Grade ile ilişki bulunamamış olması transplant reflüsünde UDR'nin önemini yansıtmaktadır.

7. ÖZET

RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ HASTALARINDA SUBÜRETERİK ENJEKSİYON TEDAVİSİNİN BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezlikli hastalar için sağkalımı ve yaşam kalitesini artıran altın standart tedavi yaklaşımıdır. Renal transplantasyon sonrası en sık görülen ürolojik komplikasyonlardan birisi olan vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere veya ileri vakalarda renal toplayıcı sisteme geri kaçıışı olarak tanımlanabilir. Renal transplant hastalarında reflünün tedavisi için uygulanan endoskopik subüreterik madde enjeksiyonu işlem kolaylığı, düşük komplikasyon oranları nedeniyle cerrahi tedavide ilk basamakta uygulanabilecek yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Literatürde endoskopik subüreterik enjeksiyon tedavisinin başarı oranları geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir. Bu, doğru hasta seçimine işaret etmektedir. Bu çalışmada işlem başarısına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi ve böylece preoperatif doğru hasta seçimi ile başarı oranlarının artırılması, gereksiz işlem, zaman ve maliyet kaybının önlenmesi, hasta için en uygun tedavi yaklaşımının uygulanmasının sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya nakil böbreğe reflüsü olan 116 hasta dahil edilmiştir. Hastalarda endoskopik enjeksiyonun tedavi sonrası 6. ayda klinik veya radyolojik başarısına yaş, cinsiyet, nakilden reflü tedavisine kadar geçen zaman, mesane duvar kalınlığı, reflü derecesi, UDR, nakil orifisin enjeksiyona uygunluğu, enjeksiyon sonrası tepe görünümünün izlenmesi, enjekte edilen ajan miktarı gibi faktörlerin etkisi incelenmiştir. 6. ayda enjeksiyon tedavisinin başarısı %41,4 olarak saptanmıştır. İstatistiksel analize göre hasta yaşı azaldıkça enjeksiyon başarısının düştüğü gözlemlendi ($p=0,025$). Mesane duvar kalınlığı artışı ile başarının düştüğü tespit edildi ($p=0,018$). Preoperatif reflü derecesi ile başarı arasında anlamlı ilişki görülmezken ($p=0,109$) UDR artışı ile başarıda anlamlı derecede azalma izlendi ($P<0,001$). Enjekte edilen hacim oluşturuca ajan ile başarı arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,222$) Nakil orifisin enjeksiyona uygunluğu ve enjeksiyon sonrası tepe görünümü ile başarı arasında güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).

UDR ile enjeksiyon tedavisi başarısı arasındaki güçlü ilişki, bu oranın mevcut reflü derecelendirme sistemine alternatif olmasını sağlayabilir. İntraoperatif cerrahi gözlem, tedavi başarısını öngörebilir. Bu sonuçlar kullanılarak ve gelecekte yapılacak geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla hastalara en uygun tedavi seçeneğinin sunulması sağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Renal transplantasyon, vezikoüreteral reflü, endoskopik subüreterik enjeksiyon tedavisi



7.1. ABSTRACT

EVALUATION OF FACTORS AFFECTING THE SUCCESS OF SUBURETERIC INJECTION TREATMENT IN PATIENTS WITH VESICoureTERAL REFLUX UNDERGOING RENAL TRANSPLANTATION

Kidney transplantation is the gold standard treatment that enhances survival and quality of life for patients with end-stage renal failure. Vesicoureteral reflux (VUR), one of the most common urological complications following renal transplantation, can be defined as the backflow of urine from the bladder to the ureter or, in advanced cases, to the renal collecting system. Endoscopic subureteric substance injection, which is used for the treatment of reflux in renal transplant patients, stands out as a primary approach in surgical treatment due to its procedural ease and low complication rates. In the literature, the success rates of endoscopic subureteric injection treatment vary widely. This point indicates the importance of accurate patient selection. This study aimed at evaluating the factors affecting the success of the procedure, thereby increasing success rates through proper preoperative patient selection, reducing unnecessary procedures, time and cost, and ensuring the implementation of the most suitable treatment approach for the patient.

A total of 116 patients with reflux into the transplanted kidney were included in the study. The impact of factors such as age, sex, time elapsed from transplantation to reflux treatment, bladder wall thickness, reflux grade, ureteral diameter ratio (UDR), suitability of transplant orifice for injection, monitoring of post-injection mound appearance, and the amount of injected agent on the clinical or radiological success of endoscopic injection at the 6-month post-treatment mark was examined. The success of injection treatment at the 6-month mark was determined to be 41.4%. According to the statistical analysis, it was observed that as patient age decreased, the success of the injection decreased ($p=0.025$). An increase in bladder wall thickness was found to be associated with a decrease in success ($p=0.018$). While no significant relationship was observed between preoperative reflux grade and success ($p=0.109$), a significant decrease in success was observed with an increase in UDR ($P<0.001$). No significant relationship was

observed between the injected volume of bulking agent and success ($p=0.222$). A strong significant relationship was found between the suitability of the transplant orifice for injection and post-injection mound appearance with success ($p<0.001$).

The strong relationship between UDR and the success of injection therapy could potentially make this ratio an alternative to the existing reflux grading system. Intraoperative surgical observation can also predict treatment success. By using these results and conducting future comprehensive prospective studies, it may be possible to offer patients the most suitable treatment option.

KEYWORDS: Renal transplantation, vesicoureteral reflux, endoscopic subureteric injection therapy

8. KAYNAKLAR

1. Deininger, S., et al., *Minimal-invasive management of urological complications after kidney transplantation*. Int Urol Nephrol, 2021. **53**(7): p. 1267-1277.
2. Partin, A.W., et al., *Campbell-Walsh-Wein urology*. Twelfth edition. ed. 2020, Philadelphia, PA: Elsevier. 3 volumes (xxx, 3706 pages).
3. Ucar, M., et al., *Treatment of Vesicoureteral Reflux Detected After Renal Transplant in Pediatric Patients: A Single-Center Experience*. Exp Clin Transplant, 2021. **19**(6): p. 545-552.
4. Cilesiz, N.C., et al., *Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux after kidney transplantation: outcomes and predictive factors of clinical and radiological success*. Int Urol Nephrol, 2022. **54**(5): p. 1023-1029.
5. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1725-30.
6. Leichtman, A.B., et al., *Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge*. Am J Transplant, 2008. **8**(4 Pt 2): p. 946-57.
7. Kadioğlu A, S.İ., Demirel HC, Şenel S, Sandıkçı F, *Güncel Üroloji*. 3 ed. 2022: Türk Üroloji Akademisi Yayınları.
8. Hodson, C.J. and D. Edwards, *Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex*. Clin Radiol, 1960. **11**: p. 219-31.
9. Whang, M., et al., *Urologic Complications in 4000 Kidney Transplants Performed at the Saint Barnabas Health Care System*. Transplant Proc, 2020. **52**(1): p. 186-190.
10. Nie, Z.L., et al., *[Urological complications in 1223 kidney transplants]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009. **89**(18): p. 1269-71.
11. Wein, A.J., et al., *Campbell-walsh-wein urology*. Twelfth edition review. ed. 2020, Philadelphia: Elsevier, Inc. pages cm.
12. Kamath, N.S., et al., *Acute graft pyelonephritis following renal transplantation*. Transpl Infect Dis, 2006. **8**(3): p. 140-7.

13. Mastro Simone, S., et al., *Clinical significance of vesicoureteral reflux after kidney transplantation*. Clin Nephrol, 1993. **40**(1): p. 38-45.
14. Dinckan, A., et al., *Surgical correction of vesico-ureteric reflux for recurrent febrile urinary tract infections after kidney transplantation*. BJU Int, 2013. **112**(4): p. E366-71.
15. Golebiewska, J., et al., *Acute graft pyelonephritis during the first year after renal transplantation*. Transplant Proc, 2014. **46**(8): p. 2743-7.
16. Farr, A., et al., *Gender has no influence on VUR rates after renal transplantation*. Transpl Int, 2014. **27**(11): p. 1152-8.
17. Chen, J.L., M.C. Lee, and H.C. Kuo, *Reduction of cystometric bladder capacity and bladder compliance with time in patients with end-stage renal disease*. J Formos Med Assoc, 2012. **111**(4): p. 209-13.
18. Gregoir, W. and G. Vanregemorter, *[Congenital Vesico-Ureteral Reflux]*. Urol Int, 1964. **18**: p. 122-36.
19. Politano, V.A. and W.F. Leadbetter, *An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux*. J Urol, 1958. **79**(6): p. 932-41.
20. Alberts, V.P., et al., *Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis*. Transpl Int, 2014. **27**(6): p. 593-605.
21. Masahiko, H., et al., *Comparative study of urosurgical complications in renal transplantation: intravesical versus extravesical ureterocystoneostomy*. Transplant Proc, 2000. **32**(7): p. 1844-6.
22. Ostrowski, M., et al., *Influence of ureterovesical anastomosis technique on the incidence of vesicoureteral reflux in renal transplant recipients*. Ann Transplant, 1999. **4**(1): p. 54-8.
23. Brescacin, A., et al., *Allograft Vesicoureteral Reflux after Kidney Transplantation*. Medicina (Kaunas), 2022. **58**(1).
24. Ohba, K., et al., *Clinicopathological study of vesicoureteral reflux (VUR)-associated pyelonephritis in renal transplantation*. Clin Transplant, 2004. **18 Suppl 11**: p. 34-8.

25. Hotta, K., et al., *Atrophic bladder in long-term dialysis patients increases the risk for urological complications after kidney transplantation*. Int J Urol, 2017. **24**(4): p. 314-319.
26. Lebowitz, R.L., et al., *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children*. Pediatr Radiol, 1985. **15**(2): p. 105-9.
27. Stephens, F.D. and D. Lenaghan, *The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux*. J Urol, 1962. **87**: p. 669-80.
28. Cooper, C.S., et al., *Distal ureteral diameter measurement objectively predicts vesicoureteral reflux outcome*. J Pediatr Urol, 2013. **9**(1): p. 99-103.
29. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6*.
30. Stenberg, A. and G. Lackgren, *A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results*. J Urol, 1995. **154**(2 Pt 2): p. 800-3.
31. Neuhaus, T.J., et al., *Pyelonephritis and vesicoureteral reflux after renal transplantation in young children*. J Urol, 1997. **157**(4): p. 1400-3.
32. Patil S, G.S., Sun H, Whang M, *Surgical Treatment of Vesicoureteral Reflux in Kidney Transplant Patients with Symptomatic Urinary Tract Infection: A Single Institution Review of 123 Patients*. Clin Surg., 2016. **1**: p. 1160.
33. O'Donnell, B. and P. Puri, *Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **289**(6436): p. 7-9.
34. Aaronson, I.A., et al., *Endoscopic treatment of reflux: migration of Teflon to the lungs and brain*. Eur Urol, 1993. **23**(3): p. 394-9.
35. Leonard, M.P., *Endoscopic injection therapy for treatment of vesicoureteric reflux: A 20-year perspective*. Paediatr Child Health, 2002. **7**(8): p. 545-50.
36. Chertin, B., et al., *Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup*. J Urol, 2002. **167**(3): p. 1443-5; discussion 1445-6.
37. Herz, D., et al., *Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a North American clinical report*. J Urol, 2001. **166**(5): p. 1880-6.

38. Smith, D.P., W.E. Kaplan, and R. Oyasu, *Evaluation of polydimethylsiloxane as an alternative in the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux*. J Urol, 1994. **152**(4): p. 1221-4.
39. Dodat, H., et al., *[Vesicoureteric reflux in children: long-term results of endoscopic treatment by Macroplastique injection]*. Prog Urol, 2004. **14**(3): p. 380-4.
40. Routh, J.C., B.A. Inman, and Y. Reinberg, *Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. 1010-9.
41. Lackgren, G., et al., *Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux*. J Urol, 2001. **166**(5): p. 1887-92.
42. Kocherov, S., et al., *Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantris)*. Urology, 2014. **84**(3): p. 689-93.
43. Karakus, S.C., et al., *The comparison of dextranomer/hyaluronic acid and polyacrylate-polyalcohol copolymers in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux*. J Pediatr Surg, 2016. **51**(9): p. 1496-500.
44. Kajbafzadeh, A.M., et al., *Comparison of histopathological characteristics of polyacrylate polyalcohol copolymer with dextranomer/hyaluronic acid after injection beneath the bladder mucosa layer: a rabbit model*. Int Urol Nephrol, 2017. **49**(5): p. 747-752.
45. Kirsch, A.J., et al., *The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2413-6.
46. Kalisvaart, J.F., et al., *Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after Double HIT endoscopic treatment for primary vesicoureteral reflux*. J Pediatr Urol, 2012. **8**(4): p. 359-65.
47. Lavelle, M.T., M.J. Conlin, and S.J. Skoog, *Subureteral injection of Deflux for correction of reflux: analysis of factors predicting success*. Urology, 2005. **65**(3): p. 564-7.

48. Song, J.C., et al., *Endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection and prevention of recurrent acute graft pyelonephritis*. Nephron Clin Pract, 2011. **117**(4): p. c385-9.
49. Choi, Y.S., et al., *Ureteral Complications in Kidney Transplantation: Analysis and Management of 853 Consecutive Laparoscopic Living-Donor Nephrectomies in a Single Center*. Transplant Proc, 2016. **48**(8): p. 2684-2688.
50. Stenberg, A., T.W. Hensle, and G. Lackgren, *Vesicoureteral reflux: a new treatment algorithm*. Curr Urol Rep, 2002. **3**(2): p. 107-14.
51. Kim, S.W., Y.S. Lee, and S.W. Han, *Endoscopic injection therapy*. Investig Clin Urol, 2017. **58**(Suppl 1): p. S38-S45.
52. Lee, E.K., et al., *Long-term followup of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup*. J Urol, 2009. **181**(4): p. 1869-74; discussion 1874-5.
53. Molenaar, N.M., et al., *Vesicoureteral Reflux in Kidney Transplantation*. Prog Transplant, 2017. **27**(2): p. 196-199.
54. Margreiter, M., et al., *Value of routine voiding cystourethrography after renal transplantation*. Am J Transplant, 2013. **13**(1): p. 130-5.
55. Cloix, P., et al., *Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in transplanted kidneys*. Br J Urol, 1993. **72**(1): p. 20-2.
56. Mallet, R., et al., *[Symptomatic vesicoureteral reflux in kidney transplantation: results of endoscopic injections of teflon and predictive factors for success]*. Prog Urol, 2003. **13**(4): p. 598-601.
57. Wang, H.H., et al., *Endoscopic Treatment for Post-Transplant Vesicoureteral Reflux*. Transplant Proc, 2019. **51**(5): p. 1420-1423.
58. Romero, N.P., et al., *Deflux injections for vesicoureteral reflux in transplanted kidneys*. Transplant Proc, 2010. **42**(8): p. 2892-5.
59. Gomez Lujan, M., et al., *Endoscopic Treatment for Vesicoureteral Reflux in Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant: Experience of One Center*. Transplant Proc, 2018. **50**(2): p. 513-515.

60. Yucel, S., et al., *Endoscopic vesicoureteral reflux correction in transplanted kidneys: does injection technique matter?* J Endourol, 2010. **24**(10): p. 1661-4.
61. Caylan, A.E., et al., *Does STING failure affect short-term graft functions in renal transplant patients: a single-center study.* World J Urol, 2023. **41**(1): p. 263-268.
62. Sui, W., et al., *Timing and Predictors of Early Urologic and Infectious Complications After Renal Transplant: An Analysis of a New York Statewide Database.* Exp Clin Transplant, 2018. **16**(6): p. 665-670.
63. Bright, E., et al., *Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness--useful noninvasive methods for assessing the lower urinary tract?* J Urol, 2010. **184**(5): p. 1847-54.
64. Yucel, S., A. Gupta, and W. Snodgrass, *Multivariate analysis of factors predicting success with dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux.* J Urol, 2007. **177**(4): p. 1505-9.
65. Balaban, M., et al., *Endoscopic treatment of symptomatic VUR disease after the renal transplantation: analysis of 49 cases.* Clin Exp Nephrol, 2020. **24**(5): p. 483-488.
66. Rebullar, K., et al., *A systematic review of outcomes of Deflux(R) treatment for vesicoureteral reflux following pediatric renal transplantation.* J Pediatr Urol, 2021. **17**(4): p. 589 e1-589 e6.
67. Elder, J.S., et al., *Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection.* J Urol, 2006. **175**(2): p. 716-22.
68. Dogan, H.S., et al., *Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter?* J Pediatr Urol, 2015. **11**(2): p. 90 e1-5.
69. Viana, R., et al., *The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism.* Development, 2007. **134**(20): p. 3763-9.

70. Mendez, R., et al., *Predictive value of clinical factors for successful endoscopic correction of primary vesicoureteral reflux grades III-IV*. J Pediatr Urol, 2006. **2**(6): p. 545-50.
71. Kang, K.M., et al., *The value of estimation of distal ureteral dilatation in primary vesicoureteral reflux*. Korean J Urol, 2010. **51**(5): p. 354-7.
72. Cooper, C.S., et al., *Utility of the distal ureteral diameter on VCUG for grading VUR*. J Pediatr Urol, 2015. **11**(4): p. 183 e1-6.
73. Carlucci, M., et al., *Does the distal ureteral diameter ratio (UDR) matter in the surgical management of vesicoureteral reflux in children?* Pediatr Surg Int, 2023. **39**(1): p. 249.
74. Arlen, A.M., et al., *Distal Ureteral Diameter Ratio is Predictive of Breakthrough Febrile Urinary Tract Infection*. J Urol, 2017. **198**(6): p. 1418-1423.
75. Baydilli, N., et al., *Additional VCUG-related parameters for predicting the success of endoscopic injection in children with primary vesicoureteral reflux*. J Pediatr Urol, 2021. **17**(1): p. 68 e1-68 e8.
76. Dave, S., et al., *Learning from the learning curve: factors associated with successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux using dextranomer/hyaluronic acid copolymer*. J Urol, 2008. **180**(4 Suppl): p. 1594-9; discussion 1599-600.
77. Dalkilic, A., et al., *The learning curve of sting method for endoscopic injection treatment of vesicoureteral reflux*. Int Braz J Urol, 2018. **44**(6): p. 1200-1206.
78. Aydogdu, O., et al., *Does the diameter of dextranomer microspheres affect the success in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux?* Urology, 2012. **80**(3): p. 703-6.