

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TEDAVİSİ'NE GÜNCEL YAKLAŞIM
CURRENT APPROACH AT THE TREATMENT OF VESICoureTERAL REFLUX**Çocuklarda Vezikoüretal Reflü Tedavisinde Endoskopik Enjeksiyon Teknikleri**

Endoscopic Injection Techniques for the Treatment of Vesicoureteral Reflux in Children

Mehmet Mesut Pişkin, Recai Gürbüz

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Özet | Abstract

Çocukluk çağının sık görülen üriner sistem anomalilerinden biri olan vezikoüretal reflü tedavisi zaman içinde gelişim göstermiştir. Otuz yıl öncesinde vesicoureteral reflü tedavisinde girişim gereken olgularda açık cerrahi tek seçenektir. Teflon enjeksiyonun vezikoüretal reflü tedavisinde kullanılması minimal invazif girişimlerin popülaritesinde artış sağlamıştır. Bu süreçte tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla ilaç endüstrisi tarafından endoskopik cerrahi de yeni enjeksiyon materyallerinin geliştirilmesi için pek çok çalışma yapılmıştır bununla beraber daha etkin enjeksiyon geliştirmek için ilk tariflenen enjeksiyon yöntemi olan STING üzerinde bir takım modifikasyonlar yapılmıştır. Bu çalışmada vezikoüretal reflü tedavisinde kullanılan endoskopik enjeksiyonların gelişimi özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, endoskopik tedavi, vezikoüretal reflü

Vesicoureteral reflux is one of the most common urological abnormalities of childhood, during which its treatment developed gradually. Thirty years ago, open surgery was the only interventional choice of treatment of vesicoureteral reflux. Use of Teflon injection in the treatment of vesicoureteral reflux increased the popularity of the minimal invasive treatment approaches of reflux. During this time, there have been many researches performed by the drug industry to develop new injection materials to obtain better injection materials and also attempts to obtain more effective injection techniques carried out by the urologists, and some modifications have been made to the original STING technique. In this study we try to overview the progress of the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux.

Key words: Children, endoscopic treatment, vesicoureteral reflux**Giriş**

Vezikoüretal reflü (VUR) çocukluk çağında en sık görülen üriner sistem anomalilerinin başında gelir. Pediatrik popülasyonda prevalansı %0.4-%1.8 olduğu düşünülmektedir.(1) VUR benign karakterli bir durum olmakla beraber tanısı konulup tedavi edilmediği takdirde pyelonefrit, renal hasar, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ağır morbiditeye de sebep olabilecek bir patolojidir.(2-4) Bu geniş morbidite spektrumu reflüye eşlik eden üriner sistem enfeksiyonların varlığı, tanı anındaki hasta yaşı, hastanın cinsiyeti, vezikoüretal reflünün derecesi, beraberinde işeme disfonksiyonu bulunması gibi pek çok değişik faktörden etkilenmektedir.(5, 6) VUR tanısı sonrasında başlanılan medikal tedavi ile yakın gözlem altında takip süreci içerisinde ile reflü olgularının önemli bir kısmı spotan olarak düzelse de, cerrahi tedavi bir kısım hasta grubu için gerekli olan tedavi seçeneğidir.

Vezikoüretal reflünün açık cerrahi tedavisinde ekstretezikal ve intratezikal pek çok teknik tanımlanmıştır. Bu tekniklerin temel prensipleri şu şekilde sıralanabilir: a) Yeterli üreteral mobilizasyon, b) Çok dikkatli yapılacak üreteral

diseksiyon c) Valf mekanizması oluşturmaya yetecek uzunlukta bir subüreteral tünel oluşturulması.(7) Uzun yıllar boyu uygulanan açık cerrahi girişimlerin başarı oranları son derece yüksek öte yandan komplikasyon oranları düşük olmasına karşın; açık cerrahi girişimlere bağlı morbiditeyi azaltmak amacı ile minimal invazif girişimlere yönelim artmıştır. Günümüz AUA ve EAU kılavuzlarında özellikle düşük dereceli reflülerin tedavisinde endoskopik tedavinin açık cerrahiye bir alternatif olabileceği belirtilmiştir.

Endoskopik Tedavi

Vezikoüretal reflünü endoskopik tedavisi ilk olarak 1981'de Teflon kullanımı ile başlamıştır.(8) Endoskopik yaklaşımların yaygınlaşması ve dekstranomer hyalüronik asitin FDA onayı alması ile birlikte günümüzde, VUR tedavisinde endoskopik tedavinin bir seçenek olduğu pediatrik üroloji kılavuzlarında belirtilmektedir. Günümüzde endoskopik tedavi sadece primer reflü tedavisinde değil aynı zamanda çift toplayıcı sistemlerdeki reflülerde, nörojen mesane ile birlikte görülen reflülerde ya da başarısız neostostomi sonrasındaki reflü tedavisi gibi kompleks olgularda da kullanılabilir.(9)

Enjeksiyonda Kullanılan Materyaller

İdeal ajan biyouyumlu, teratojenik olmamalı, maligniteye sebep vermemeli, alerjenik olmamalı, uzak organlara mirasyon yapmamalı, uygulandığı alanda minimal reaksiyon gösterip enjeksiyon alanında sabit kalabilmeli ve aynı zamanda ucuz olmalıdır. 30 yıla aşkın bir süredir VUR tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmasına rağmen ideal enjeksiyon materyali halen bulunmamıştır.

Polytetrafluoroethylene (Teflon): Teflon tıpta en çok kullanılan biomateryallerden birisi olup tıpta kullanım alanları arasında vasküler graftler, organ yamaları ve kalp kapakları vardır.(10) Teflon aynı zamanda 30 yıl önce veziköüretel reflü tedavisinde ilk kullanılan enjeksiyon materyali olarak karşımıza çıkmaktadır.(8) Uzun yıllardır piyasada bulunması ve etkinliği sebebi ile Avrupa'da en yoğun kullanılmış olan enjeksiyon materyalidir. Teflon ile yapılmış en uzun dönemli çalışmada 258 çocuk ve 393 reflü üreter değerlendirilmiştir. (11) Bu çalışmada tedavi edilen bu reflü olgularının %96'sı grade 3-5 reflü olduğu vurgulanmaktadır. Bu olguların %90'a yakın kısmında 10 yıllık zaman diliminde VCUG ile değerlendirme yapılmış ve %95 oranında reflünün görülmediği bildirilmiştir. Reflünün düzelmesindeki başarısı yüksek olmasına karşın teflon parçacıklarının hayati organlara migrasyon riski ile ilgili endişeler, alternatif enjeksiyon ajanlarının kullanımına ilişkin araştırmaların devamına neden olmuştur.(12)

Kollajen: Tıbbi endüstride yine sık kullanılan bir ajanlardan biri olan kollajen, kalp kapaklarında ve hemostatik ajan olarak kullanıldığı alanlardan bilindiği üzere, minimal doku reaksiyonu yaratması ile VUR'un endoskopik tedavisinde teflonu ilk alternatif olmuştur.(13-15) Erken dönem sonuçları son derece umut verici olsa da; uzun dönem etkinliği süreye bağlı olarak düşmektedir. Reaunane çalışmasında düşük dereceli olgularda erken dönem tedavi sonuçlarını %93 olarak rapor edilirken; 4 yıla uzanan takiplerde bu oran %80'lere düşmektedir. Ayrıca yüksek derece reflülerdeki başarısı ise aynı oranda yüksek değildir.(13) Post-operatif ilk ay reflü düzelleme oranları %44 iken; 4 yıllık takip sürecinde bu oranlar %20'lere kadar gerilemektedir. Bu çalışmalarını takip eden çalışmalarda da; benzer düşük tedavi oranlarından bahsedilmektedir.(14)

Polydimethylsiloxane (Macroplastique): Polydimethylsiloxane silikon yapıda, katı yapıda kütle bir yapıcı ajandır. Parçacık büyüklüğü 80 µm olduğundan dokulara migrasyon potansiyeli mevcuttur.(10) Erken dönem sonuçları diğer ajanlar gibidir. Uzun dönem sonuçları %77-84 oranındadır. Bu çalışmalarda uzun dönem takiplerinde değerlendirme eksikleri bulunmaktadır.(16-18) Obstrüktif üropati yaptığını bildiren yayınlar mevcuttur.(19) Ayrıca enjeksiyonu zor olup; enjeksiyon için özel tabancaya ihtiyaç vardır.

Otolog kondrositler: Otolog kondrosit kullanımı VUR'un endoskopik tedavisinde hayvan çalışmaları ilerken dönem sonuçları ile umut verse de; işlem için çift anestezi gerekliliği ve 1 yıllık relaps oranlarının yüksekliği bu ajanın aktif kullanımını önlemiştir.(20)

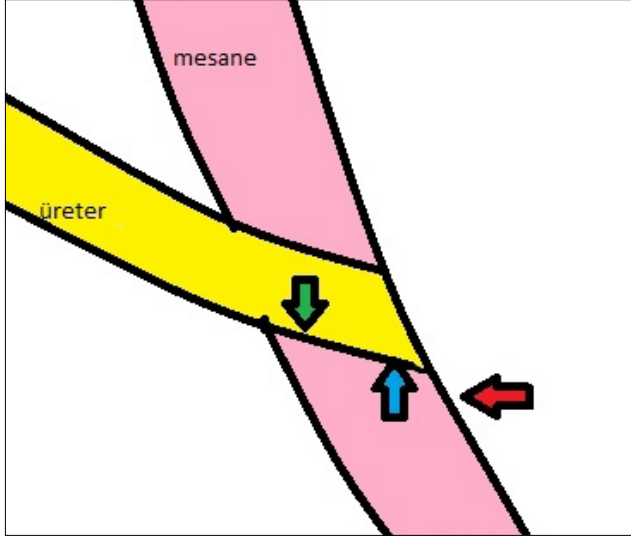
Kalsiyum hidroksiapatit (Coaptite): Yirmibeş yılı aşkın bir süredir ortopedi ve dişle ilgili alanlarda kullanılan bir ajandır. Sonrasında ürolojik cerrahide ilk olarak kadın stres inkontinans tedavisinde kütle yapıcı ajan olarak kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Boyutları 75-125 µm ve radyoopak yapıya sahiptir.(10) Veziköüretel reflü tedavisi alanında yapılan çalışmalar düşük hasta sayısı ve kısa dönem sonuçlarını ortaya koymaktadır. Bu çalışmalara göre erken dönem başarı oranları %70'lerde olup 2 yıllık takiplerde başarı oranları %30-40 düzeyinde bulunmuştur.(21) Ancak enjeksiyona bağlı üreteral obstrüksiyon yaptığı bildirilmiştir.(22)

Poliakriyalat poliialkol (Vantris): Biyolojik olarak yıkılmayan sentetik yapıda fibrotik bir kapsül oluşturup etki gösterir. Poliakriyalat poliialkol, akrilikler sınıfındadır. Polyakriyalat %40'lık gliserol içinde kopolimer oluşturur. Gliserol böbrekler tarafından metabolize olmadan atılır. Ortalama partikül büyüklüğü 320 µm olup, enjeksiyon için 23-gauge'luk bir mm iğne gereklidir.(10, 23) Mutajenik yada sitotoksik etkisi hayvan deneylerinde gösterilmemiştir. Ancak kullanımı ile ilgili yeterli klinik çalışma sınırlıdır.(23, 24) 2005-2006 yılları arasında Güney Amerika'da yapılan 86 olgunun katıldığı çok merkezli bir çalışma mevcuttur.(24) Bu çalışmada %80'i grade 2-3 olan 88 reflü üreter değerlendirilmiştir. Olgular 16-24 ay takip edilmiş olup reflünün %88 oranında kaybolduğu gösterilmiştir.

Dekstranomer hyalüronik asit kopolimeri (Deflux): Dekstranomer hyalüronik asit dekstran ve hyaluronik asit bağlanması ile oluşan gel kıvamı bir kitle yapıcı ajandır. Ortalama partikül boyutu 130 µm'dir. Kaygan yapıda olan bu ajanın enjeksiyonu son derece kolaydır. Emboli riski yoktur. Enjeksiyondan 2 hafta sonra hyaluronik asit enjeksiyon sahasından emilip geride dekstranomer mikropartikülleri kalır.(10) FDA onayı alması sonrasında teflondan sonra en çok çalışma yapılan ajandır. Deflux ile yapılan farklı çalışmalarda uzun dönem başarı sonuçları %90'a varmaktadır.(25) Diğer maddelerde olduğu gibi, etkilik ile reflü derecesi arasında korelasyon mevcuttur.

Enjeksiyon uygulama tekniği: İlk subüreterik enjeksiyon Teflon materyali ile uygulandığından teknik tariflenirken Subüreterik Teflon İnjesiyonu (STING) olarak adlandırmıştır. Teknik hemen her materyal için benzerdir. Uygulama noktaları ile başarıyı artırma amaçlı birtakım modifikasyonlar ile yeni uygulama yöntemleri daha sonraları tariflenmiştir. Aşağıda bu teknikleri özetleyeceğiz:

STING: Enjeksiyon için 3-4 Fr'lik bir Puri iğnesi kullanılır. İğne 8 Fr ya da 9.5 Fr sistoskop içinden geçip direk görüş altında uygulanır. Pediatrik olgularda kullanılan tüm sistoskoplar ile uygulama gerçekleştirilebilir. İğne reflü üreter orifisinin 2-3 mm aşağısında, saat altı hizasında mukozaya girilir (Şekil 1, 2). Lamina propria içinde 4-5 mm ilerletildikten sonra submukozal alana enjeksiyon yavaşça yapılır. Enjeksiyon üreter orifisinde "volkan konisi" görünümü oluşuncaya kadar devam edilir (Şekil 3). Volkan konisi görünümü başarılı enjeksiyon tekniğinin işaretidir. Enjeksiyon son-



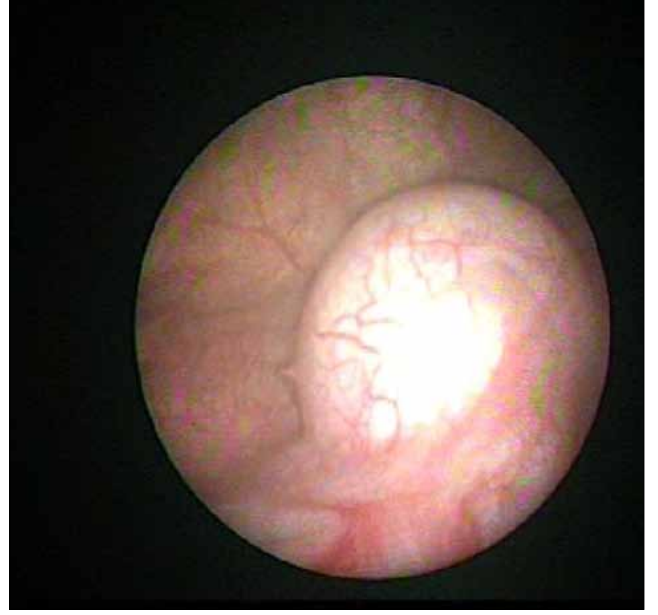
Şekil 1. Değişik uygulamalardaki enjeksiyon noktaları üreter ve mesane ilişkisi gösterilmektedir. Yeşil ok Double HIT, mavi ok HIT, Kırmızı ise STING için olan enjeksiyon alanını göstermektedir.



Şekil 2. Klasik STING yönteminde saat 6 hizasından iğnenin girişi izlenmektedir.

rasında iğne çıkartılmadan önce 30-60 saniye kadar beklenir. Doğru noktaya enjeksiyon ile az miktarda materyal kullanarak başarılı sonuç elde edilebilir. Mukozanın delinmesi, iğnenin detrusöre, mesane dışına yada üreter içinden çıkacak şekilde manüplasyonu, yetersiz ve etkisiz enjeksiyona ya da çok miktarda enjeksiyon materyalinin kullanılmasına neden olur.

HIT: Hidrodistansiyon enjeksiyon tekniğinde (HIT) mesanenin 3/4 oranında dolu olması önerilir. Bu üreter orifisinin görüntülenmesini kolaylaştırır, distorsiyon oluşmasını önler-



Şekil 3. Volkan konisi görünümü.



Şekil 4. Hidrodistansiyon HIT ile üreter orifisinin dilatasyonu sağlanmaktadır.

ken, aşırı distansiyonu önleyip üreterin submukozal kısmında gerilimi azaltır. İrigasyon sıvısı akımı basınçlı bir şekilde sağlanır. Böylece üreter içinde enjeksiyon yapılacak kısım görülebilir (Şekil 4). Bu işlem sırasında basınçlı irigasyona bağlı böbreğe bakteri yayılımı olabileceğinden intravenöz antibiyotik verilmesi gereklidir. Saat altı hizasında distal üreter submukozasında 4 mm'lik alana enjeksiyon yapılır. İğnenin ucunun hafifçe kaldırılması doğru lokalizasyonda olduğumuzun kontrolünde diğer enjeksiyon yöntemlerinde olduğu gibi faydalıdır. Enjeksiyon etkili bir şekilde uygulandı

ise; üreter orifisi "ince bir kesi" şeklinde görülmelidir.(26) Kirsch serisinde, modifiye HIT yöntem uyguladıkları olgular da genel başarı oranını %92 olarak bildirirken; klasik yöntemin uygulandığı olgulardaki başarıyı %76 olarak rapor etmektedir.

Double HIT: Enjeksiyon öncesinde mesane boşaltılır. Üreter orifisleri hirodistansiyona tabi tutulur. Hidrodistansiyon sonrasında ilk enjeksiyon saat 6 pozisyonunda üreter içinde tünelin orta kısmına yapılır. Böylece tünelin proksimal kısmı kapatılmış olur. İkinci enjeksiyon ise tünelin distaline orifis hizasına yapılır böylece orifis kapatılmış olur (Şekil 1). Etkili bir Double HIT tekniği sonrası "sıradağ" görüntüsü orifiste izlenir. Enjeksiyonun yeterli koaptasyon oluşturmadığı düşünülen durumlarda ise klasik STING bir üçüncü enjeksiyon olarak yapılır. Bu sayede koaptasyon yapılan üreterin boyutu artmaktadır.(27) Bu teknikle diğer tekniklere oranla daha fazla enjeksiyon materyali kullanılmaktadır ancak reflü düzelme oranı ilk enjeksiyon sonrasında %93'lere ulaşmaktadır.(28)

Endoskopik tedavi başarısını etkileyen faktörler arasında öğrenme eğrisi önemli yer tutmaktadır. Yu ve Roth ilk 50 enjeksiyon sonrası %85 başarıya ulaştıklarını sonrasında ise bir değişim olmadığını belirtmişlerdir.(29) Enjeksiyon başarı etkinliğinde enjeksiyon sırasında verilen basıncın ayarlanması önemlidir; enjeksiyon her zaman operatör tarafından uygulanmalıdır. Ayrıca işeme disfonksiyonu VUR'un endoskopik tedavisi üzerindeki başarısını etkilemektedir. Bu sebeple işeme disfonksiyonu olan çocuklarda 6 ay süre ile endoskopik girişim öncesi işeme disfonksiyonu antitkolinerjik medikal tedavi ve üroterapi ile tedavi edilmelidir.(25)

Sonuç olarak teknolojik ilerlemelere paralel geliştirilecek olan yeni ve ideale daha yakın enjeksiyon materyalleri ile birlikte; vezikoüreteral reflü patogenezi ve doğal seyri hakkında bilgilerimizin artması VUR tedavisinde enjeksiyon seçeneğinin daha etkili kullanımını sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30:587-93. [\[CrossRef\]](#)
- Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004;364:1720-2. [\[CrossRef\]](#)
- Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1122-6. [\[CrossRef\]](#)
- Sillén U, Hansson E, Hermansson G, Hjälms K, Jacobsson B, Jodal U. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol* 1996;78:596-601.
- Bradley CS, Smith KE, Kreder KJ. Urodynamic evaluation of the bladder and pelvic floor. *Clin North Am* 2008;37:539-52. [\[CrossRef\]](#)
- Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002;168:1695-8. [\[CrossRef\]](#)
- Traxel EJ, Minevich EA, Noh PH. A review: the application of minimally invasive surgery to pediatric urology: lower urinary tract reconstructive procedures. *Urology* 2010;76:115-20.
- Matouschek E. Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection. *Urologe A* 1981;20:263-4. [\[CrossRef\]](#)
- Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Hensle TW, Koyle MA, Furness P, Scherz HC. Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004;172:1614-6. [\[CrossRef\]](#)
- Tsai CC, Lin V, Tang L. Injectable biomaterials for incontinence and vesico-ureteral reflux: current status and future promise. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006;77:171-8. [\[CrossRef\]](#)
- Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. An eleven to seventeen years follow up. *J Urol* 2002;167:1443e7. [\[CrossRef\]](#)
- Malizia AA, Jr Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC, et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon). *JAMA* 1984;251:3277-81. [\[CrossRef\]](#)
- Reunane M. Correction of vesicoureteral reflux in children by endoscopic collagen injection: a prospective study. *J Urol* 1995;154:2156-8. [\[CrossRef\]](#)
- Haferkamp A, Contractor H, Mo'hring K, Staehler G, Do'ssam J. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. *Urology* 2000;55:759-63. [\[CrossRef\]](#)
- Oberson C, Boubaker A, Ramseyer P, Meyrat BJ, Frey P. Endoscopic and surgical treatment of vesico-ureteral reflux in children. Comparative long-term follow-up. *Swiss Med Wkly* 2007;137:471-5.
- Van Capelle JW, de Haan T, El Sayed W, Azmy A. The long-term outcome of the endoscopic subureteric implantation of polydimethylsiloxane for treating vesico-ureteric reflux in children: a retrospective analysis of the first 195 consecutive patients in two European centres. *BJU Int* 2004;94:1348-51. [\[CrossRef\]](#)
- Dodat H, Aubert D, Chavier Y, Geiss S, Guys JM, Lacombe A, et al. Vesicoureteric reflux in children: long-term results of endoscopic treatment by Macroplastique injection. *Prog Urol* 2004;14:380-4.
- Bartoli F, Niglio F, Gentile O, Penza R, Aceto G, Leggio S. Endoscopic treatment with polydimethylsiloxane in children with dilating vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2006;97:805-8. [\[CrossRef\]](#)
- Kempf C, Winkelmann B, Roigas J, Querfeld U, Müller D. Severe complications after endoscopic injection of polydimethylsiloxane for the treatment of vesicoureteral reflux in early childhood. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44:347-53. [\[CrossRef\]](#)
- Caldamone AA, Diamond DA. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 2001;165:2224-7. [\[CrossRef\]](#)
- Mevorach RA, Hulbert WC, Rabinowitz R, Kennedy WA, Kogan BA, Kryger JV, et al. Results of a 2-year multicenter trial of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with synthetic calcium hydroxyapatite. *J Urol* 2006;175:288-91. [\[CrossRef\]](#)
- Zaccara A, Castagnetti M, Beniamin F, Rigamonti W. Late onset ureteric obstruction after endoscopic subureteric injection of calcium hydroxyapatite for primary vesicoureteric reflux. *Urology.* 2007;70:811-3. [\[CrossRef\]](#)
- Ormaechea M, Paladini M, Sambuelli R, Lopez S, Rossetti V, deBadiola F, et al. VANTRIS, a biocompatible, synthetic, non-biodegradable, bulking substance, easy to inject. Evaluation of local tissular reaction, localized migration and longdistance migration. *Arch Esp Urol* 2008;61:263-8. [\[CrossRef\]](#)

24. de Badiola F, Ruiz E, Ormaechea M, Denes E, Pioner G, Griguol O. Multicentric preliminary report for endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux using polyacrylatepolyalcohol copolymer particles in glycerol and water (Vantris). *J Pediatr Urol* 2008;1:20.
25. Capozza N, Lais A, Nappo S, Caione P. The role of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a 17-year experience. *J Urol* 2004;172:1626-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 200;171:2413-6.
27. Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double hit method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp Urol*. 2008;61:882-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Kalisvaart JF, Scherz HC, Cuda S, Kaye JD, Kirsch AJ. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after Double HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr Urol*. 2011 Aug 3 (epub) [\[CrossRef\]](#)
29. Yu RN, Roth DR. Treatment of vesicoureteral reflux using endoscopic injection of nonanimal stabilized hyaluronic acid/dextranomer gel: initial experience in pediatric patients by a single surgeon. *Pediatrics* 2006;118:698-703. [\[CrossRef\]](#)