



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEKNESYUM -99m MERKAPTOASETİLTRİGLİSİN İLE
YAPILAN DİNAMİK BÖBREK SİNTİGRAFİSİNİN VE
İNDİREKT RADYONÜKLİD SİSTOGRAFİNİN
VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TESPİTİNDE VE
PARANKİM FONKSİYONU DEĞERLENDİRMESİNDEKİ
YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep ERDOĞAN

KAYSERİ – 2010



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEKNESYUM -99m MERKAPTOASETİLTRİGLİSİN İLE
YAPILAN DİNAMİK BÖBREK SİNTİGRAFİSİNİN VE
İNDİREKT RADYONÜKLİD SİSTOGRAFİNİN
VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TESPİTİNDE VE
PARANKİM FONKSİYONU DEĞERLENDİRMESİNDEKİ
YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep ERDOĞAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa KULA

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince olduğu gibi tezimin her aşamasında da değerli görüş ve katkılarını esirgemeyen, tezimin neticelenmesi için sınırsız destek veren değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Kula'ya,

Asistanlığını yaptığım süre içerisinde üzerimizden ilgisini ve emeğini eksik etmeyen, mesleki, bilimsel ve insani olarak sayılamayacak katkılarını yoğun olarak hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ahmet TUTUŞ'a, tezimin planlanması ve çalışmaların yapılmasındaki destek, teşvik ve gayretlerinden dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Hakan Poyrazoğlu'na ve Uzm. Dr. Ümmühan Abdülrezzak'a,

Bölümde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan, hemşire, teknisyen ve diğer tüm arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili aileme,

Ve her şey için (tezin tüm stresini benimle birlikte yaşayan) sevgili eşime, yavrum Eylül'e

Teşekkürü keyifli bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
VÜR insidansı	4
İrk ve cinsiyet.....	4
Ailesel dağılım ve cinsiyet.....	5
Üreterovezikal bileşke anatomisi	6
Antireflü mekanizması	8
Fizyopatoloji	8
VÜR sınıflaması.....	9
Reflü nefropatisi.....	11
VÜR seyri	14
VÜR tanısı.....	15
VÜR tedavisi.....	31
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	33
Hastalar	33
Çalışma protokolü	34
Yöntemler.....	34
İstatiksel analiz.....	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ LAR	74
7. KAYNAKLAR	77
8. EK-1	93
9. EK-2.....	94
TEZ ONAY SAYFASI.....	95

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
DTPA	: Dietilentriaminpentasetik asit
DÜSG	: Direkt üriner sistem grafisi
EC	: Etilendisistein
ERPA	: Efektif renal plazma akımı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Glukoheptonat
HT	: Hipertansiyon
I-131	: İyot-131
I-123	: İyot-123
IRSC	: Uluslar arası reflü çalışma grubu
IV	: İntravenöz
İVÜ	: İntravenöz ürografi
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
K	: Kappa katsayısı
MAG-3	: Merkaptoasetiltriglisin
MRÜ	: Magnetik rezonans ürografi
NPV	: Negatif öngörü değeri
OBF	: Oransal böbrek fonksiyonu
OIH	: Ortoiyodohippurat
PAX	: Paired homeobox
PPV	: Pozitif öngörü değeri
PÜV	: Posterior üretral valv

r	: Bağıntı katsayısı
R_k tau-b	: Kendall tau-b korelasyon katsayısı
r_s:	: Spearman rank korelasyon katsayısı
RN	: Reflü nefropatisi
RNS	: Radyonüklid sistografi
Tc	: Teknesyum
T max	: Aktivitenin maksimuma ulaştığı zaman
T 1/2	: Yarılanma zamanı
US	: Ultrasonografi
VSÜG	: İşeme sistoüretrografi
VÜR	: Vezikoüreteral reflü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik verileri	46
Tablo 2. İki hasta grubunun yaş gruplarına göre dağılımı.....	47
Tablo 3. VSÜG ile VÜR saptanan olguların tanılarına ve tarafına göre dağılımı	48
Tablo 4. Böbrek-üreter ünitelerinde VSÜG sonuçlarının, VÜR derecelerine göre dağılımı	48
Tablo 5. VSÜG ile tek-çift taraflı VÜR tespit edilen böbrek-üreter ünitelerinin düşük ve yüksek dereceli VÜR açısından karşılaştırılması.	49
Tablo 6. İndirekt RNS sonuçlarının dağılımı	49
Tablo 7. İndirekt RNS ile VÜR saptanan olguların tanılarına ve tarafına göre dağılımı...	50
Tablo 8. Tüm böbrek-üreter ünitelerinde VÜR tespiti açısından VSÜG ve indirekt RNS sonuçlarının karşılaştırılması	50
Tablo 9. VSÜG sonucu tek-çift taraflı (+) olgularda gruplanmış DMSA ve VSÜG derecelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 10. VSÜG sonucu tek-çift taraflı (+) olgularda gruplanmış MAG-3 ve VSÜG derecelerinin karşılaştırılması	53
Tablo 11. Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafiyle elde edilen OBF değerlerine ait veriler	57
Tablo 12. DMSA ve MAG-3 skorlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 13. DMSA ve MAG-3 derecelerinin karşılaştırılması	59
Tablo 14. Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankim fazı görüntüleri ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi görüntülerinin skar okumalarının karşılaştırılması	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Normal üreterotrigoal yapı	7
Şekil 2. Basit ve birleşik papilla	9
Şekil 3. Çocuk nefroloji merkezlerinde toplam 291 böbrek biyopsisinden elde edilen verilere göre hastalarda kronik böbrek yetmezliğine yol açan etyolojik faktörler	14
Şekil 4. Uluslararası VÜR derecelendirmesi	19
Şekil 5. Tekrarlayan İYE tanısı olan, 12 yaşındaki kız hastaya ait normal renogram eğrisi ve eğriden hesaplanmış semikantitatif değerler	38
Şekil 6. İndirekt RNS çalışmasında kullanılan özel dizayn edilmiş sandalye.	39
Şekil 7. İndirekt RNS çalışması esnasında hastanın, detektörün ve sandalyenin pozisyonları.....	40
Şekil 8. VÜR tanısıyla takip edilen 9 yaşındaki kız hastanın, her iki böbreğinden ve zeminden çizilen ilgi alanlarıyla hesaplanan OBF değerleri	42
Şekil 9. Skorlama sisteminde böbreğin üst, orta ve alt olmak üzere üç bölgeye ayrılması.....	43
Şekil 10. Böbrek parankiminin toplam skora göre derecelendirilmesi.....	44
Şekil 11. Sağda Derece III VÜR olan 9 yaşındaki kız hastanın VÜR tespit edilen indirekt RNS görüntüsü ve VSÜG görüntüsü	51
Şekil 12. Sağda Derece IV VÜR izlenen 7 yaşındaki kız hastaya ait indirekt RNS, VSÜG, Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ve Tc-99m MAG-3 parankim fazı görüntüleri.....	55
Şekil 13. VSÜG ile iki taraflı Derece III VÜR izlenen 9 yaşındaki kız hastanın VÜR tespit edilen indirekt RNS görüntüsü, VSÜG görüntüsü, Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi görüntüsü, Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankimal faz görüntüsü.	57

- Şekil 14.** Sol böbrekte Derece III VÜR tanısıyla takip edilen 12 yaşındaki kız hastanın Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankimal fazı ve TC-99m DMSA kortikal sintigrafiye ait görüntüleri 60
- Şekil 15.** Tekrarlayan İYE tanısına sahip 6 yaşındaki kız hastanın Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankimal fazına ve TC-99m DMSA kortikal sintigrafisine ait görüntüleri 60
- Şekil 16.** Bilateral Derece V VÜR tanısıyla takip edilen 6 yaşındaki kız hastanın OBF değerlerinin hesaplandığı “uptake” görüntüsü, Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankimal fazına ve TC-99m DMSA kortikal sintigrafisiye ait görüntüleri..... 61
- Şekil 17.** Sağ Derece IV ve sol Derece III VÜR tanısıyla takip edilen 8 yaşındaki erkek hastanın Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankimal fazına ve TC-99m DMSA kortikal sintigrafisine ait görüntüleri 61

**TEKNESYUM -99m MERKAPTOASETİLTRİGLİSİN İLE YAPILAN
DİNAMİK BÖBREK SİNTİGRAFİSİNİN VE İNDİREKT RADYONÜKLİD
SİSTOGRAFİNİN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TESPİTİNDE VE PARANKİM
FONKSİYONU DEĞERLENDİRMESİNDEKİ YERİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada mesane kontrol yeteneğini kazanmış hastalarda, merkaptasetiltriğlisin (MAG-3) sintigrafisini takiben yapılan indirekt radyonüklid sistografinin (RNS) vezikoüreteral reflü (VÜR) tespitindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca MAG-3 sintigrafisinin parankim fazı görüntüleri ile dimerkaptosüksinit asit (DMSA) kortikal sintigrafileri semikantitatif olarak skorlanarak, parankimal lezyonların değerlendirilmesinde ve oransal böbrek fonksiyonu (OBF) hesaplanmasında MAG-3 sintigrafisinin uygulanabilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Takipte VÜR ve tekrarlayan İYE olarak iki gruba ayrılan toplam 71 hastanın 141 böbrek-üreter ünitesinde (BÜÜ), işeme sistoüretrografisi (VSÜG) ve indirekt RNS yapılarak VÜR araştırıldı. MAG-3 ve DMSA kortikal sintigrafi yapılan 68 hastaya ait 135 BÜÜ’de, semikantitatif skoreleme ve dereceleme yapılarak parankim fonksiyon parametreleri karşılaştırıldı. Ayrıca iki tetkikle hesaplanan OBF değerleri arasındaki korelasyona bakıldı.

Bulgular: VSÜG ile 48 BÜÜ’de, indirekt RNS ile 61 BÜÜ’de VÜR tespit edildi. VSÜG ile VÜR tespit edilen BÜÜ’lerin 39’unda indirekt RNS ile de VÜR tespit edilirken, 9 BÜÜ’de tespit edilemedi. İndirekt RNS ile VÜR belirlenen 22 BÜÜ’de ise VSÜG sonuçları normal bulundu. VSÜG’e göre VÜR tespitinde indirekt RNS’nin duyarlılığı % 81,2, özgüllüğü % 76,3, doğruluğu % 78 olarak bulundu. İki yöntem arasında VÜR saptanması açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). DMSA kortikal sintigrafi ile MAG-3 sintigrafisinin semikantitatif skoreleme ve derecelemeye göre uyumu mükemmeldi ($r_k \text{ tau-b}=0,833$). Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankim fonksiyonu değerlendirmedeki duyarlılığı % 92,6, özgüllüğü % 96,8, doğruluğu % 95,5 tespit edildi. Her iki yöntem arasında skar tespiti açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). İki ajan arasında OBF hesaplanması açısından mükemmel derecede korelasyon mevcuttu ($r_s= 0,986$).

Sonuç: İndirekt RNS, zellikle VİR hastalarının takibinde tarama prosedürü olarak önerilebilir. VİR şüphesi olan tuvalet eğitimi almış çocukların başlangıç üriner sistem değerdendirmesinde MAG-3 sintigrafisi, hem VSÜG hem de DMSA kortikal sintigrafisinden elde edilecek bilgileri bir arada tek görüntüleme modalitesi olarak gösterebilir.

**THE ROLE OF DYNAMIC RENAL SCINTIGRAPHY AND INDIRECT
RADIONUCLIDE CYSTOGRAPHY WITH
MERCAPTOACETYLTRIGLYCINE IN DETECTION OF VESICOURETERAL
REFLUX AND EVALUATION OF RENAL PARENCHYMAL LESIONS**

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to evaluate the efficacy of indirect radionuclide cystography (IRC) performed after mercaptoacetyltriglycine (MAG3) scintigraphy in comparison with voiding cystography (VSUG), in toilet-trained patient group. Also, parenchymal phase of MAG3 scintigraphy and DMSA cortical scintigraphy were scored to investigate applicability of MAG3 scintigraphy to evaluate parenchymal lesions and estimation of differential renal function (DRF).

Methods: In 71 patients with 141 renal-ureter units (RUU) whom divided into two groups with recurrent urinary infection and follow-up VUR, VSUG and IRC were performed to detect VUR. MAG-3 and DMSA scintigraphies performed in 68 patients with 135 RUU. Parenchymal function parameters obtained from two studies were compared with semiquantitative scoring and grading systems. Also, correlation between calculated DRF values with two methods was evaluated.

Results: VUR was diagnosed by VSUG in 48 RUU and by IRC in 61 RUU. Both studies showed VUR in 39 RUU. VUR was missed by IRC in 9 RUU. In 22 RUU which VUR detected by IRC, VSUG results were normal. According to VSUG, sensitivity, specificity and accuracy of IRC were calculated as 81.2%, 76.3% and 78%. There was no significant difference between two methods in detection of VUR ($p > 0.05$). Correlation between MAG-3 and DMSA cortical scintigraphy according to semiquantitative scoring and grading systems was perfect ($r_{k\text{ tau-b}} = 0,833$). Sensitivity, specificity and accuracy of MAG-3 scintigraphy were 92,6%, 96,8%, 95,5%, respectively. There was no significant difference between two methods in detecting renal scars ($p > 0,05$). There was perfect correlation between two agents for calculation of DRF ($r_s = 0,986$).

Conclusion: IRC may be recommended in follow up of patients with VUR. At initial evaluation of urinary tract in toilet-trained children with suspected VUR, MAG-3

scintigraphy being single imaging modality, will show acquired datas from both VSUG and DMSA cortical scintigraphy.

GİRİŞ VE AMAÇ

Vezikoüreteral reflü (VÜR) idrarın vezikoüreteral birleşim yeri yetersizliğine bağlı olarak mesaneden üst üriner sisteme geri kaçması olarak ifade edilir. Çocuklarda en sık rastlanılan ürolojik anomalidir (1). Sağlıklı çocuklarda VÜR insidansı yaklaşık % 2'nin altındadır ve yaş küçüldükçe insidansı artmaktadır.

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısı alan çocuklarda VÜR görülme sıklığı % 30-50 arasında değişmektedir (2). VÜR'lü vakaların % 30'unda ise renal parankimal skar görülebilmektedir (3). Çalışmalar VÜR ve yüksek intravezikal (mesane içi) basınç birlikteliğinin, enfeksiyon olmadan da reflü nefropatisine (RN) yol açabildiğini göstermektedir (4).

Vezikoüreteral reflünün en korkulan sonucu bazı hastalarda idrarın mesaneden böbreklere çıkması ve intrarenal reflü yoluyla böbrek parankiminde kalıcı zedelenmeye (böbrek skarlaşmasına) yol açmasıdır. Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının etyolojisinde % 5-12 oranında RN saptanmış olup bu oranın gelişmekte olan ülkelere daha yüksek olduğu bildirilmektedir (5). Şirin ve arkadaşları, primer böbrek hastalıklarına bağlı kronik böbrek yetersizliği sürecindeki Türk çocuklarında etyolojide % 32 oran ile VÜR'ün (primer ve sekonder VÜR) ilk sırada yer aldığını belirtirlerken (6), 2009 yılında yayınlanan, Türk Pediatrik Nefroloji Derneği'nin 21 merkezli çalışmasında, bu oran % 18,5 şeklinde ifade edilmektedir (7). Ayrıca tanıda gecikme ya da yetersiz tedavi nedeniyle VÜR; tekrarlayan İYE, hipertansiyon (HT), büyüme-gelişme geriliği, RN ve kronik böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir (2,8). Bu sebeple VÜR'ün erken dönemde tanınması önemlidir ve tanı sonrası multidisipliner yaklaşımla uygun tedavi ve takip gerekmektedir. RN'ye bağlı yüksek morbiditenin varlığı dikkate

alındığında, VÜR'ün erken ve doğru tanısında hangi yöntemlerin öncelikle kullanılacağı önem taşımaktadır. Tanıda yeterli ve gerekli bilgileri sağlayacak, invaziv olmayan ve mümkün olan en düşük radyasyon dozunun kullanıldığı yöntemler tercih edilmelidir.

Konvansiyonel radyografik teknik olan işeme sistoüretrografisi (VSÜG) çalışması, anatomik detayı da gösterebilmesi nedeniyle VÜR'ün tespitinde en sık kullanılan tetkiktir. Ancak yüksek dozda iyonize radyasyon maruziyeti, aralıklı olarak görüntü alınabilmesi, mesane kateterizasyonu gerektirmesi ve enfeksiyon riski taşıması gibi önemli dezavantajlarının olması sebebiyle takipte kullanılması çok tercih edilmemektedir (9).

Radyonüklid sistogram (RNS) çalışmalarında, direkt ve indirekt olmak üzere iki yöntem uygulanmaktadır. Özellikle direkt RNS'nin, VÜR tespitinde VSÜG'e yakın duyarlılığa sahip olduğu, hatta küçük yaş grubunda ondan daha duyarlı olduğu vurgulanmaktadır (9-11). VSÜG'de olduğu gibi mesane kateterizasyonu gerektirmesi nedeniyle direkt RNS, indirekt yöntemle karşılaştırıldığında daha duyarlı olmakla birlikte çok tercih edilen bir yöntem değildir. Tuvalet eğitimi almış çocuklarda, dinamik böbrek sintigrafisini takiben, böbreklerden boşalan aktivitenin mesaneyi doldurmasıyla yapılan indirekt RNS'nin araştırıldığı çalışmalarda, duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (12,13). İndirekt RNS'nin avantajları; VSÜG ve direkt yöntemle göre çok daha fizyolojik olması, mesane kateterizasyonu gerektirmemesi, devamlı görüntüleme imkanı sağlaması ve dinamik çalışma dışında ek bir radyasyon dozu verilmemesidir. VSÜG ile karşılaştırıldığında en önemli dezavantajları dolum fazında görüntü alınması ve tuvalet eğitimi almış çocuklarda yapılabilmesidir (8).

Vezikoüreteral reflü tanısı almış hastalarda parankim fonksiyon parametrelerinin ve oransal böbrek fonksiyonları (OBF)'nın değerlendirilmesinde altın standart yöntem Tc-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile renal kortikal sintigrafi çalışmasıdır (14,15). DeneySEL ve klinik çalışmalar akut enfeksiyon ve kronik lezyon saptanmasında kortikal böbrek sintigrafisinin en uygun teknik olduğunu göstermektedir (16,17).

Dinamik böbrek sintigrafisinde yaygın olarak kullanılan Tc-99m merkaptasetiltriglisin (MAG-3), tübüler bir ajan olarak parankimin değerlendirilmesinde, radyasyon maruziyetinin daha az ve görüntü kalitesinin daha iyi olması nedeniyle, Tc-99m dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA)'e tercih edilmekte ve klinik kullanımı giderek

artmaktadır. Tek bir MAG-3 çalışması esnasında böbreğin kanlanma, konsatrasyon ve ekskresyon fonksiyonları değerlendirilebilmekte ve OBF hesaplanabilmektedir. Ayrıca Tc-99m DMSA'ya göre radyasyon dozunun çok daha düşük olması ve aynı çalışma esnasında parankim fonksiyonunun da değerlendirilebiliyor olması pediatrik hastalarda önem taşımaktadır. Tc-99m DMSA ve MAG-3 ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda Tc-99m MAG-3'ün parankim değerlendirmesinde ve OBF'nin tespitinde Tc-99m DMSA ile yakın sonuçlar verdiği bildirilmektedir (18,19). Sonuç olarak Tc-99m MAG-3 sintigrafisi, üriner sistemin değerlendirilmesinde bir görüntüleme modalitesi olarak, intravenöz ürografinin (İVÜ) gösterdiği obstrüksiyonu, ultrasonografinin (US) gösterdiği dilatasyonu, Tc-99m DMSA'nın gösterdiği parankimal lezyonu, VSÜG'ün gösterdiği VÜR'ü tek başına gösterebilmektedir.

Bu çalışmada mesane kontrol yeteneğini kazanmış, VÜR ön tanısıyla VSÜG yapılması planlanan hasta grubunda, Tc-99m MAG-3 ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisini takiben yapılacak indirekt RNS çalışmasının VÜR tespitindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca aynı hasta grubunda Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankim fazı görüntüleri ile Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi görüntüleri semikantitatif olarak skorlanarak, renal parankimal lezyonların değerlendirilmesinde ve OBF hesaplanmasında Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin uygulanabilirliğinin araştırılması planlanmıştır. Tuvalet eğitimi almış çocukların başlangıç üriner sistem değerlendirmesinde Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin, VÜR şüphesi olan çocuklarda en önemli iki görüntüleme yöntemi olan VSÜG ve renal kortikal sintigrafiden elde edilebilecek bilgileri birarada tek görüntüleme modalitesi olarak gösterebilme kapasitesi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Vezikoüreteral reflü, vezikoüreteral bileşkenin yapısal ve işlevsel bozuklukları sonucunda, mesaneden üretere ve bazen renal pelvise, kalikslere ve toplayıcı sisteme idrarın geri kaçışını tanımlayan bir terimdir (20).

VÜR İNSİDANSI

Çocuklarda primer VÜR sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, % 1-2 olarak kabul edilmektedir (21). Çocuğun yaşı ne kadar küçükse VÜR olasılığı da o kadar yüksek olmaktadır. Yaş ile birlikte mesanenin büyümesi sonucu, üreterin mesane duvarı içinde katettiği mesafenin artmasıyla, reflü sıklığının azaldığı kabul edilmektedir. Genel olarak bakıldığında İYE tanısı alan çocuklarda ise VÜR oranının % 30-50 arasında olduğu belirtilmektedir (22). Baker ve arkadaşları, 0-12 ay arasında İYE tanısıyla araştırılan çocuklarda VÜR sıklığını % 70 olarak bulurken, bu oran 1-2 yaş arasında % 40, 2-8 yaş arasında % 25, 8-12 yaş arasında % 15 ve erişkinlerde % 5 olarak bildirilmektedir (23). Başka bir çalışmada, tekrarlayan İYE tanısı alan çocukların ortalama % 35'inde, İYE tanısı almayan sağlıklı çocuklarda ise % 0,4-1,8 arasında VÜR tespit edildiği rapor edilmektedir (24).

IRK VE CİNSİYET

Vezikoüreteral reflü beyaz ırkta siyah ırka nazaran daha sık görülmektedir. Beyaz kız çocuklarında reflü görülme sıklığının siyahlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunduğu, yapılan bir çalışmada 10 kat fazla olduğu saptanmıştır. (25-27). Bununla birlikte VÜR'ün kendiliğinden düzelme oranı açısından ırklar arasında fark görülmemektedir (28). Yapılan bir çalışmada, 393 beyaz ve 345 siyah ten renkli çocukta VÜR araştırılmış, 0-10 yaş arasın beyaz tenli çocuklarda siyah olanlara göre anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur. Cinsiyete göre VÜR görülme sıklığı, yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genel olarak çocukluk çağında VÜR, kızlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir (29). Prenatal tanı almış hidronefroz vakalarında genel VÜR oranı % 38 olarak bildirilmektedir (30). Aynı popülasyonda postnatal dönemde, doğrulanmış VÜR'ü olan vakaların % 70-80'ini erkek bebekler oluşturmaktadır. Bu erkek çocuklarda izlenen reflü bilateral ve yüksek dereceli olma eğilimindedir (31). Doğum öncesi (antenatal) pelvikaliksiyel dilatasyon saptanan vakalarda VÜR sıklığı açısından literatürde erkek/kız oranı 2/1 olarak belirtilmektedir (32). Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VÜR'ün daha sık görülmesinin nedeninin, bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesinin neden olabileceği düşünülmektedir (33). Ayrıca erkek bebeklerde işeme sırasındaki mesane içi basıncının kızlara oranla daha yüksek olması ve buna bağlı olarak daha belirgin bir hidronefrozun ortaya çıkması da neden olarak belirtilmektedir (34,35). Daha ileri yaşlarda İYE araştırması sırasında saptanan reflüler ise daha çok kız çocuklarında görülmektedir (36). Altı aylıktan sonra reflü ile enfeksiyonun birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir (37).

AİLESEL DAĞILIM VE GENETİK

Genitoüriner sistem anomalilerin çoğu gibi VÜR'ün de multifaktöriyel etyolojiye sahip olduğu ve genetik komponentinin de bulunduğu düşünülmektedir. Kaefer ve arkadaşları 46 çoğul gebelik (31 dizigotik, 15 monozigotik) vakasında, VÜR tanısı alan çocukların kardeşlerinde reflü taraması yapmış ve 23 vakada (% 50) VÜR tespit etmiştir. Aynı çalışmada ikizler, monozigotik ve dizigotik ikizler şeklinde ayrı ayrı ele alındığında; monozigotik ikizlerde % 80, dizigotik ikizlerde % 35 oranında VÜR saptanması VÜR'ün genetik geçişini desteklemektedir (1). Ebeveynden çocuğa geçiş Noe tarafından araştırılmış ve VÜR tanısı almış 23 ebeveynin 36 çocuğunda reflü görülme sıklığı % 66 olarak bildirilmektedir (38). Reflüsü olan çocukların asemptomatik kardeşlerinin (295 kız, 197 erkek; ortalama yaş 2,8 yıl) dahil edildiği bir çalışmada, VÜR insidansı %36,5 olarak rapor edilmektedir (39). Semptomatik kardeşlerde saptandığında VÜR'ün genellikle yüksek dereceli olduğu ve renal skarlanmanın eşlik ettiği belirtilmektedir (40). Van den Abbeele ve arkadaşları ise, VÜR tanısı almış hastaların, yaşları 2-15 arasında değişen 60 asemptomatik kardeşinde yaptığı taramada, vakaların 45'inde VÜR saptandığını bildirmektedir (41).

Üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin gelişmesini sağlayan, özellikle böbrek hücrelerinde eksprese edilen PAX (paired homeobox)-2 genleri gibi vücutta doku ve hücrelerin spesifikleşmesini sağlayan PAX genleri ile yapılan genetik çalışmalar, VÜR’de otozomal dominant geçiş olabileceğini desteklemektedir (42,43). PAX-2 geninde hasar oluşturulmuş farede metanefritik tübüllerde defekt ve megaüreterin gözlenmesi, üreteral gelişim ve VÜR’de PAX-2 genlerinin rolünü desteklemektedir (44,45).

ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKE ANATOMİSİ

Normal koşullar altında üreterovezikal bileşim yeri idrarın mesane içine girmesine izin verdiği halde özellikle işeme sırasında idrarın üretere geriye kaçışına engel olur. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur. İdrarın üreterlere geri kaçışını engelleyen temel yapı, üreterlerin mesane içindeki kas ile mukoza arasındaki seyridir.

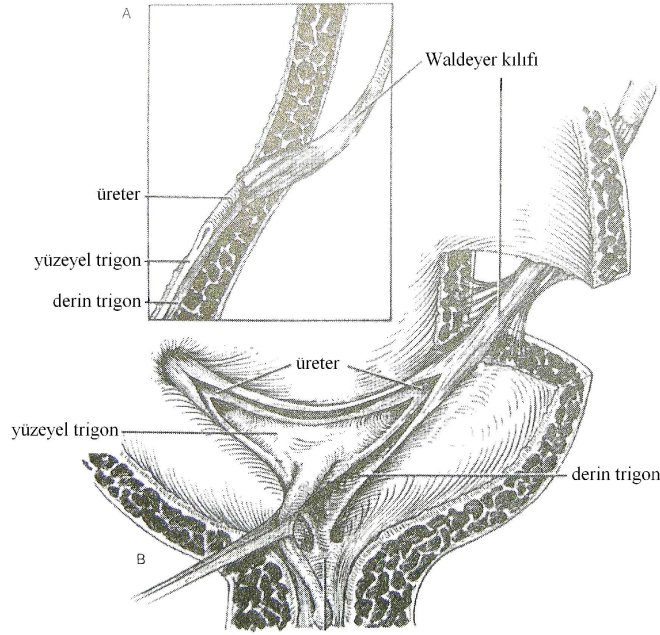
Anatomik olarak vezikoüreteral bileşke, mezodermal ve endodermal olmak üzere iki bileşenden meydana gelir.

Wolf kanalından köken alan mezodermal bileşen, sempatik sinir sistemi tarafından uyarılan iki bölümden oluşur (37).

a) Üreter ve yüzeyel trigon: Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstravezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yapılırlar. Üreter mesane içerisinde oblik olarak seyrederek. Mesane içi üreter sadece uzunlamasına düz kas liflerinden oluştuğu için peristaltik aktivitesi yoktur. Bu düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça, üreterin çatısını oluşturacak lifler yayılarak tabanı oluşturan liflerle birleşirler. Daha sonra karşı üreterden gelen kas demetleriyle birleşerek kaudale doğru devam ederler. Böylece yüzeyel trigonu oluştururlar. Trigon mesane boynunu geçtikten sonra erkekte “veru montanum” ve kadında eksternal orifisin hemen gerisinde sonlanır. Dolayısıyla üreterotrigoanal kompleks, üreter orifisi üzerinde tübüler, altında düz olmak üzere tek bir oluşumdur (**Şekil 1**).

b) Waldeyer kılıfı ve derin trigon: Mesanenin 2-3 cm yukarısındaki bir noktadan başlayan eksternal uzunlamasına düz kas tabakası, üreteri sararak müsküler bir kılıf oluşturur. Bu müsküler kılıf (Waldeyer kılıfı) birkaç detrusör lifiyle mesaneye bağlanıp,

mesane duvarı içinden geçer. Çatı lifleri, mesane lümenine girer girmez, taban lifleriyle birleşmek üzere birbirlerinden uzaklaşır. Daha sonra yayılarak karşı taraf üreterin kas demetleriyle birleşir ve mesane boynunda sonlanan derin trigonu oluştururlar (**Şekil 1**). (37).



Şekil 1: Normal üreterotrigoal yapı. (A) Üreterovezikal bileşkenin yandan görünümü. Waldeyer kılıfı üreteri sarar ve derin trigon olarak devam eder. Üreteral kas yapısı ise yüzeysel trigon olarak devam eder. (B) Waldeyer kılıfı üreteral hiatusta birkaç detrusör lifiyle birleşir ve üreteral orifisin altında mesane boynuna kadar uzanan derin trigonu oluşturur (4).

Endodermal bileşen ise parasempatik sinirlerle innerve edilen detrusör kasından oluşur. Detrusörün iç içe geçmiş kas demetleri farklı yönlerde giderler. Mesane internal orifisinde kas demetleri birbirlerine yaklaşımlarına karşın üç tabaka (iç uzunlamasına tabaka, orta sarmal tabaka ve dış uzunlamasına tabaka) halinde bulunur. Bu kas demetleri kadın üretrasının dış yüzeyinde dairesel ve sarmal seyir gösterirler, erkekte periprostatik doku içerisine girerler. Bu yapılar gerçek vezikoüretral sfinkteri oluşturur. Detrusor kasının üreterin geçişine izin verdiği üreteral hiatus mesane duvarının en zayıf bölgesidir (4).

ANTİREFLÜ MEKANİZMASI

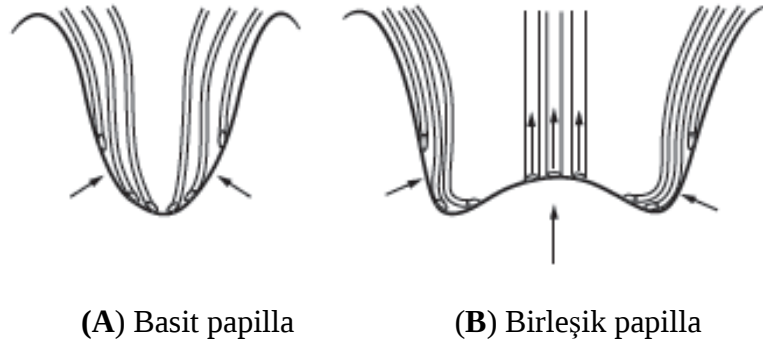
Vezikoüreteral bileşkenin normal valv mekanizmasını belirleyen ve VÜR'ü önleyen yapılar şu şekilde özetlenebilir:

- Üreterin mesaneye oblik olarak girmesi.
- İntramural üreterin ve bunun submukozal bölümünün uzunluğunun yeterli olması: Geniş çaplı ve kısa submukozal üreterde valv mekanizması etkili çalışmaz. Distal üreter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmanın etkinliğini belirleyen en önemli faktördür. Normalde 1/5 olarak görülen bu oran, VÜR tanısı almış çocuklarda yapılan bir çalışmada 1/1,4 olarak bulunmuştur (46).
- İşeme esnasında yüzeyel trigonun kasılmasıyla üreter orifislerinin mediale çekilmesi.
- Waldeyer kılıfının üreterin fiksasyonu için yeterli fibromüsküler destek sağlaması.
- Mesane içi basınç artışı esnasında submukozal üreterin oklüzyonunu sağlayabilecek yeterli derin trigon ve detrusor desteğinin olması.
- Diürez anında üreterdeki aktif peristaltizm ile idrarın mesane içine boşalması.
- Normal yönde idrar akımının mesane içine girmesine izin verecek düşük mesane basıncı.
- Mesanenin dolum aşamasında, üreterler içindeki basıncın mesane içi basınçtan yaklaşık beş kat fazla olması.
- Normal anatomik yapının oluşturduğu üreterovezikal birleşim yerinin, artan mesane içi basınca bağlı idrarın üst üriner sisteme geri kaçışına engel olacak tarzda kapanması.
- Otonom sinir sistemi ve duyuşal innervasyonun yeterli fonksiyon görmesi. (4).

FİZYOPATOLOJİ

Üreteral embriyogenezisteki anomaliler antireflü mekanizmasını bozarak VÜR, yetersiz mesane boşalması, üriner staz ve enfeksiyona yol açmaktadır (47). Kısa üreteral tünel varlığında dolu mesanenin üreteri baskılama yeteneği kaybolmaktadır ve sonuçta reflü kolaylaşmaktadır. Yüksek mesane basıncı, normal üreteral tünel varlığında bile VÜR'e neden olabilmektedir. Üreteral tünelin zemininin zayıf olması durumunda vezikoüreteral direnç daha da azalmaktadır. Bu durum genellikle nörovezikal disfonksiyon veya paraüreteral divertikül ile birlikte görülmektedir (4).

Böbrekte basit ve birleşik olmak üzere iki tip papilla bulunur. Basit papillalara toplayıcı kanalların oblik olarak girmesi intrarenal reflüyü önlemektedir. Birleşik papillalarda ise toplayıcı kanalların dik olarak girişi intrarenal reflüye neden olmaktadır (Şekil 2). Birleşik papillaların böbreğin üst ve alt polünde daha fazla olması sebebiyle bu bölgeler parankimal hasara daha yatkın olmaktadır (48).



Şekil 2: Basit ve birleşik papilla (48).

VÜR SINIFLAMASI

Fizyopatolojisine göre VÜR, primer ve sekonder olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır.

1-Primer VÜR: Embriyolojik gelişim sırasında üreterotrigoal bileşimin hatalı gelişimi sonucunda anatomik yapının yani valvüler mekanizmanın yetersizliğinin sebep olduğu reflü tipidir. Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın daha distalinden ya da proksimalinden çıkması VÜR ile sonuçlanmaktadır (45). Trigon zayıflığı VÜR'ün en sık nedenidir. Trigonun bir tarafında görülen güçsüzlük, aynı taraftaki intravezikal üreterin kapanma basıncında azalmaya yol açmaktadır. Yaygın üreterotrigoal yetmezlik bilateral reflü gelişimine neden olmaktadır (45). Primer VÜR çocuklarda görülen en yaygın ürolojik anomalidir. İYE ile başvuran hastaların % 30-60'ında görülür (49).

Eagle-Barret (Prune-Belly) sendromu karın kasları, üreterler ve mesanenin düz kaslarının normal gelişimini tamamlayamaması ile karakterize, nadir görülen bir sendromdur. Üreterotrigoal kompleksin düz kası defektiftir. Üreter orifislerindeki dilatasyon nedeniyle, olguların % 75'inde primer VÜR görülür (50).

Fetal VÜR, prenatal hidronefroz tanısı almış yeni doğanlarda sık rastlanan bir bulgudur. Erkeklerde genellikle yüksek dereceli ve iki taraflıdır (51,52). Teorik olarak gebeliğin ilk birkaç haftası içinde üreter tomurcuğu ve renal blastem arasındaki ilişki

üreterovezikal bileşkeyle birlikte böbrek gelişiminde önemlidir. Üreter tomurcuğunun normal trigona göre lateral pozisyonunda olması, primer VÜR'ün embriyolojik açıklamasıdır (50). Prenatal VÜR tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada; reflüsü olan, profilaksi verilmiş ve İYE olmayan yenidoğanlarda sintigrafi ile renal hasarın gösterilmesi (% 17), hasarın doğumda var olduğunu ve muhtemelen konjenital displazinin etken olduğu inancını desteklemektedir (53,54).

2-Sekonder VÜR: Anatomik ya da fonksiyonel sebeplerle mesane obstrüksiyonu ve ona eşlik eden yükselmiş mesane içi basınç sekonder VÜR'e sebep olmaktadır. Obstrüksiyonun süresi ve şiddeti, reflünün şiddetini doğrudan etkilemektedir. Etyolojide her iki cinste fonksiyonel nedenler anatomik obstrüksiyondan önde gelmektedir. Fonksiyonel nedenler arasında nörojenik mesane, non-nörojen nörojenik mesane (Hinman sendromu) ve mesane disfonksiyonu gösterilmektedir. Düşük kompliyans gösteren mesane veya sfinkter-detrusör uyumsuzluğu VÜR'e zemin hazırlamaktadır. Böylece, bozulmuş mesane dinamiğine sahip her çocuk reflü açısından risk altındadır. Spina bifidada nörojenik mesane birlikteliği nedeniyle VÜR görülme sıklığı artmaktadır (55,56). Erkek çocuklarda posterior üretral valv (PÜV) anatomik nedenlerin % 50' sini oluşturmaktadır. Anatomik obstrüksiyon kız çocuklarda oldukça nadirdir, ancak üreterosel her iki cinste de trigonun yapısını bozarak VÜR'e neden olabilmektedir (57). Komplet üreteral dublikasyonla birlikte en sık görülen durum VÜR'dür. (58). Üst polü drene eden üreter mesaneye distalden ve medialden girerken, alt pol üreteri ise proksimalden ve lateralden girmektedir. Her iki üretere de VÜR olabilse de lateral pozisyonu ve kısa submukozal tüneli nedeniyle genellikle alt pol üreteri reflüye daha fazla maruz kalır (4).

Nörolojik olarak normal olan, anormal işeme paterni ve mesane disfonksiyonu gösteren hastalarda intravezikal basınç artmakta ve buna bağlı olarak VÜR sıklığı artış göstermektedir. VÜR tanısı alan hastaların % 15-20'sinde altta yatan neden işeme disfonksiyonu olarak bildirilmektedir (59). Ural ve arkadaşları, VÜR tanılı hastalarda en sık görülen ürodinamik bozukluğun artmış mesane içi basıncı ve durdurulamayan mesane kasılmaları olduğunu rapor etmişlerdir (60). Mesane disfonksiyonu sonucu gelişen VÜR, mesanenin tam boşaltılamamasına, dolum ve işeme esnasında mesane basıncının daha da artmasına yol açarak, üst üriner sistemin kısır döngü şeklinde zarar görmesine neden olacaktır (61,62). Soygür ve arkadaşlarının VÜR tanısı alan,

beraberinde ek anomali ya da nörolojik problemi olmayan 62 hastanın ürodinamik değerlendirmesi sonucunda, vakaların % 54'ünde işeme disfonksiyonu tespit etmişlerdir (63). Başka bir çalışmada, VÜR tanısı alan komplike üriner sistem anomalisi veya nörojenik mesanesi olmayan 75 süt çocuğunda yapılan ürodinamik incelemede ise hastaların % 79'unda işeme disfonksiyonu olduğu bildirilmektedir (64).

Fonksiyonel olarak sınırda bir vezikoüreteral bileşke durumunda idrar sterilse VÜR ile sonuçlanmayabilir. Buna karşın sistit, trigon ve intravezikal üreterde ödeme yol açarak kapakçık fonksiyonu bozulabilir ve sekonder piyelonefrit gelişebilmektedir. Enfeksiyonun tedavisinden sonra VÜR'ün kaybolduğu görülmektedir. Tamamen normal bir bileşkenin bu koşullar altında bile dekompanse hale gelmeyeceğine inanılmaktadır.

Gebelik piyelonefriti, VÜR ile birliktelik gösteren diğer durumlardan birisi olup birçok hastanın çocukluk dönemine ait idrar yolu enfeksiyonu öyküsü verdiği belirtilmektedir. Gebe kadında gebeliğin erken döneminde progesteronun etkisiyle, geç dönemlerde ise büyüyen uterusun mekanik baskısıyla üreterlerde dilatasyon ve VÜR aşık hale gelebilmektedir. Ayrıca mesane boşalmasının bozulması, mesanedeki rezidüel idrar hacminin artışı ve artmış idrar pH'sı gebelikte bakteriürinin daha sık oluşmasına yol açmaktadır (65). Gebelikte bakteriüri yerleştiğinde, fonksiyonu sınırda olan bileşke yetersiz hale gelmekte ve progesteron tabloyu ağırlaştırarak üreterotrigoal kompleksin tonusunun kaybolmasına katkıda bulunabilmektedir. Doğumdan sonra reflü sıklıkla düzeltilmektedir (37).

İyatrojenik VÜR sebepleri arasında prostatektomi, posterior mesane boynunun kama rezeksiyonu, üreteral meatotomi, mesane kanserinin geniş rezeksiyonu, üreterosel rezeksiyonu sayılabilir. Tüberküloz, radyoterapi ve tümör gibi nedenlere bağlı olarak mesanenin kontrakte hale gelmesi sonucunda da VÜR ortaya çıkabilir (37). Sekonder nedenler düzeltilmedikçe VÜR'ün başarılı ve kesin tedavisi mümkün değildir.

REFLÜ NEFROPATİSİ

Reflü nefropatisi, VÜR'e sekonder olarak gelişen renal parankimal hasar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade etmektedir (5). Bu terim, hastalığın patogenezinde VÜR'ün önemini vurgulamaktadır. İlk kez 1973'te Bailey'in sözünü ettiği RN, VÜR sonucu böbrek içine girmiş veya birikmiş idrarın Bellini kanallarından böbrek parankimi içine girmesi ile böbreklerde meydana gelen kaliksiyel küntleşmeyi

ve parankimal harabiyeti tanımlamaktadır (50,66). Daha önce bu terime karşılık kullanılan, kronik nonobstrüktif pyelonefrit veya kronik atrofik pyelonefrit tanımı, hastalığın sadece radyolojik ve morfolojik komponentlerini kapsamaktadır (67). RN temelde bir tübülointerstisyel hastalıktır (68).

Reflü nefropatisi, intrarenal reflüye bağlı birleşik papillalarda ortaya çıkan fokal skar ve yüksek basınçlı obstrüktif reflülere bağlı, tüm papillaları içeren diffüz zararlanma olmak üzere böbrekte iki tip değişikliğe neden olmaktadır (69). Görüldüğü gibi, VÜR'e bağlı parankim hasarı fokal skarlar halinde olabileceği gibi böbreğin gelişmesini engelleyecek ve atrofiye uğramasına neden olacak kadar yaygın da olabilmektedir (50). HT, serum üre ve kreatinin düzeylerinin artışı ve ağır proteinüri gibi bulgular, çoğu kez böbrek hasarının yaygın olduğu geç evrelerde böbrek yetmezliği bulguları şeklinde ortaya çıkmaktadır (69,70). Yapılan çalışmalara göre günde 0,3-1 gram üzerinde anlamlı proteinüri progressif renal hasarı göstermektedir (71,72). RN'de ilerleyen dönemlerde görülen proteinürinin bir kısmı tübüler kökenli olmasına rağmen, protein kaybının esas kaynağının glomerüler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (73). RN'de oluşan glomerüler lezyonların patogenezinde rol oynadığı düşünülen başlıca dört mekanizma vardır: immünolojik hasar, mezenşiyal fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği makromoleküler tuzaklanma, vasküler değişikliklerin eşlik ettiği HT ve glomerüler hiperfiltrasyondur (74).

Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VÜR derecesi ve intrarenal reflü varlığı renal skar gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir. Böbrekte parankimal skar gelişme riski yaş ile ters orantılıdır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (75-77). Uluslararası reflü çalışma grubunun (IRSC) Avrupa kolunda, iki yaş altında VÜR tanısı alan çocukların izlemleri sırasında skar gelişimi % 23,7 oranında bulunurken, iki-dört yaş arasında tanı alan grupta bu oran % 9,8, beş yaş üzerinde ise % 4,6 olarak saptanmıştır (78). Yeni skarların çoğu ve oluşmuş skarların progresyonu genellikle beş yaş altında görülmektedir, ancak on yaş üzerinde de yeni skar oluşumu rapor edilmiştir (74,79).

Vezikoüreteral reflüsü olan çocukların % 35-60'ında hastalık teşhis edildiği anda, böbrek parankiminde kalıcı zedelenmeye ait radyolojik bulgular rapor edilmiştir (50,80,81). Ancak, son 10-15 yıl içinde İYE'lere yaklaşım algoritmindeki değişiklikler,

pyelonefritin erken ve uygun tedavisi ile birlikte VÜR konusundaki bilgi birikimleri sayesinde, ilk tanı sırasında böbrekteki skarlaşma insidansı % 12'ye kadar düşmüştür (50).

Hastaların gelecekteki renal fonksiyonlarını belirlemede en önemli faktör olan renal skar derecesine göre değerlendirme Smellie ve arkadaşları tarafından 1975 yılında önerilmiştir (82). Daha sonra Goldraich ve arkadaşları, renal sintigrafi ile bir sınıflandırma geliştirmişlerdir. Bu sınıflandırmaya göre;

Derece I: Normal parankim bölgesinde ikiden az skar var.

Derece II: Normal parankim bölgesinde ikiden fazla skar var.

Derece III: Obstrüktif üropatide olduğu gibi tüm böbrekte yaygın hasar mevcut.

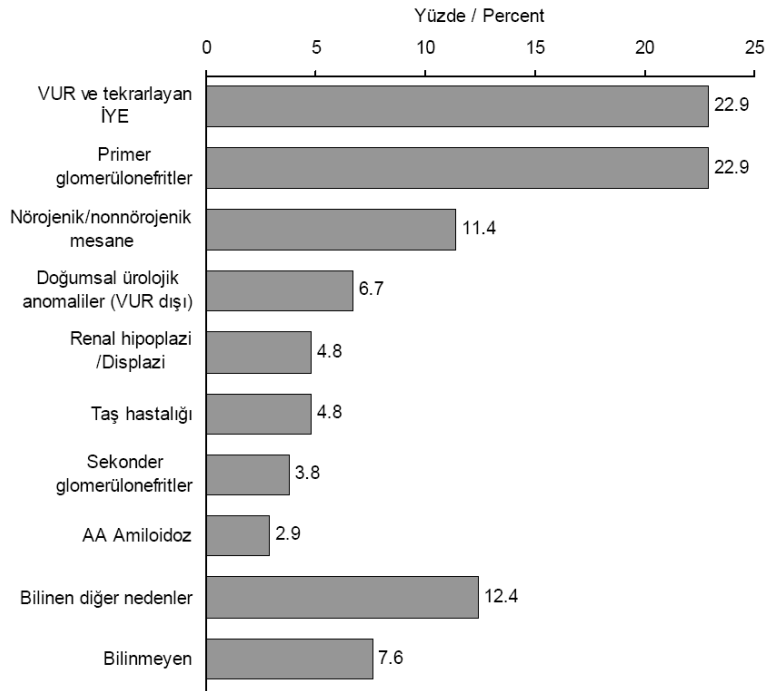
Derece IV: % 10'dan daha düşük fonksiyona sahip, son dönem böbrek yetmezliğindeki kontrakte böbrek söz konusudur (67).

Skar prevalansı, VÜR'ün derecesi ile de ilişkilidir. Yüksek dereceli VÜR' lü hastalarda skar sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir (83). Skoog ve arkadaşları Derece I VÜR vakalarında % 5, Derece II VÜR vakalarında % 6, Derece III VÜR vakalarında % 17 ve Derece V VÜR vakalarında ise % 50 oranında renal parankimal skar bildirmişlerdir (84).

Prenatal US incelemesi sonucunda şüphelenilerek VÜR saptanan süt çocuklarının bir kısmında üriner enfeksiyon geçirilmeksizin, sintigrafi ile renal parankimal lezyon saptandığı bildirilmektedir (85,86). Hodson ve arkadaşlarının domuz yavrularında yaptıkları deneysel çalışmada VÜR'ün renal skara neden olduğu gösterilmiştir (87). Paltiel ve arkadaşları yine domuzlarda oluşturulan düşük basınçlı steril VÜR'ün böbrek parankiminde kronik interstisyel enflamasyona ve fibrozise yol açtığını göstermişlerdir (88). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise steril VÜR'ün tübüler atrofi, korteks ve medullada kronik interstisyel enflamasyon ve fibrozise neden olduğu belirlenmiştir (89).

Reflü nefropatisi çocukluk ve genç erişkin çağındaki son dönem böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenidir (68). Geç cerrahi düzeltme son evre böbrek yetmezliğine gidişi önlemez. Jacobson, RN nedeniyle 27 yıl izlediği vakaların % 10'unda son dönem böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmiştir (90). Vallee ise son dönem böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği bulunan hastaların % 5'inin RN'ye bağlı olduğunu

göstermiştir (91). Ancak günümüzde bu oranın gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmektedir. Gelişmiş toplumlarda İYE'nin erken tanınip uygun tedavisi, hastalarda ve hastaların kardeşlerinde VÜR açısından ileri araştırmanın yaygın olarak yapılması, uzun süreli profilaksi uygulamaları ile RN ve buna sekonder uzun dönemdeki komplikasyonlar dramatik şekilde azalmıştır. Bu toplumlarda RN'sinin son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinin % 1'inden sorumlu olduğunu bildirir yayınlar çıkarken gelişmekte olan toplumlarda bu oranın % 15-20 arasında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde 1996 yılında Şirin ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen çocukların etyolojisinin % 32'sinden RN'nin sorumlu olduğu belirtilmektedir (6). Bu konuda en son olarak Türkiye ulusal hemodiyaliz, transplantasyon ve nefroloji kayıt sisteminin raporuna göre pediatrik nefroloji merkezlerinde kronik böbrek yetmezliğine yol açan nedenlerin başında % 22.9 oranla VÜR ve tekrarlayan İYE gelmektedir (**Şekil 3**).



Şekil 3: Çocuk nefroloji merkezlerinden toplam 291 böbrek biyopsisinden elde edilen verilere göre hastalarda kronik böbrek yetmezliğine yol açan etyolojik faktörler (7).

VÜR Seyri:

Derece I ve II VÜR'ler için, yılda % 10-25 düzelme hızıyla, etkilenen üreterlerin % 80'inden fazlasında iyileşme görüldüğü belirtilmektedir. Derece III VÜR'ler vakaların

% 50'inden fazlasında ve Derece IV VÜR vakaların yaklaşık % 30'unda düzeldiği, Derece V VÜR'ün ise kendiliğinden düzelme ihtimalinin olmadığı bildirilmektedir (92). Somatik büyüme ile beraber submukozal üreter boyunun uzaması sonucu, tünel boyu ve üreter çapı arasındaki oranın arttığı ve reflünün spontan olarak gerilediği belirtilmektedir (93).

VÜR TANISI

A. Semptomatoloji

Her hastalıkta olduğu gibi, iyi bir anamnez ve hastanın şikayetlerinin ayrıntılı şekilde irdelenmesi tanıya götüren en önemli adımdır. Semptomların ayrıntılı olarak sorgulanmasının gerekçelerinden biri de VÜR'ün kendine özgü semptomlarının olmamasıdır. Hastanın yakınmaları arasında karın ağrısı, bel ağrısı, titreme, ateş gibi İYE semptomları; etkin medikal tedaviye rağmen yineleyen veya tedaviye yanıt vermeyen İYE; dizüri, pollaküri, posterior üretral valvi olan çocuklarda işeme öncesi bekleme ve kesintili işeme; gündüz ve/veya gece enkontinansı gibi vezikal semptomlar; bulantı, kusma, gelişme geriliği, HT ve konstipasyon bulunabilir (94,95). Yenidoğanlarda semptomlar üriner sisteme özgü olmayabilir. Kilo kaybı veya letarji tek bulgu olabilirken, süt çocukları ve küçük çocuklarda ateş, kötü kokulu idrar, sık idrar yapma, dizüri, bulantı, kusma semptomları ile karşımıza çıkabilir. Renal skar hasta klinik bulgu vermeden ve tek bir atak sonucunda da gelişebilmektedir. İYE şüphesi varsa, uygun şekilde alınmış idrar kültürü ile enfeksiyonun kanıtlanması gerekir. VÜR için tanısal yaklaşım çocuğun yaşı, öyküsü, fizik muayene bulgularına göre ele alınmalıdır (50).

B.Tanısal Yöntemler

1.Radyolojik Yöntemler:

a) Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG)

En basit üroradyolojik incelemedir. Abdomen ve üriner sistemin incelemesinde ilk uygulanan yöntemdir. Hasta acil olarak gelmediği sürece mutlaka barsak temizliği yapılmalıdır. Hasta masada supin pozisyonda iken, diyaframlardan simfizis pubise kadar olan kısmı içine alacak şekilde, maksimum yumuşak doku kontrastı için düşük voltaj kullanılarak (60-65 kV) grafi alınır. Grafide böbreğin büyüklüğü, şekli ve pozisyonu, mesane, psoas kaslarının konturları, aksiyal iskeletin büyük bölümü,

patolojik ve fizyolojik kalsifikasyonlar ile akciğer bazalleri değerlendirilir. Direkt üriner sistem grafisi, kontrastlı incelemenin değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanının konmasında büyük önem taşır (96,97).

b) İntravenöz Ürografi (İVÜ)

Hem üriner sistem morfolojisi hem de böbreğin perfüzyon ve filtrasyon fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilir. Bu tetkik her ne kadar yıllarca üriner sistem patolojilerinin tanı ve izleminde temel görüntüleme metodu olarak kullanılmışsa da, artık günümüzde majör tanı metodları arasında sayılmamaktadır. Dinamik sintigrafik incelemelerin yaygınlaşması kullanımını azaltmıştır. Yenidoğanlarda ve böbrek yetmezliklerinde iyi görüntü sağlayamaması, öncesinde barsak temizliği gerektirmesi, radyasyon maruziyeti, kontrast maddeye karşı gelişen reaksiyonlar gibi dezavantajları vardır (98).

c) Ultrasonografi

Pelvikaliksiyel sistem ve dilate üreterlerin proksimal ve distal kesimleri derin probalar (3,5-5 mHz) kullanılarak değerlendirilir. Böbrekler en az birbirine dik iki planda ve posterior oblik veya dekubitus pozisyonunda incelenir. Mesane doluyken yapılması tercih edilir. Yer kaplayan lezyonlar, böbrek boyutu ve konturu US ile değerlendirilebilir. Yöntem, böbrek fonksiyonları hakkında ve dilatasyon yoksa toplayıcı sistem ile ilgili net bilgi vermez. (99).

Yapılan retrospektif çalışmalarda VÜR saptanan çocuklarda US' un etkinliği incelenmiş ve VÜR açısından hangi ultrasonografik bulguların daha anlamlı olduğu araştırılmıştır. Miksiyon sonrası renal pelvis çapında artış, renal pelvis genişliğinin 10 mm ve üzerinde olması, kaliksiyel ve üreteral dilatasyon, renal pelvis duvar kalınlaşması, kortikomedüller ayrımın kaybolması, renal displazi bulguları, reflü varlığı açısından şüpheli kriterler olarak kabul edilmiştir (2, 100-102). Blane ve arkadaşları, VÜR tanılı hastalarda US ile renal patolojiyi araştırmış, Derece III ve üzeri VÜR saptanan hastaların % 74'ünde US ile renal patolojiyi saptayamamıştır. (103). Roebuck ve arkadaşlarının yaptığı sistematik analizde, renal skarı görüntülemelerde altın standart olarak kabul edilen kortikal sintigrafi ile karşılaştırıldığında US' un sensitivitesi % 37-100, spesifitesi % 65-99 bulunmuş ve sonuçlar çelişkili (tartışmalı) olarak belirtilmiştir (104).

d) Sistosonografi

VÜR tanısında radyasyon içermeyen bir yöntem olan sistosonografi de yapılabilmektedir. Tetkik mesane içine yerleştirilen kateter yardımıyla çalkalanmış ya da ultrasonografik kontrast madde katılmış serum fizyolojik verilmesi ile gerçekleştirilir. Reflü tanısı, mikrokabarcıkların üreter veya renal pelvis içinde görüntülenmesi ile konulur (105). Kontrast harmonik görüntüleme, uyarılmış akustik emisyon gibi yeni teknikler ile düşük dereceli VÜR tanısı bu yöntemle konulabileceği bildirilmektedir. (106). Dezavantajları miksiyon fonksiyonu hakkında bilgi vermemesi, yüksek maliyeti, VÜR derecelendirmesi ile üreter ve üretranın anatomik değerlendirmesinde yetersiz olmasıdır (2).

e) Magnetik rezonans ürografi (MRÜ)

Üriner sistem morfolojisinin görüntülenmesinde MRÜ konvansiyonel ürografiye alternatif bir tetkiktir. Gebelerde, çocuklarda, renal yetmezliği olanlarda ve kontrast maddeye alerjisi olanlarda konvansiyonel ürografiye tercih edilir. İki farklı görüntüleme tekniğiyle gerçekleştirilir: T2 ağırlıklı hidrografik puls sekanslarının kullanıldığı kontrastsız MRÜ ve kontrastlı ekstratuar MRÜ (107). VÜR'e bağlı oluşan üriner sistem dilatasyonlarından yüksek evreli olanlar, özellikle incelemenin ilerleyen bölümlerinde üreter içindeki Godolinum-DTPA'nın yoğunluğundaki artış sebebiyle subjektif olarak ve üreteropelvikaliksiyel dilatasyon nedeniyle dolaylı olarak gösterilebilir. Ancak, miksiyon sırasında uygulanmadığı için MR ürografi ile reflü doğrudan gösterilemez (108). MRÜ'nün dezavantajlarından en önemlisi fonksiyonel bilgi alınamamasıdır. Normal üreterler, hidrasyon ve diüretik uygulaması olmadan çoğunlukla tüm seyri boyunca görüntülenemez. Ayrıca yüksek maliyet de önemli bir kısıtlayıcı etken olarak düşünülebilir. MRÜ' nün primer avantajı, konjenital displazi (konjenital kortikal defekt) ve sonradan gelişen renal skarı (sekonder kortikal defekt) ayırt edebilmesidir (109).

f) İşeme sistoüretrografi

Vezikoüreteral reflü şüphesi olan hastalarda en sık başvuru radyolojik tetkiktir. Temel endikasyonu çocuklarda tekrarlayan İYE ve VÜR şüphesinde reflüyü göstermek ve derecelendirmek, mesane boynu ve üretranın anatomisini görüntülemektir. Erişkinlerde ise mesane ve üretranın fonksiyonel bozukluklarında, vezikovajinal veya vezikokolik fistül ile mesanede rüptürü şüphesinde uygulanmaktadır (96).

Aseptik şartlarda üretradan foley sonda ile mesaneye girilerek mesanedeki rezidü idrar boşaltılır. Daha sonra serum fizyolojik ile dilüe edilmiş kontrast madde (300-500 cc) masadan 1 m yükseklikten, normal akım hızında, kateter ve sonda yoluyla mesaneye verilir. Dolum fazında ve miksiyon sırasında, böbrekleri de içine alacak şekilde mesanenin ve üretranın, ön-arka veya oblik pozisyonlarda, floroskop altında X-ışını kullanılarak belirli aralıklarla spot grafileri elde edilir (96). İşeme başladığında kateter çıkartılabilir. Ancak kateterin etrafından idrarın süzülmesi tercih edilen yöntemdir. Böylece mesanesini tam olarak boşaltamayan çocuklarda olduğu gibi tetkikin optimal yapılamadığı durumlarda mesane tekrar doldurularak yöntem tekrarlanabilir. Çünkü işeme sağlanmaz ise reflülerin yaklaşık % 20'si gözden kaçabilir (110).

En önemli dezavantajları kateterizasyon nedeniyle invaziv ve ağrılı olması, enfeksiyon riski taşıması, fizyolojik olmaması, yüksek dozda iyonize radyasyona maruziyeti ve aralıklı görüntü alınabilmesidir (109). 2006 yılında yapılan bir çalışmada, 0-13 yaş arası çocuklarda gonad dozunun erkeklerde 0.34-5.17 mGy (34-517 mRad), kızlarda 0.36-2.57 mGy (36-257 mRad) olduğu rapor edilmektedir (111). Bir-10 yaş arası çocuklarda 20 MBq Tc-99m kullanıldığında radyasyon maruziyeti mesane için 0,09-0,14 mGy, over için 0,005-0,01 mGy, testisler için dozun overlerden daha da düşük olduğu belirtilmektedir (112). VÜR ile beraber ipsilateral obstrüksiyon varlığında VÜR'ün doğru olarak derecelendirmesi mümkün değildir. Ayrıca enfeksiyon sonrası skarlanma ve nonobstrüktif dilatasyon ile ilişkili kalıcı kaliksiyel distorsiyon da VÜR'ün ciddiyetinin olduğundan fazla değerlendirilmesine yol açabilir. VSÜG çekilirken kullanılan teknik ve tetkiki yapan teknisyenden kaynaklanan evreleme yanlışlıkları olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, mesanenin aşırı şekilde doldurulması veya işeme sırasında suprapubik palpasyonla provakasyon yapılması yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. VSÜG çekilirken göz önüne alınması gereken bir diğer faktör de hastanın hidrasyon durumudur. Aktif İYE sırasında bakteriyel endotoksinlerin etkisiyle oluşan üreteral dilatasyon da VÜR'ün yanlış şekilde derecelendirmesine neden olabilir.

İşeme sistoüretrografide Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun, aşağıda sunulan derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (113) (**Şekil 4**):

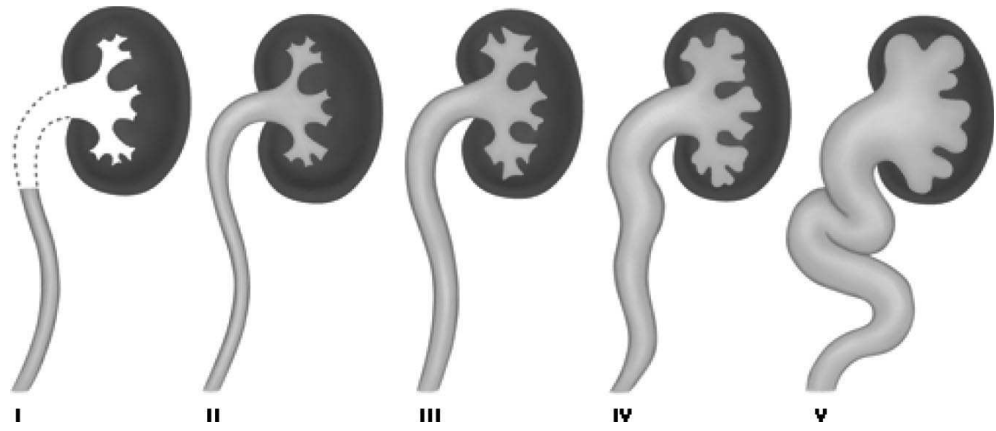
Derece I: Sadece üretere reflü.

Derece II: Dilatasyon olmaksızın üreter, pelvis ve kalikslere reflü, kaliks forniksleri normal.

Derece III: Üreterde ve pelviste hafif derecede dilatasyon, kalikslerde minimal küntleşme.

Derece IV: Üreterde orta derecede genişleme ve/veya kıvrımlanma, renal pelvis ve kalikslerde orta derecede küntleşme ve dilatasyon.

Derece V: Üreter, renal pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon ve kıvrımlanma, papillalarda silinme.



Şekil 4: Uluslararası VÜR derecelendirmesi (114).

2. Radyonüklid Yöntemler

a) Dinamik-statik böbrek sintigrafisi

Böbreklerin büyüklüğü, lokalizasyonu ve fonksiyonları vizüel ve semikantitatif olarak dinamik böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmektedir. Kullanılan radyofarmasötik maddenin IV bolus enjeksiyonundan sonra, böbrek parankimi tarafından tutulup mesaneye atılımına kadar olan süreç, tetkik boyunca seri görüntüler alınarak kaydedilmektedir. Bu görüntüler kullanılarak, radyofarmasötiğin kandan böbreklere, oradan da mesaneye doğru olan hareketinin zaman-aktivite eğrisi (renogram) oluşturulmaktadır. Renogram eğrisi üzerinde, her bir böbrek için OBF ayrı ayrı hesaplanır. Bu veriler (renogram eğrisi ve kantitatif renal fonksiyon parametreleri) renal patolojilerin tanı ve prognozunda önem taşımaktadır (115,116). Kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA), iyot (I)-123 ve I-131 ortoiodohippurat (OIH), Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m etilendisistein (EC) dir.

Belli başlı endikasyonlar olarak şunlar sıralanabilir:

- Tüm prerenal, renal ve postrenal üropatilerin ilk tanı döneminde böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Üreteropelvik darlık, üreterovezikal darlık gibi üriner sistemin tıkaçıcı hastalıklarında ve VÜR'de böbrek fonksiyonlarının ve drenajın değerlendirilmesi,
- Böbreklerin glomerüler filtrasyon hızı (GFH), efektif renal plazma akımı (ERPA), OBF gibi kantitatif parametrelerinin belirlenmesi,
- İndirekt RNS yapılacak hastalarda RNS öncesi,
- Renovasküler HT tanısının kaptoprilli sintigrafi ile doğrulanması,
- Konjenital veya akkiz böbrek anormalliklerinin belirlenmesi,
- İVÜ ile görüntülenemeyen böbreklerin fonksiyonunun saptanması,
- Cerrahi veya girişimsel tedavi yöntemleri sonrasında, tedavinin etkinliğin değerlendirilmesi ve izlemi,
- Transplante böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibi; akut, subakut ve kronik rejeksiyonun izlenmesi,
- Transplantasyon öncesi, vericilerin böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi,
- Böbrek patolojilerinde ve böbrek fonksiyonlarının etkilenebildiği sistemik hastalıklarda (diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, kemoterapi, zehirlenmeler vb.) böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibi. (117,118).

Kontrendikasyonları:

Hamilelik dışında herhangi bir kontrendikasyon belirtilmemektedir.

Rölatif kontrendikasyonları ve sınırlamaları:

Emzirenlerde 6 saat ara verilmeli, taşa bağlı olduğu bilinen obstruksiyonlarda diüretik kullanılmamalı, kontrastlı bir tetkik yapılacaksa önce sintigrafik çekim yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının belirgin azaldığı durumlarda diüretiğe yanıtın değerlendirilmesinde yetersizlikler olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.(118).

Hasta hazırlığı

Yapılacak tüm işlemler hasta ve hasta yakınlarına açıklanmalı, diüretik enjeksiyonundan sonra bazı hastalarda pelvikaliksiyel sistemdeki gerilmeye bağlı olarak ani ağrı olabileceği, çekim boyunca hareket etmemenin önemi anlatılmalıdır. Radyasyon dozunun azaltılması için hastaya sintigrafiden hemen sonra mesanenin boşaltılması söylenmelidir. İnfant ve küçük çocuklarda gerektiğinde sedasyon uygulanmalıdır.

Tübüler fonksiyonlar hidrasyondan etkilendiğinden dolayı, renal hemodinamiği bazal seviyenin üzerinde tutmak için her hastada optimal hidrasyon gereklidir. Dehidratasyon durumunda zaman-aktivite eğrisinde ekskresyon fazı uzamaktadır. Dehidratasyonu önlemek için 24 saat öncesinden diüretiklerin kesilmesi faydalı olabilir. Özellikle küçük çocuklarda oral sıvı alımının teşvik edilmesi yanında asıl olarak intravenöz hidrasyon tercih edilmelidir. Radyofarmasötik enjeksiyonundan 30-60 dakika önce 10 ml/kg oral sıvı alımı uygun hidrasyonu sağlamak için yeterlidir (117,119,120).

Dinamik böbrek sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler

Tc-99m DTPA

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, yaygın olarak kullanılan glomerüler bir ajandır. Tamamına yakını inüline benzer şekilde, diğer şelatör ajanlar gibi glomerüler filtrasyon ile süzülür. Ancak renal ekstraksiyon oranının düşük (% 20) olması, böbrek/zemin aktivite oranının, diğer ajanlara göre daha düşük olmasına neden olur. Tc-99m DTPA'nın eritrositlere belirgin difüzyonu yoktur. Enjekte edildikten sonra az bir kısmının (% 5-10) zayıfça plazma proteinlerine bağlanması filtrasyonunu yavaşlatır, bu nedenle ölçülen GFH değeri gerçek değerinden daha düşük hesaplanır (121). Kanda ve böbreklerde metabolize olmaz. Normal pik kortikal uptake 3-4. dakikada elde edilir. Beş dakika içinde toplayıcı sistem görüntülenmeye başlar, mesane 10-15 dakika içinde görülür. Enjekte edilen dozun yaklaşık % 90'ı 4 saat içinde idrarla atılır. Tc-99m DTPA'nın klirensi, inülin ve iyotalamat ile iyi korelasyon gösterir ve tübüler sekresyonu ve reabsorbsiyonu yoktur. Ekstraksiyon oranının düşük olması sebebiyle immatür böbreği olan infantlarda ve fonksiyonu azalmış böbreklerde, kaliteli bir görüntüleme elde etmek zordur (122). Ancak renal transplant olgularının değerlendirilmesinde perfüzyon önemli bir parametre olduğundan verilecek doz daha yüksek olabileceği için Tc-99m DTPA kullanılması önerilmektedir (123).

I-131 ve I-123 OIH

Böbreklerden ilk geçiş ekstraksiyonu yaklaşık % 85 gibi yüksek düzeydedir. Bu nedenle böbrek/zemin aktivite oranı yüksektir. OIH'nın % 80'i proksimal tübüllerden sekrete edilirken, % 20'si glomerüllerden filtre olur. Renal yetmezliği olan hastalarda Tc-99m DTPA'ya oranla daha iyi görüntüleme imkanı sağlar. Böbrek fonksiyonunun normal olduğu bir çalışmada, enjeksiyon sonrası 2-4. dakikada pik renal konsantrasyona ulaşılır. Yaklaşık % 70 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Enjekte edilen dozun % 70 kadarı 30 dakika içinde idrarla atılır. I-131 OIH uzun yarı ömrü, beta ışıması, 364 keV'lik yüksek enerji düzeyi ile böbreklere verdiği yüksek radyasyon dozu ve suboptimal görüntüleme özelliği (zayıf uzaysal rezolüsyon) nedeniyle rutin uygulamalarda kullanılmamaktadır. I-123 OIH, böbreklere düşük radyasyon dozu vermesi, 159 keV'lik enerji düzeyi ve gama kameraya uygun görüntüleme özelliği ile ideal bir renal radyofarmasötiktir. Ancak yarı ömrünün kısa (13 saat) olması ve siklotron ürünü olması nedeniyle gelişmiş merkezlerde sınırlı sayıda üretilebilmesi kullanımını kısıtlamaktadır (122).

Tc-99m MAG-3

Teknesyum ile işaretlenebilmesi ve OIH klirensi ile yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle, tübüler bir radyofarmasötik olan MAG-3'ün kullanımı giderek artmaktadır. MAG-3'ün yaklaşık % 2'si glomerüler filtrasyon yoluyla, % 98'i proksimal tübüllerden sekresyon yoluyla, çok az oranda da karaciğer yolu ile atılır. Tübüler reabsorbsiyonu yoktur. (124). Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda karaciğer ve safra kesesi aktivitesi biraz daha belirgin hale gelebilir. Normal bir çalışmada, pik aktivite zamanı enjeksiyon sonrası 3-5. dakikadır. % 97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu bağlanma MAG-3'ü vasküler alanda tutar ve böbrek/zemin aktivite oranını artırırken renal ekstraksiyonu yavaşlatır. Klirensi ise OIH'nın % 60'ı kadardır (122). Ekstraksiyon oranı % 40-50 arasında olup DTPA'nın iki katından fazladır; bu yüzden özellikle sınırda renal yetmezlik ve kompanse rezerv varlığı ile obstrüksiyon şüphesi olan hastalarda tercih edilen bir ajandır. Enjekte edilen dozun yaklaşık % 70'i 30 dakika içinde vücuttan atılır. Normal erişkinlerde OIH ile ölçülen ERPA değeri 600 ml/dk iken Tc-99m MAG-3'de bu değer 340-400 ml/dk bulunur. Bu değer normal GFH değerinden (125 ml/dk) çok daha fazladır. Bu yüzden görüntü kalitesi DTPA'ya oranla daha iyidir (120,125,126).

Tc-99m EC

Farmakokinetiği Tc-99m MAG-3'den ziyade OIH'a daha çok benzer. Normal bireylerde ve renal yetmezliği olanlarda OIH ile benzer klirens değeri göstermekte olup sağlıklı bireylerde 473 ± 22 ml/dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır. Tübüler ajanlar içinde ERPA hesabı için ideale en yakın olanıdır. Plazma klirensi, yüksek ekstraksiyon oranı nedeniyle MAG-3'ten yaklaşık % 30 daha fazladır. Glomerüllerden Tc-99m MAG-3'e nazaran daha fazla miktarda filtre olur ve tübüler reabsorbsiyonu yoktur. Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanmakta olup OIH ve MAG-3'e göre daha düşüktür. Eritrositlere OIH'a oranla (% 5,7) daha düşük miktarda geçer. Ekstrarenal klirensi yaklaşık % 6'dır. Renal ekskresyon paterni OIH ile hemen hemen aynıdır. Tc-EC'nin enjekte edilen dozunun yaklaşık % 70'i 1 saat içinde idrara atılır. Anürik hastalarda önemli derecede safra kesesi ve barsak aktivitesi görülmezken çok az miktarda karaciğer aktivitesi görülür. MAG-3 ile karşılaştırıldığında, düşük karaciğer ve zemin aktivitesi nedeniyle görüntü kalitesi daha iyidir. EC düşük radyasyon dozu, yüksek görüntü kalitesi, işaretleme işleminin kolaylığı, radyokimyasal saflığının yüksekliği ve hazırlandıktan sonra uzun süre stabil kalması nedeniyle renal görüntüleme için çok uygun bir radyofarmasötik ajan olmasına rağmen, pahalı olması nedeniyle kullanımı kısıtlanmaktadır (127,128).

Radyofarmasötik seçimi ve doz

Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde, Tc-99m DTPA en uygun radyofarmasötik olmasına rağmen, bilateral renal yetmezliği olan hastalarda ve küçük çocuklarda, böbrek/zemin aktivite oranının düşük olması değerlendirmeyi güçleştirir ve şüpheli yorumlara neden olabilir. Yüksek ekstraksiyon oranlarından dolayı I-131 OIH, Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m EC ile kaliteli görüntüler elde edilir. Yenidoğan bebeklerde, tübüler matürasyon büyük oranda gelişmiş olduğundan Tc-99m MAG-3 ile yeterli kalitede görüntüler elde edilebilir. Proteinlere yüksek oranda bağlandığı için intravasküler alanda kalması, yüksek ekstraksiyon oranı, hızlı ekskresyonu ve düşük radyasyon dozu nedeniyle Tc-99m MAG-3, infantlarda ve küçük çocuklarda, özellikle diüretikli böbrek sintigrafisinde en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik ajandır (119,129).

İyi bir dinamik çalışma için radyofarmasötik, intravenöz (IV) yoldan bolus tarzında enjekte edilmeli ve ardından damar yolu serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Radyofarmasötiğin damar dışına kaçması durumunda klirens ölçümü düşmekte ve

renogram eğrisi sağa kaymaktadır. Tc-99m DTPA'nın çocuklardaki dozu 200 mikroCi/kg, minimum dozu 74 MBq (2 mCi), maksimum dozu ise 370-740 MBq (10-20 mCi)'dir. Tc-99m MAG-3'ün minimum dozu 37 MBq (1 mCi), çocuklarda 100 µCi/kg; yetişkin dozu 110-185 MBq (3-5 mCi)'dir (122).

Renografi için önerilen diüretik furosemiddir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan ve diğer diüretiklere cevap vermeyen hastalarda bile etkilidir. Etkisi IV enjeksiyon sonrası 1-2 dakika içinde başlar ve maksimum seviyesine 15. dakikada ulaşır. İnfantlarda 1 mg/kg, erişkinlerde maksimum 40 mg dozunda uygulanır (8). Bir yaşından büyük çocuklarda doz 0,5 mg/kg'a azaltılabilir. Diüretik enjeksiyonunun damar dışına yapılması halinde yanlılıkla obstrüksiyon tanısı konabilir. Genellikle tetkik süresinin ortasında yapılmakla birlikte, diüretikli renogafide diüretiğin ne zaman yapılacağı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Şimdiye kadar farklı diüretik protokolleri tanımlanmıştır. F-15 protokolünde, diüretik radyofarmasötik enjeksiyonundan 15 dakika önce; F+0 protokolünde radyofarmasötik ile aynı anda; F+20 protokolünde ise diüretik enjeksiyonu radyofarmasötik enjeksiyonundan 20 dakika sonra yapılmaktadır (130). F+0 protokolünün farklı bir başka şekli de furosemidin radyoaktif madde enjeksiyonundan sonraki 2-3 dakikada verilmesidir (118).

Çekim prosedürü

Hasta supin pozisyonda yatacak ve dedektör posteriorda olacak şekilde pozisyon verilmelidir. Hastanın supin pozisyonda yatması böbrek derinlik farkını minimuma indirecek ve çocuğun hareket etmesini engelleyecek önlemlerin alınmasını kolaylaştıracaktır. Rutinde geniş görüş alanlı gama kamera ve düşük enerjili, genel amaçlı kollimatör kullanılır. Eğer Tc-99m ile işaretli radyofarmasötik kullanılıyorsa enerji düzeyi 140 keV; enerji pencere aralığı % 20 seçilir. Görüntüler 64x64 veya 128x128 matrisde kaydedilir. İlk 1-2 dakika her biri 0,5-1 saniyelik, ardından 20-30 dakika her biri 15-30 saniyelik dinamik görüntüler alınır. Sonrasında geç statik ve/veya mesane boşaltımı sonrası statik görüntüler alınır (117).

Verilerin analizi ve yorumlanması

Böbreklerin kameraya olan uzaklıklarındaki farklılık, her bir böbreğin oransal fonksiyonunun yanlış hesaplanmasına neden olabilir. Hastalar supin pozisyonda yatırılıp posteriordan görüntü alındığında, çoğu vakada derinlik farkı düzeltilmesine gerek kalmaz. Böbreklerde asimetrik boyut ve lokalizasyon olması durumunda

gerekebilir. Bir cm'den fazla olmayan derinlik farkı rölatif fonksiyon hesabında önemli hatalara yol açmadığı bildirilmektedir (117).

Böbrek ilgi alanı, normal tutulum gösteren böbrekler için ilk 1-2 dakikalık toplatılmış görüntülerden çizilmelidir. Böbrek ilgi alanı 'dikdörtgen' veya 'serbest' ('irregüler') şekilde çizilebilir. Böbrek fonksiyonları kötü olan hastalarda ileri dönem görüntülerin toplatılması yararlı olabilir. İlgi alanı çiziminde tüm böbreğin ilgi alanı içerisine girmesine dikkat edilmelidir. Pelvikaliksiyel staz görülen durumlarda, staz bölgesinin ilgi alanı dışında tutulması veya sadece staz bölgesinin etrafından ilgi alanı çizimi gibi farklı uygulamalar vardır (118).

Zemin aktivite ilgi alanı için en ideal seçim perirenal ilgi alanıdır. Böylece hem infrarenal (renal fossa) hem de suprarenal (vasküler geri plan) yapılar dahil edilmiş olur. Yenidoğanlarda perirenal alanın küçük olmasından dolayı, zemin ilgi alanı seçiminde güçlük çekilmektedir.

Kardiak ilgi alanı, OBF hesabında Rutland/Patlak yöntemi kullanılacak ise çizilmesi gerekli olan ilgi alanıdır. Sol ventrikül merkezinden sayımın en yüksek olduğu bölgeden 'dikdörtgen' şeklinde çizilir.

Zemin aktivite düzeltmesi, zemin aktivite ilgi alanlarının böbrek ilgi alanlarına göre piksel düzeltmesi yapılarak uygulanmalıdır. Aynı düzeltme, işeme sonrası alınan görüntüde de uygulanmalıdır (118).

Her iki böbrek çevresinden ve zeminden elde edilen ilgi alanlarından, böbreklere ait zaman-aktivite eğrileri (renogram eğrileri) oluşturulur. Renogram eğrisi; perfüzyon, konsantrasyon ve ekskresyon fazı olmak üzere üç bölümden meydana gelmektedir. Böbrekler "kardiyak output"un yaklaşık % 20'sini aldıkları için eğrinin ilk kısmı böbreğin kanlanmasını yansıtmaktadır. Bu faz, enjeksiyondan yaklaşık 15-20 saniye sonra başlamakta ve 20-40 saniye içinde tepe noktasına ulaşmaktadır. Normalde, aktivitenin abdominal aortada görülmesini takiben 3-5 saniye içerisinde böbreklerde izlenmesi gerekmektedir. Böbreklerde prerenal hasar varlığında bu faz etkilenmektedir. Tutulum fazına ait (tübüler ajanlar için 60-120 sn arası bir dakikalık görüntü) görüntüler toplatılmalıdır. Bu, direkt parankimal fonksiyonu gösteren bir görüntüdür. Her ne kadar parankimal fonksiyonun gösterilmesinde kullanılacak olan tetkik Tc-99 DMSA kortikal sintigrafi olsa da, dinamik böbrek sintigrafisinde de ilk bir dakikalık görüntünün parankimal defektleri gösterebileceği bildirilmektedir (120,131). Eğrinin ikinci bölümü

olan konsantrasyon fazında ilgi alanı içerisindeki aktivite daha yavaş yükselerek 3-5 dakika içinde maksimuma (T max) ulaşır. Bu faz, verilen radyofarmasötüğün böbrekler tarafından ekstraksiyonunu yansıtır. GFH ve ERPA gibi renal kantitatif analizler konsantrasyon fazından hesaplanır. Tübüler akümülayonu yansıttığı için, tübülointerstisyel hastalık gibi böbrek hastalıkları bu fazı etkiler. Üçüncü faz olan ekskresyon fazında böbreklerdeki aktivite, T max sonrası 3-5 dakika içinde toplayıcı sistemler aracılığı ile mesanede birikmeye başlar. Bu fazda renogram eğrisi hızla düşmeye başlar. Yarılanma zamanı (T1/2), maksimum konsantrasyondaki aktivitenin yarılanması için geçen süredir yani yarısının tamamlandığı zamandır. Diüretiğe verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. T1/2 değerleri kullanılan radyofarmasötüğe, hesaplama yöntemine, hastanın hidrasyon düzeyine, renal pelvisin kapasitesi ve esnekliğine, diüretik enjeksiyon zamanına ve dozuna, mesanenin durumuna bağlı olarak değişebilir. Genel olarak renogram eğrilerinin elde ediliş şekilleri, böbrek ilgi alanlarının seçimi, diüretik veriliş zamanı ve kullanılan yazılım, her merkezde farklı olabileceği için önerilen kesin bir rakam yoktur. Ancak T1/2 değeri 10 dakikanın altında ise normal, 10-20 dakika arasında ise cevap sınırdan veya belirsiz, 20 dakikanın üzerinde ise obstrüksiyon lehine değerlendirilir (117,119). Dinamik çalışma sonrası indirekt RNS planlanıyorsa çalışma sırasında diüretik yapılmamalıdır, zira nonfizyolojik olarak artmış idrar akım hızı VÜR saptanmasını güçleştirebilir (132).

Perfüzyon indeksi, böbreklerin kanlanma durumunu kantitatif olarak yansıtmaktadır. Böbrekler ve abdominal aortaya (transplant böbrekler için iliak artere) ilgi alanları çizilir. Radyofarmasötüğün IV enjeksiyonunu takiben ilk dakikada alınan seri görüntülerde, ilgi alanları içerisindeki aktivite seviyeleri kaydedilerek, bir zaman-aktivite eğrisi oluşturulur. Renal eğriler abdominal aorta eğrisine oranlanarak perfüzyon indeksi hesaplanır (122,133).

Böbreklere veya böbreklerin herhangi bir segmentine ilgi alanı çizilerek her bir böbreğin veya segmentin toplam renal fonksiyona katkısı hesaplanabilir. Kullanılan radyofarmasötüğün toplayıcı sistemde henüz izlenmediği görüntüler kullanılır. OBF hesaplamada önerilen yöntemler Integral-Area Under Curve veya Rutland-Patlak analiz yöntemleridir.

Renal fonksiyonlar bozulunca renogram eğrisinin ekskresyon fazında çoğu kez anormal uzama görülür. 20-30 dakika/maksimum aktivite oranı, 20-30 dakikalar arası zemin

aktivitesi düzeltilmiş böbrek ilgi alanlarından elde edilen aktivite sayımının, Tmax sırasında zemin aktivitesi düzeltilmiş böbrek ilgi alanlarından elde edilen aktivite sayımına oranlanması ile hesaplanır. Radyofarmasötüğün pelvikaliksiyel retansiyonları bu oranları bozacağı için, doğru kantifikasyon için kortikal böbrek ilgi alanlarının kullanılması daha güvenilirdir. 20-30 dakika/maksimum radyoaktivite oranı, normal fonksiyon gösteren böbreklerde $0,18 \pm 0,06$ olarak bulunmuş, 0,36'nın üzeri anormal olarak değerlendirilmiştir. 20-30 dakika/3 dakika aktivite oranının, normalde 0,3'ün altında olması beklenir. 0,15 düzeyinde artış anormal olarak kabul edilir. Bu oranların hesaplanmasında değişik merkezler arasında farklılıklar bulunmaktadır (134).

b) Renal kortikal sintigrafi

Renal kortikal sintigrafi renal parankimal hasarın göstermek amacı ile kullanılmaktadır. Kortikal sintigrafi hasarı renal US'ye göre iki kat, IVP' ye göre dört kat daha fazla göstermektedir (135). Kortikal görüntüleme ajanları Tc-99m DMSA ve Tc-99m GH'dır.

Endikasyonları:

- Piyelonefrit teşhisi,
- Renal skar ve akut pyelonefritten 3-6 ay sonra böbreklerin durumunun tespiti,
- Böbrek boyut, şekil ve pozisyon anomalisi tespiti,
- Renal kitle araştırılması,
- Soliter veya ektopik renal doku (pelvik böbrek) tespiti,
- At nalı ve psödoatnalı böbreklerin değerlendirilmesi,
- Allerji nedeniyle iyotlu kontrast ajanlar ile radyolojik çalışma yapılamaması. (135,136).

Kontrendikasyonları:

Hamilelik dışında herhangi bir kontrendikasyon belirtilmemektedir.

Kortikal sintigrafide kullanılan radyofarmasötikler

Tc-99m GH

GH'ın % 80'i glomerüler filtrasyonla atılırken, % 15-20'si proksimal kortikal tübüllerde fikse olur. Bu sayede hem korteks imajlamasında kullanılırken hem de böbrek süzme fonksiyonunu görüntülememizi sağlar. Tc-99m GH ile görüntüleme iki evrede yapılır.

İlk 25-30 dakika içinde kanlanma ve fonksiyon bakılır, sonrasında geç statik imajlar alınır. Renal tutulum renal kan akımına ve tübüler fonksiyona bağlıdır. Karaciğer yoluyla ekskresyon olabilir ve safra kesesi dolması izlenebilir. Renal tübüler asidozlu hastalarda Tc-99m GH tutulumu Tc-99m DMSA'ya göre daha az etkilenir ve bu hastalarda daha yararlı olabilir (122).

Tc-99m DMSA

Tc-99m DMSA ile renal kortikal sintigrafi, VÜR tanısı almış hastalarda parankim fonksiyon parametrelerinin ve OBF'nin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Tc-99m DMSA'nın enjeksiyondan 2 saat sonra % 40-65'i proksimal tübüler hücreler tarafından tutulur. Böbrek parankimini görüntüleyen en iyi radyofarmasötiktir (137). Renal tutulumunun yavaş olması ve düşük üriner ekskresyon (dozun % 25'i) nedeniyle toplayıcı sistemi ve alt üriner sistemi değerlendirmek için yeterli değildir. Proksimal tübüleri etkileyen renal tübüler asidoz ve Fankoni sendromu gibi hastalıklar Tc-99m DMSA'nın tutulumunu etkiler. Serum kreatinini yüksekse hedef/zemin aktivite oranı azalır. Tc-99m DMSA'nın kortikal tutulumunun Tc-99m GH'tan yüksek olması nedeniyle daha iyi görüntü rezolüsyonu elde edilir.

Tc-99m DMSA erişkinde 5 mCi (185 MBq) doza kadar intravenöz verilebilir. Çocukta genellikle 50 µCi/kg (1,85 MBq/kg) doz kullanılırken, minimum doz 600 µCi (22,2 MBq) dir (122).

Çekim prosedürü

Radyofarmasötik enjeksiyonundan 2-4 saat sonra görüntüleme yapılabilir. Azalmış renal fonksiyon ve klirens varlığında daha geç görüntü alınması uygundur. Obstrükte bir sistem varlığında ise geç görüntüleme öncesi diüretik enjeksiyonu önerilebilir veya hasta 24 saat sonra tekrar görüntülemeye alınabilir Her iki böbreğin yüksek çözünürlüklü, paralel delikli kolimatörler ile anterior, posterior ile sağ ve sol posterior oblik statik görüntüleri alınmalıdır. 128x128 veya 256x256 matrikste minimum 200,000 sayım (minimum 5 dakika) alınmalıdır. Anterior statik görüntüleme özellikle atnalı ve pelvik böbrek gibi lokalizasyon anomalisi olan böbreklerde gereklidir.

SPECT görüntüleme 128x128 matrikste 360 derece rotasyon ile hasta sırtüstü pozisyonda yatarken elde edilmelidir. Pinhole kolimatör ile görüntüleme yapmak mümkün olup 150,000 sayım (minimum 10 dk) almak gerekir.

Verilerin analizi ve yorumlama

Oransal böbrek fonksiyonu ölçümü konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak; renal derinlik düzeltimi kullanılabilir, ön-arka geometrik ortalama kullanılabilir ya da zemin aktivite düzeltimi uygulanabilir. Normal OBF genelde % 50-50 ile % 44-56'ya kadar değişkenlik gösterebilir (137).

Enflamasyonda normal kontür veya hafif genişleme, tek veya çok, lokal veya diffüz parankimal aktivite kaybı, aktivite tutulumunda hafif veya ileri derecede azalma görülebilir, hacim kaybı beklenmez. Renal skarda korteks incilmesi ile birlikte diffüz ve keskin kontür bozulması, herhangi bir şekilde renal volüm kaybı ya da belirgin aktivite kaybı mevcuttur (137,138).

c) Radyonüklid sistografi

Radyonüklid sistografi, VÜR araştırılmasında konvansiyonel radyolojik yöntemlere göre belirgin olarak az gonodal radyasyon vermekle birlikte eş düzeyde duyarlılığa sahip bir tetkiktir. Ancak anatomik detay sağlayamaması en önemli dezavantajıdır (139). Bir-10 yaş arası çocuklarda 20 MBq Tc-99m kullanıldığında radyasyon maruziyeti mesane için 0,09-0,14 mGy, over için 0,005-0,01 mGy, testisler için dozun overlerden daha da düşük olduğu belirtilmektedir (112).

Endikasyonları:

- İYE olan çocuklarda VÜR araştırılması,
- Ailesel VÜR teşhisi,
- Tıbbi tedavi sonrası VÜR araştırılması,
- Anti-reflü cerrahinin sonucunun değerlendirilmesi
- Reflüde mesane disfonksiyonunun seri değerlendirilmesi (132).

Kontrendikasyonları:

Herhangi bir kontrendikasyon belirtilmemektedir (140).

Radyonüklid sistografi yöntemleri direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Direkt radyonüklid sistografi

Direkt RNS, VSÜG'de olduğu gibi, mesane kataterizasyonunu takiben radyonüklid ve serum fizyolojik ile mesanenin azami distande hale getirilerek doldurulması esnasında,

miksiyon sırasında ve sonrasında ardışık görüntü alınmasını sağlamaktadır. VSÜG'e göre çok daha az radyasyon dozuyla hem dolum fazındaki hem de işeme fazındaki VÜR'ü tespit edebilmektedir. VÜR tespitinde en az VSÜG kadar duyarlı hatta küçük çocuklarda ondan daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (9,10).

Mesane kateterizasyonunu takiben radyofarmasötik madde (0,5-1 mCi Tc-99m perteknetat, Tc-99m sülfür kolloid, Tc-99m DTPA) vücut ısısında 250-500 cc serum fizyolojik ile karıştırılır. Çekim masasından 70-100 cm kadar yükseklikten, normal akım hızında, kateter ve sonda aracılığı ile mesaneye yavaşça verilir. Kateterizasyon yerine suprapubik olarak da radyofarmasötikli serum fizyolojik verilebilir. Bu uygulamanın daha güvenli ve daha az travmatize edici olduğu yönünde görüşler vardır (141). Dolum fazında hasta sırtüstü pozisyonda olmalı, düşük enerjili genel amaçlı kolimatörle, 64x64 veya 128x128 matrikste, 2-5sn/kesit olacak şekilde ve hastanın posteriorundan görüntü alınmalıdır. İşeme görüntüleri kamera posteriorda iken infant ve koopere olmayan çocukta sırtüstü, koopere çocukta oturur pozisyonda alınmalıdır. Rezidüel mesane hacmini hesaplamak için işeme öncesi ve sonrası görüntüler alınmalıdır (132).

Direkt RNS değerlendirmesi görseldir. Öncelikle "cine" imajlar değerlendirilir. Hasta hareketi olmadığı sürece VÜR, mesane hacmi ve işeme akım hızı kantitatif teknikler ile saptanabilir. Mesane ve böbrek üzerinden ilgi alanları alınır ve zaman-aktivite eğrileri çizilir. Mesane dışında üreter veya pelvikaliksiyel sistemde belirlenen bir aktivite varlığında VÜR tanısı konur (132).

Willi ve Treves 1985'te RNS ile reflüyü derecelendirmiştir(142):

Derece I: Üreterlere sınırlı reflü (radyolojik Derece I).

Derece II: Renal pelvise ulaşan ancak dilatasyon göstermeyen reflü (radyolojik Derece II ve III).

Derece III: Renal pelvis ve üreterlerin dilate görünüm aldığı reflü (radyolojik Derece IV ve V).

İndirekt radyonüklid sistografi

İndirekt RNS, sfinkter kontrolü kazanmış çocuklarda mesane kateterizasyonuna gerek duymadan IV radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası renal fonksiyonların ve drenajın değerlendirilmesinin yanı sıra VÜR tanısını için yapılan bir görüntüleme işlemidir. Tc-

99m MAG-3 veya Tc-99m DTPA ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisi çalışmasını takiben uygulanmaktadır.

Dinamik çalışma sonrasında, çocuk kendini miksiyona hazır hissettiğinde, gama kamera detektörü vertikal olarak hastanın posteriorunda olacak şekilde hazırlanır. Hasta oturur pozisyondayken (erkekse ayakta da olabilir) miksiyondan yaklaşık 30 saniye önce görüntüleme başlatılır ve miksiyon sonuna kadar 2-5 sn/kesit olacak şekilde görüntüler alınır, görüntülemeye miksiyon sonrası 30 saniye daha devam edilir. Eğer böbrek ve üreterde aktivite stazı devam ederse çocuk temizlenene kadar beklemek uygun olacaktır. İlk miksiyonda reflü saptanamaması, olmadığı anlamına gelmez, toplayıcı sistemlerdeki aktivite tamamen boşalana kadar çalışmaya devam edilmelidir. (143).

Görsel değerlendirmede “cine” görüntülere bakılır. Bu görüntüler miksiyon öncesi böbrek aktivitesiyle uygun (düşük) pencere ayarında karşılaştırılır. Kantitatif değerlendirmede, böbrek, mesane ve üreterlerden ilgi alanları alınarak oluşturulan eğrilerin analizinde izlenen ani artış “cine” görüntülerinde de mevcutsa VÜR lehine değerlendirilir (132,143). Ayrıca idrar volümü ölçülerek, işeme öncesi ve sonrası mesane eğrisi arasındaki sayım farkı ml şekline dönüştürülebilir ve rezidü idrar miktarı hesaplanabilir.

İşeme sistoüretrografi ve direkt yöntemle göre çok daha fizyolojik olması, mesane kateterizasyonu gerektirmemesi, devamlı görüntüleme imkanı sağlaması ve dinamik çalışma dışında ek radyasyon dozuna ihtiyaç duyulmaması indirekt RNS'nin avantajlarıdır. Dezavantajları ise anatomik detay verememesi, sadece işeme fazının görüntülenmesi ve tuvalet eğitimi olan çocuklarda yapılabilmesidir (143).

VÜR TEDAVİSİ

Tedavide temel amaç renal parankimal hasarı ve VÜR'ün diğer komplikasyonlarını önlemek, böbrek parankiminin maksimal gelişimini sağlamak ve böbrek fonksiyonlarını korumaktır (144). Çocuğun büyüme ve gelişmesiyle birçok VÜR'ün kendiliğinden iyileşebildiği göz önüne alınarak, özellikle erken yaşlarda ve düşük dereceli VÜR'lerde profilaktik antibiyotik ile böbrekler koruma altına alınır. Mesane disfonksiyonu varsa profilaksiye antikolinerjik veya antispazmodiklerin de katılması önemlidir. VÜR tedavisi skar gelişimi açısından yüksek risk gruplarında daha agresif iken, orta ve düşük dereceli risk gruplarında daha konservatiftir. Cerrahi iki şekilde uygulanır; endoskopik tedavi ve açık cerrahi. Uygun olgularda endoskopik tekniklerle, subüreterik sentetik

madde enjeksiyonu yapılarak anatomik yapıya uygun tedavi olanakları sağlanmaktadır. Açık cerrahi tedavi tekrarlayıcı, tedaviye yanıt alınamayan enfeksiyonu, yüksek dereceli reflüsü, kalıcı parankim hasarı veya şiddetli anatomik malformasyonları olan VÜR hastalarında uygulanmaktadır (145).

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde Haziran 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 08.01.2008 tarih ve 2008/17 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğu onaylandı. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu kurallarına uygun olarak, yapılacak işlemler konusunda bilgilendirildi, sözlü ve yazılı rızaları alındı.

1. Hastalar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Nefroloji Bölümü'nde VÜR tanısıyla veya tekrarlayan İYE tanısıyla takip edilen ve VSÜG planlanan iki hasta grubuna ait, yaşları 3-16 arasında değişen (ortalama 8 ± 3 yaş) 76 çocuk hasta (16 erkek, 60 kız) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alma kriterleri:

- Mesane kontrol yeteneğini kazanmış 3 yaş ve üzeri hastalar
- VÜR ya da tekrarlayan İYE nedeniyle VSÜG planlanan hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Kontrast maddeye karşı alerji hikayesi olması
- Böbrekte füzyon anomalileri olması
- Nörojenik mesane varlığı
- Üreteropelvik darlık ve vezikoüreteral darlık bulunması

- Pozisyon vermeyi engelleyen ek ortopedik rahatsızlıkların olması
- Kooperasyona engel olacak mental retardasyon bulunması
- Polikistik böbrek hastalığı bulunması
- Nefrolitiazis ya da yer işgal eden lezyon varlığı
- Tetkikler arasında subüreterik enjeksiyon tedavisi uygulanması
- US'de belirgin pelvikaliksiyel ektazi varlığı
- Akut İYE bulunması

2. Çalışma Protokolü

Tüm hastalara VSÜG çalışması yapıldı. VSÜG'ün yapılmasından önceki ve sonraki iki hafta içerisinde Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi ile birlikte indirekt RNS çalışması uygulandı. Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek çalışmasını takiben aynı hafta içerisinde Tc-99m DMSA ile kortikal sintigrafi yapıldı. VSÜG ve indirekt RNS ile elde edilen sonuçlar VÜR ve tekrarlayan İYE tanısı olan hasta gruplarında karşılaştırıldı. Ayrıca aynı hasta grubunda Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankim fazı görüntüleri ile Tc-99m DMSA kortikal sintigrafiler semikantitatif olarak skorlanarak, renal parankimal lezyonların değerlendirilmesinde ve OBF hesaplanmasında iki yöntem karşılaştırıldı.

3. Yöntemler

a) İşeme sistoüretrografi

Hasta hazırlığı ve çekim prosedürü

İşlem öncesinde hastalar görevli doktor tarafından steril şartlarda yaşa uygun foley sonda kullanılarak kateterize edildi. Tahmini mesane kapasitesi “[yaş (yıl) + 2] ×30” formülüne göre hesaplandı (146,147).

Floroskopi cihazı ile önce mesane boş iken bir film alındı. Vücut ısısına getirilen serum fizyolojikle 1:2 oranında dilüe edilen, masadan 1 m yükseklikten, normal akım hızında, kateter ve sonda yoluyla verilen noniyonik kontrast madde (ioheksol) ile mesane yavaş yavaş doldurulmaya başlandı. Mesane doldurulurken mesane kontürleri değerlendirildi ve mesanede anormal bir görünüm veya VÜR tespit edildiğinde spot görüntüler alındı. Hasta işeme hissi geldiğini söyleyinceye kadar, küçük çocuklarda ise sonda kenarından

idrar çıkışı oluncaya kadar mesane dolumu sağlandı. Mesane doldurulduktan sonra böbrekler ve mesane görüntü alanı içinde olacak şekilde ön-arka ve oblik pozisyonlarda grafler alındı. Daha sonra foley sonda çıkarıldı ve hasta işetildi. İşeme esnasında VUR olup olmadığı değerlendirildi. İşeme sona erdiğinde mesanede rezidü idrar kalıp kalmadığını görebilmek ve üriner sistem anomalileri ile eşlik eden diğer patolojileri değerlendirmek için bir film daha çekilerek işlem sonlandırıldı. Tüm işlemler yaklaşık 15 dakikada tamamlandı. VSÜG çalışması, Radyoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Philips Multidiagnosed-3 marka C kollu floroskopi cihazı kullanılarak yapıldı.

Verilerin analizi

Reflü varlığında, aşağıda belirtilen Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun kriterleri kullanılarak derecelendirme yapıldı (113).

Derece I: Sadece üretere reflü.

Derece II: Dilatasyon olmaksızın üreter, pelvis ve kalikslere reflü, kaliks forniksleri normal.

Derece III: Üreterde ve pelviste hafif derecede dilatasyon, kalikslerde minimal küntleşme.

Derece IV: Üreterde orta derecede genişleme ve/veya kıvrımlanma, renal pelvis ve kalikslerde orta derecede küntleşme ve dilatasyon.

Derece V: Üreter, renal pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon ve kıvrımlanma, papillalarda silinme.

Ayrıca Derece I ve II “düşük dereceli VÜR”, Derece III, IV ve V “yüksek dereceli VÜR” olarak gruplandı.

Standart değerlendirme formuna (**Hasta değerlendirme formu-I**) VSÜG sonuçları kaydedildi.

b) Tc-99m MAG-3 sintigrafisi

Radyofarmasötik hazırlanması

Tc-99m MAG-3, ticari kitten (TechnoScan MAG3, Mallinckrodt, St. Louis, USA) üretici firma tarafından hazırlanan prospektüs doğrultusunda hazırlandı. Bu işlem için sırasıyla, reaksiyon viali kurşun muhafaza içine yerleştirilerek vialin lastik tapası

antiseptikle silindi ve havalandırma sağlayacak bir enjektör ucu yerleştirdi. Reaksiyon vialı içerisine, 740-3700 MBq (20-100 mCi) aktivite içeren 4-10 ml'lik steril sodyum perteknetat çözeltisi enjekte edildi. Vial içindeyken enjektöre 2 ml argon gazı çekildi böylece stannous iyonunu okside etmek için diğer enjektör ucundan vial 2 ml hava geçişi sağlanmış oldu. Takiben, hem enjektör ucu hem de enjektör çıkarıldı. Vial gerekli karışımı sağlamak için birkaç kez hafifçe çalkalandı. Çözeltinin partiküler madde içerip içermediği ve berraklığı görsel olarak kontrol edildi. Kurşun muhafaza, içindeki vial ile birlikte kaynayan suyun içerisine yerleştirildi ve 10 dakika kaynatıldı. Kaynama işlemi sonrası sudan çıkarılan muhafaza içindeki vial soğuması için bekletildi. Radyofarmasotığın kalite kontrolü SEP-PAK kolon kromatografisi ile yapıldı ve radyokimyasal saflığın % 90'ın üzerinde olması halinde çalışmaya devam edildi.

Radyofarmasotik dozu 2,6-5,2 MBq/kg (70-140 µCi/kg) ve minimum dozu 37 MBq (1 mCi) olacak şekilde hastalara enjekte edilmek üzere hazırlandı.

Hasta hazırlığı

Hastaların Tc-99m MAG-3 ile dinamik böbrek çalışması öncesi hidrasyonu, standardizasyon için parenteral yolla yapıldı. Tüm çocuklarda antekübital vene IV kanül takıldı. Otuz dakika öncesinden test başlangıcına kadar, 10-15 ml/kg olacak şekilde % 0,9 NaCl solüsyonu ile hidrasyon işlemi gerçekleştirildi. Çalışmadan hemen önce, çocukların mesanelerini boşaltmaları sağlandı. Hiçbir hastaya sedasyon uygulanmadı. Hareketi önlemek için hasta, vücudunun batın bölgesinden masaya kuşakla bağlandı. Hareketlerine mani olmak ve anksiyetelerini önlemek amacıyla yakınlarının çalışma süresince çocukların yanında kalmaları sağlandı.

Çekim prosedürü

Düşük enerjili genel amaçlı paralel delikli kollimatör takılı, tek dedektörlü gamma kamera görüntüleme cihazına (Toshiba GCA 602A/SA, Tokyo, Japonya) hasta supin pozisyonda (hareketi en aza indirmek amacıyla) yatırıldı. Kamera dedektörü hasta masasına mümkün olduğunca yaklaştırılarak böbrekler, üreterler ve mesane görüş alanına girecek şekilde posteriordan görüntü alacak konuma getirildi. Teknesyum için enerji seviyesi 140 kilo elektron volta (keV) ve pencere aralığı % 20'ye ayarlandı. Hastanın kolundaki damar yolundan bolus tarzında Tc-99m MAG-3 enjeksiyonu yapılarak hemen ardından damar yolu 10 cc serum fizyolojik ile yıkandı. Enjeksiyon ile eş zamanlı olarak görüntü toplama işlemi başlatıldı ve üriner sisteme ait dinamik-statik

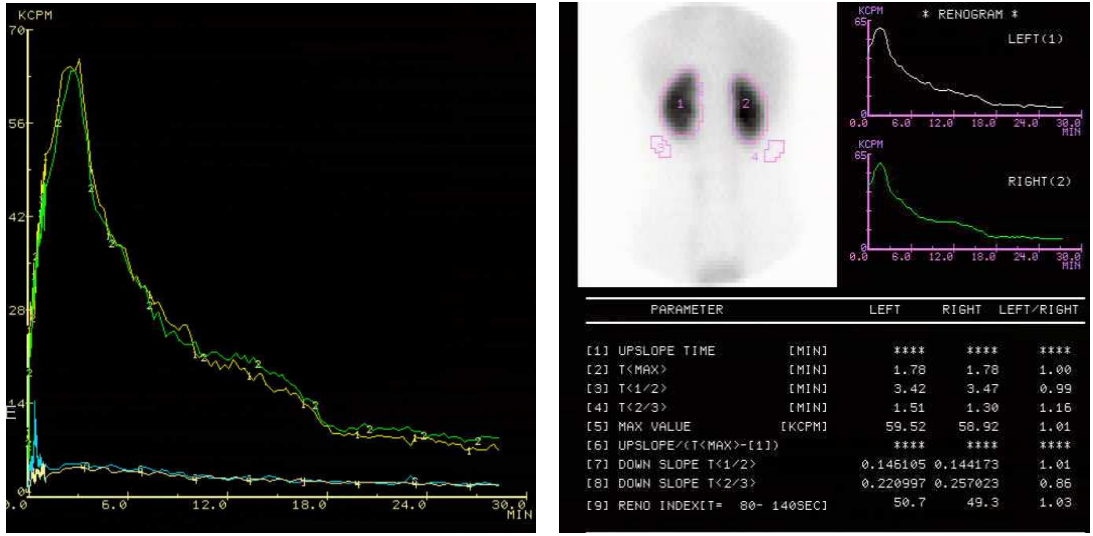
görüntüler 30 dakika süreyle kaydedildi. Takiben indirekt RNS çalışması yapılacağı ve fizyolojik olmayan artmış idrar akım hızı VÜR saptanmasını güçleştirebileceği için çalışmada diüretik kullanılmadı.

Görüntüleme protokolü; dinamik görüntülemeye, kanlanma fazı için 64x64 matrikste birer saniyelik 64 adet görüntü, devamında 15'er saniyelik 120 adet görüntü olmak üzere toplam 184 adet görüntü alındı. Ayrıca çalışmanın belli fazları için (0-2, 2-4, 4-6, 8-10, 10-12, 15-17, 20-22, 25-27. dakikalar arası) toplam 8 adet (256x256 matrikste) ikişer dakikalık statik görüntüler elde edildi.

Verilerin analizi

Nükleer tıp klinik uygulamaları için, gama kamera üretici firması (Toshiba) tarafından geliştirilmiş yazılım programı (Toshiba GMS software (V5.0) GPL, program adı: Renogram analysis) kullanılarak çalışmada kaydedilen görüntülerin analizi yapıldı. İlk 1-2 dakikalık toplatılmış görüntülerden, parankimi içine alacak şekilde böbreklerin etrafından böbrek ilgi alanı ile tüm geri plan aktiviteyi en iyi temsil edecek şekilde böbreklerin inferolateralinden perirenal zemin aktivitesi ilgi alanları çizildi. Yazılım programı kullanılarak zemin aktivitesi sayımı, böbrek alanı sayımına normalize edildi ve böbrek aktivitesinden çıkarılarak, sağ ve sol böbreklere ait zaman/aktivite (renogram) eğrileri oluşturuldu. Renogramın 60. ve 120. saniyeler arasındaki görüntülerden “Integral-Area Under Curve” yöntemi ile oransal böbrek fonksiyonu hesaplandı. Renogram eğrisinden semikantitatif değerler [maksimum aktiviteye ulaşma zamanı (T max), aktivitenin yarılanma zamanı (T 1/2) ve aktivitenin 2/3'ünün atıldığı zaman (T 2/3)] hesaplandı.

Renogram eğrisi ve eğriden hesaplanan semikantitatif değerlere ait bir hasta örneği aşağıda verilmiştir (**Şekil 5**):



(A)

(B)

Şekil 5: Tekrarlayan İYE tanısı olan, 12 yaşındaki kız hastaya ait normal renogram eğrisi (A) ve eğriden hesaplanmış semikantitatif değerler (B).

c) İndirekt RNS

Hasta hazırlığı

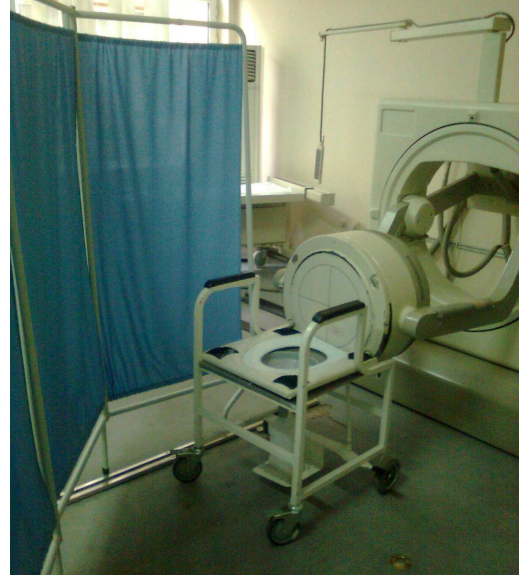
Otuz dakikalık Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek çalışması tamamlandıktan sonra hastaların sıvı alması (oral veya paranteral) sağlanarak sıkışmaları beklendi. Eğer böbrek ve üreterde aktivite stazı devam ediyorsa temizlenene kadar çalışma ertelendi.

Çekim prosedürü

Hasta mesanesi dolu ve kendini işemeye hazır hissettiğinde (sıkıştığında), sırtı gama kameranın detektörüne gelecek şekilde, özel olarak dizayn edilmiş sandalyeye (Şekil 6-7) oturtuldu. İşeme öncesi statik bir dakikalık görüntü alındı. İşeme öncesi yaklaşık 30 saniye önce görüntüleme başlatıldı ve işemesi istenerek, işeme sonuna kadar ikişer saniyelik dinamik görüntüler alındı. Görüntülemeye işeme sonrası 30 saniye daha devam edildi. İşemeye hazır olmayan, koopere olamayan, gama kamera çekime başlamadan işemeye erken başlayan ya da hareket eden hastalar gibi optimal çalışma yapılamayan ve ilk çalışma sonucunda VÜR saptanmayan hastalar, tekrar hidrate edilip mesanelerini doldurmaları sağlanarak indirekt RNS çalışması tekrarlandı.

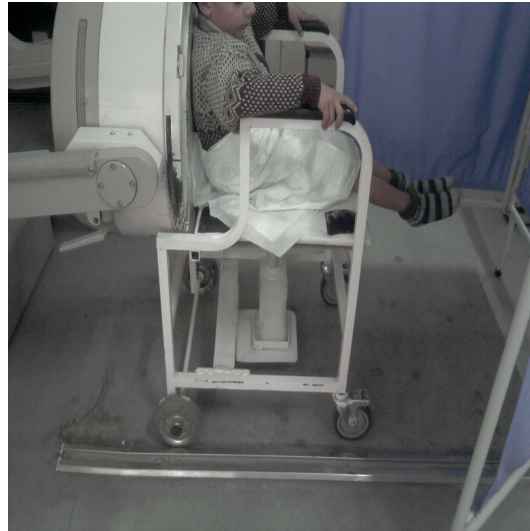


(A)



(B)

Şekil 6: İndirekt RNS çalışmasında kullanılan özel dizayn edilmiş sandalye (A,B).



(A)



(B)



(C)

Şekil 7: İndirekt RNS çalışması esnasında hastanın, detektörün ve sandalyenin pozisyonları (A,B,C).

Verilerin analizi

Mesane, her iki üreter trasesi ve böbrekler üzerinden ayrı ayrı ilgi alanları alınıp yazılım programı (GMS software (V5.0) GPL) kullanılarak zaman-aktivite eğrileri elde edildi. “Cine” imajlar görsel olarak değerlendirildi ve dinamik görüntülerde böbrek ve üreterlerde aktivite reakümülasyonu varlığına bakıldı. Semikantitatif değerlendirme için ise, böbrek ve üreterlerden ilgi alanları alınarak oluşturulan eğrilerde, aktivite piklerinin olup olmadığına bakıldı. Görsel değerlendirmede aktivitenin üreter ve böbreğe ulaştığının görülmesiyle birlikte zaman-aktivite eğrilerinde aktivite piklerinin görülmesi

durumunda VÜR açısından pozitif çalışma olarak kabul edildi. Standart değerlendirme formuna (**Hasta değerlendirme formu-I**) indirekt RNS sonuçları kaydedildi.

d) Renal kortikal sintigrafi

Radyofarmasötik hazırlanması

Tc-99m DMSA, ticari kitten (RENOCIS, Cis Bio International, Cedex, Fransa) üretici firma önerisi doğrultusunda hazırlandı. Reaksiyon vialı kurşun muhafaza içine yerleştirilerek vialin lastik tapası antiseptikle silindi. Steril enjektör kullanılarak, maksimum 100 mCi olacak şekilde 1-6 ml sodyum perteknetat vial eklendi. Vial içindeki basıncı dengelemek için aynı hacimde azot gazı enjektöre çekildi. Homojen karışım için vial hafifçe birkaç kez çalkalandı. İnkübasyon için 20-30 dakika bekletildi. Kalite kontrolü için kağıt kromatografi yapıldı. Radyokimyasal saflığın % 95 ve üzerinde ise çalışmaya devam edildi.

Yetişkin radyofarmasötik dozu 30-120 MBq (0,8-3,2 mCi) olacak şekilde çocuk dozu “yetişkin dozu (MBq) x vücut ağırlığı (kg) / 70” formülüne göre hesaplandı.

Hastaya verilmek üzere hazırlanan uygun dozdaki radyofarmasötik steril enjektörlere çekildi. Dolu ve boş enjektörler, düşük enerjili, genel amaçlı kollimatörle, 256x256 matrikste toplam bir dakika süreyle sayıldı ve hastaya verilen net doz hesaplandı.

Hasta hazırlığı

Radyofarmasötik enjeksiyonu öncesinde hastaların oral yoldan hidrasyonu ve çekimin hemen öncesinde hastaların mesanelerini boşaltmaları sağlandı. Hiçbir hastaya sedasyon uygulanmadı. Hareketi önlemek için hasta, vücudunun batin bölgesinden masaya kuşakla bağlandı. Hareketlerine mani olmak ve anksiyetelerini önlemek amacıyla yakınlarının çalışma süresince çocukların yanında kalmaları sağlandı.

Çekim prosedürü

Tc-99m DMSA’ nın IV bolus enjeksiyonunu takiben ortalama 3 saat sonra düşük enerjili genel amaçlı kolimatör takılı gama kamera sistemi ile supin pozisyonunda hastanın her iki böbreği odaklanarak, dedektör hastanın posteriorunda iken, böbreklerde tutulan toplam aktiviteyi ve OBF’yi hesaplamak amacıyla bir dakikalık görüntü alındı. Takiben, her iki böbrekten anterior, posterior ve posterior-oblik pozisyonlarda toplam 4 adet, 256x256 matrikste 300,000 sayımlık görüntüler alındı.

Verilerin analizi

“Uptake” hesaplanması için, bir dakikalık görüntü üzerinde, böbreklerin sınırlarından ve zeminden perirenal ilgi alanları çizildi. Özel yazılım programı (GMS software (V5.0) GPL, program adı: RUPTK) ile böbreklerde tutulan toplam aktivite ve her iki böbreğin total renal fonksiyona katkısı (OBF) hesaplandı.

Her bir böbrekte OBF tespiti için yazılım programına ait formül şu şekildedir:

$$U = \frac{U_c - B_c}{Q' \times 1/K \times 100 (\%)}$$

U: Sağ veya sol böbreğin total renal fonksiyona katkısı (OBF)

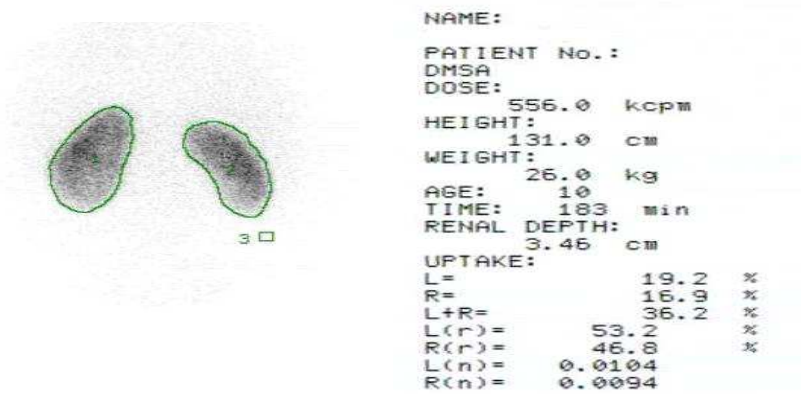
U_c: Böbrek ilgi alanı içindeki total sayım

B_c: Zemin aktivitesi sayımı

Q': Enjekte edilen doz sayımının zamana göre atenüasyon kalibrasyonu

K: Böbreğin derinliği ile ilişkili olarak radyoaktivitenin kalibrasyon katsayısı

Şekil 8'de bir hastada yapılan “uptake” çalışmasında elde edilen ilgi alanları ile sağ ve sol böbreğe ait OBF değerleri görülmektedir:



Şekil 8: VÜR tanısıyla takip edilen 9 yaşındaki kız hastanın, her iki böbreğinden ve zeminden çizilen ilgi alanlarıyla hesaplanan OBF değerleri.

Anterior, posterior ve posterior oblik pozisyonlarda alınan görüntülerden, her bir böbrek anatomik lokalizasyon, boyut, kenar düzeni, kortikal kalınlık, radyofarmasötik tutulumu açısından görsel olarak değerlendirildi.

e) Tc-99m MAG-3'ün parankimal fazı ile Tc-99m DMSA kortikal sintigrafinin semikantitatif değerlendirilmesi

Her bir böbrek ünitesinin Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafileri ile elde edilen parankim görüntülerinin doğru şekilde karşılaştırılmasına olanak sağlaması, güvenilirliğini ve doğruluğunu arttırmak amacıyla, Hitzel'in (148) yaptığı skrolama sistemi modifiye edilerek yeni bir skrolama uygulandı ve standart değerlendirme formu (**hasta değerlendirme formu II**) hazırlandı.

Yeni skrolama sisteminde böbrek üst, orta ve alt şeklinde üç bölüme ayrıldı, parankimal anormallikler görsel olarak değerlendirildi ve her bölüm semikantitatif olarak 0-3 arasında skorlandı (**Şekil 9**). Skrolama şu şekildedir:

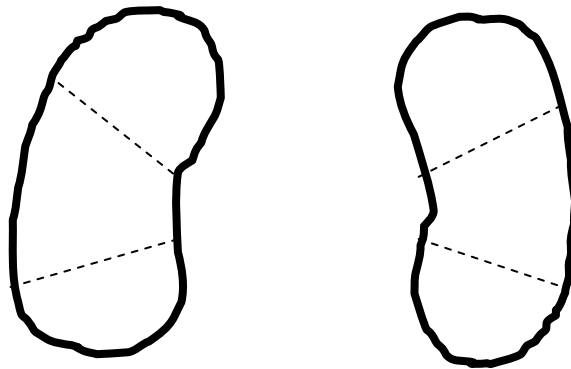
Skor 0: Radyofarmasotiğin normal tutulumu (böbrek boyutu normal, volüm kaybı ve kontur düzensizliği yok, aktivite tutulumu homojen)

Skor 1: Rölatif azalmış aktivite tutulumu (kontur düzensizliği ve volüm kaybı olmadan parankimde azalmış aktivite tutulumu mevcut)

Skor 2: Minimal kontur düzensizliğinin eşlik ettiği azalmış aktivite tutulumu (volüm kaybı olmadan böbrek konturunda minimal düzensizlik ile birlikte parankimde azalmış aktivite tutulumu)

Skor 3: Renal skarın eşlik ettiği ileri derecede azalmış aktivite tutulumu (parankimde incelmeye beraber konturlarında düzensizlik ve volüm kaybı)

Üst, orta ve alt şeklinde üç bölüme ait skorlar toplanarak her iki çalışma için böbreğe ait toplam skor elde edildi. DMSA skor ve MAG-3 skor olarak adlandırıldı.



Şekil 9: Skrolama sisteminde böbreğin üst, orta ve alt olmak üzere üç bölgeye ayrılması.

Ayrıca Goldraich'e ait dereceleme sistemi (67) modifiye edilerek böbreklere ait toplam skorlar, beş derece şeklinde sınıflandırıldı (**Şekil 10**). Dereceler şu şekildedir:

Derece 0: Normal ve normale yakın böbrekler (toplam skor 0-1)

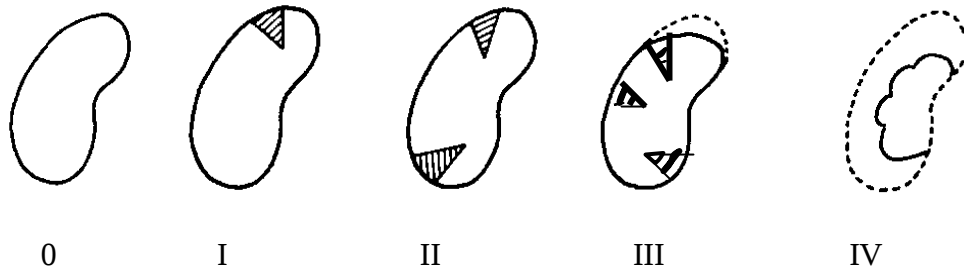
Derece I: Böbrek boyutları normal, bir bölgede renal skar ve/veya iki fokal/rölatif azalmış aktivite tutulumu mevcut (toplam skor 2-3). Renal skar olmayanlar IA, olanlar IB olarak alt gruba ayrıldı.

Derece II: Böbrek boyutları normal, normal parankim alanlarının eşlik ettiği iki ve üzeri renal skar mevcut (toplam skor 4-5).

Derece III: Böbrek boyutlarında belli oranda küçülmenin eşlik ettiği multipl renal skar veya böbrek boyutlarında küçülme olmadan diffüz azalmış aktivite tutulumu mevcut (toplam skor 6-7).

Derece IV: Böbrek boyutlarında ileri derecede küçülmenin eşlik ettiği deforme böbrek (toplam skor 8-9).

Elde edilen dereceler de DMSA derece ve MAG-3 derece olarak adlandırıldı.



Şekil 10: Böbrek parankiminin toplam skora göre derecelendirilmesi.

3. İstatiksel Analiz

Veriler “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) 17,0 bilgisayar paket programında elektronik ortama aktarıldı ve analiz edildi. VSÜG ve indirekt RNS karşılaştırmaları ile Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafilerinin skar tespitindeki karşılaştırmalarında Mc Nemar testi uygulandı. Gruplar arasındaki anlamlılık için Ki-kare testi yapıldı. Tanı tarama testlerinden duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı. Yöntemlerin uyumları için kappa katsayıları hesaplandı.

“Kappa katsayısı (κ): Anlamı:

$0 \leq \kappa < 20$ → Uyumluluk yoktur.

$20 \leq \kappa < 40$ → Zayıf düzeyde uyumluluk vardır.

$40 \leq \kappa < 60$ → Orta düzeyde uyumluluk vardır.

$60 \leq \kappa < 80$ → İyi düzeyde uyumluluk vardır.

$80 \leq \kappa \leq 100$ → Mükemmel düzeyde uyumluluk vardır” şeklinde değerlendirildi.

Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafilerine ait OBF değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve eşleştirilmiş t testi kullanıldı. OBF hesaplamalarının karşılaştırmaları için Spearman bağıntı analizi yapıldı. Bu analize göre;

“Bağıntı katsayısı (r): Anlamı:

0 - 0,25 → Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki

0,25 - 0,50 → Zayıf-orta derecede ilişki

0,50 – 0,75 → İyi derecede ilişki

0,75 – 1,00 → Çok iyi derecede (mükemmel) ilişki” olarak değerlendirildi.

Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafilerinden elde edilen skorların dereceleri, değişken tipi nitel ve sıralı (ordinal) olmasından dolayı iki değişken arasındaki birlikteliğin gücünü (ilişkisini) belirlemek için Kendall’s Tau-b analizi uygulandı. Bu analize göre;

“ τ_k tau-b değeri: Anlamı:

$0 \leq \tau_k \text{ tau-b} < 20$ → İlişki yoktur

$20 \leq \tau_k \text{ tau-b} < 40$ → Zayıf düzeyde ilişki vardır

$40 \leq \tau_k \text{ tau-b} < 60$ → Orta düzeyde ilişki vardır

$60 \leq \tau_k \text{ tau-b} < 80$ → İyi düzeyde ilişki vardır

$80 \leq \tau_k \text{ tau-b} \leq 100$ → Mükemmel düzeyde ilişki vardır” şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların tamamına VSÜG, Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi ve indirekt RNS yapılırken, 68'ine Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi yapıldı. Tekrarlayan İYE tanılı sekiz hastaya Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi yapılamadı. Hastalardan beşinin indirekt RNS çalışması, hasta hareketi, uyumsuzluğu ve görüntülerin kalitesinin yetersizliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet ve nefrolojik problemlerinin dağılımına ait demografik veriler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

Tanı	n (E/K)	Yaş aralığı	Ortanca	Ortalama $\pm$ SS
Takipte VÜR	35 (8/27)	3-14	9,00	8,94 $\pm$ 3,02
Tekrarlayan İYE	41 (8/33)	4-16	9,00	9,02 $\pm$ 3,07
Toplam	76 (16/60)	3-16	9,00	8,99$\pm$3,03

E: erkek

K: kadın

VÜR: veziköüreteral reflü

İYE: idrar yolu enfeksiyonu

SS: standart sapma

Hastalar yaşlarına göre üç gruba ayrıldı (0-5 yaş, 6-10 yaş, 11-16 yaş) (**Tablo 2**).

Tablo 2: İki hasta grubunun yaş gruplarına göre dağılımı

Tanı	0-5 yaş (E/K)	6-10 yaş (E/K)	11-16 yaş (E/K)	Toplam (E/K)
Takipte VÜR	6 (2/4)	18 (5/13)	11 (1/10)	35 (8/27)
Tekrarlayan İYE	5 (0/5)	23 (6/17)	13 (2/11)	41 (8/33)
Toplam	11 (2/9)	41 (11/30)	24 (3/21)	76 (16/60)

VÜR: vezikoüreteral reflü

İYE: idrar yolu enfeksiyonu

E:erkek

K: kız

1. İndirekt RNS ve VSÜG çalışmalarının karşılaştırılması

Beş hastaya (biri tekrarlayan İYE, dördü takipte VÜR grubundan) ait 10 böbrek-üreter ünitesinin indirekt RNS sonuçları çalışma dışı bırakılması nedeniyle iki tetkikin karşılaştırması, 71 hastanın toplam 141 böbrek-üreter ünitesi üzerinden yapıldı.

Toplam 141 böbrek-üreter ünitesinde VSÜG sonuçları incelendiğinde, 36 (% 50,7) hastaya ait 48 (% 34,0) böbrek-üreter ünitesinde VÜR tanısı kondu. VÜR tespit edilen hastaların 27'si kız, 9'u erkekti. VÜR varlığı açısından her iki cins arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). VSÜG ile 24 hastada tek taraflı, 12 hastada çift taraflı VÜR mevcuttu. Tek taraflı VÜR'ün 18'i kız ve 6'sı erkek, çift taraflı VÜR'ün ise 9'u kız ve 3'ü erkekti (**Tablo 3**).

Etyolojilerine bakıldığında; 9 (% 25) hastada tekrarlayan İYE mevcutken, 27 (% 75) hasta VÜR tanısıyla takip edilen hastalardan oluşmaktaydı (**Tablo 3**). Tekrarlayan İYE olan hastaların % 22,5'inde, VÜR tanısıyla takip edilen hastaların % 87,1'inde VÜR tespit edildi. VÜR görülmesi açısından iki hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 3: VSÜG ile VÜR saptanan olguların tanılarına ve tarafına göre dağılımı

TANI	VÜR (+)			p
	Tek taraflı	Çift taraflı	TOPLAM	
Takipte VÜR	17	10	27*	<0,001*
Kız	12	7	19	
Erkek	5	3	8	
Tekr. İYE	7	2	9*	<0,001*
Kız	6	2	8	
Erkek	1	0	1	
TOPLAM	24	12	36	

VÜR: vezikoüreteral reflü

Tekr. İYE: tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu

VÜR(+): VSÜG ile VÜR tespit edilenler

*ki-kare testi

Derecelerine göre incelendiğinde 9 böbrek-üreter ünitesinde Derece I, 12 böbrek-üreter ünitesinde Derece II, 18 böbrek-üreter ünitesinde Derece III, 4 böbrek-üreter ünitesinde Derece IV ve 5 böbrek-üreter ünitesinde Derece V VÜR (**Tablo 4**) saptandı.

Tablo 4: Böbrek-üreter ünitelerinde VSÜG sonuçlarının, VÜR derecelerine göre dağılımı

		Sol böbrek		Sağ böbrek		Toplam	
		BÜÜ (n)	%	BÜÜ (n)	%	BÜÜ (n)	%
VÜR derecesi	Reflü yok	45	63,4	48	68,6	93	66,0
	Derece I	5	7,0	4	5,7	9	6,4
	Derece II	7	9,9	5	7,1	12	8,5
	Derece III	11	15,5	7	10,0	18	12,8
	Derece IV	1	1,4	3	4,3	4	2,8
	Derece V	2	2,8	3	4,3	5	3,5
Toplam		71	100,0	70	100,0	141	100,0

VÜR: vezikoüreteral reflü

BÜÜ: böbrek-üreter ünitesi

Tek taraflı VÜR olan böbrek-üreter ünitelerinin 13'ünde (%54,1) düşük dereceli (I,II) VÜR, 11'inde (%45,9) yüksek dereceli (III-V) VÜR bulundu. Çift taraflı VÜR olan ünitelerin 8'i (%33,3) düşük dereceli (I,II) VÜR, 16'sı (%66,7) yüksek dereceli (III-V) VÜR idi. Çift taraflı VÜR olanlarda yüksek dereceli VÜR görülme oranı, tek taraflı olanlara göre daha fazla olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 5: VSÜG ile tek-çift taraflı VÜR tespit edilen böbrek-üreter ünitelerinin düşük ve yüksek dereceli VÜR açısından karşılaştırılması.

TANI	VÜR (+)			P
	Tek taraflı	Çift taraflı	TOPLAM	
Düşük dereceli VÜR (I-II)	13	8	21	>0,05*
Yüksek dereceli VÜR (III-V)	11	16	27	
TOPLAM	24	24	48	

VÜR: veziköüretal reflü

*ki-kare testi

İndirekt RNS sonuçları incelendiğinde ise, 141 böbrek-üreter ünitesinden 43 hastaya ait 61 ünite (% 43,3) VÜR tespit edilirken, 80'inde (% 56,7) VÜR izlenmedi (**Tablo 6**). Toplam 43 hastanın 16'sında çift taraflı, 27'sinde tek taraflı idi. Hastaların 18'i tekrarlayan İYE, 25'i takipteki VÜR hasta grubundandı. VÜR görülmesi açısından iki hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 6: İndirekt RNS sonuçlarının dağılımı

		Sol böbrek		Sağ böbrek		Toplam	
		BÜÜ (n)	%	BÜÜ (n)	%	BÜÜ (n)	%
İndirekt RNS	VÜR(-)	37	52,1	43	61,4	80	56,7
	VÜR(+)	34	43,9	27	38,6	61	43,3
Toplam		71	100,0	70	100,0	141	100,0

RNS: radyonüklid sistografi

VÜR:vezikoüreteral reflü
BÜÜ: böbrek-üreter ünitesi

Tablo 7: İndirekt RNS ile VÜR saptanan olguların tanılarına ve tarafına göre dağılımı

TANI	İndirekt RNS VÜR (+)			p
	Tek taraflı	Çift taraflı	TOPLAM	
Takipte VÜR	12	13	25	<0,001*
Tekrarlayan İYE	15	3	18	
TOPLAM	27	16	43	

RNS: radyonüklid sistografi

VÜR:vezikoüreteral reflü

İYE: idrar yolu enfeksiyonu

*ki-kare testi

İşeme sistoüretrografi ile VÜR tanısı alan 48 böbrek-üreter ünitesinin 39’unda (% 81,2) indirekt RNS ile de VÜR saptandı. Bunlardan 15’i düşük dereceli VÜR (altısı Derece I, dokuzu Derece II), 24’ü yüksek dereceli VÜR (16’sı Derece III, üçü Derece IV ve beşi Derece V) idi. VSÜG ile VÜR saptanan 9 (% 18,7) böbrek-üreter ünitesinde indirekt RNS ile VÜR gösterilemedi. Bunlardan altısı düşük dereceli (üçü Derece I, üçü Derece II), üçü yüksek dereceli (ikisi Derece III ve biri Derece IV) idi.

İndirekt RNS ile VÜR saptanan 22 (% 23,6) böbrek-üreter ünitesi VSÜG ile normal olarak değerlendirildi.

İndirekt RNS’nin VSÜG ile karşılaştırmalı sonuçları **Tablo 8’**de verilmiştir.

Tablo 8: Tüm böbrek-üreter ünitelerinde VÜR tespiti açısından VSÜG ve indirekt RNS sonuçlarının karşılaştırılması (Mc Nemar testi).

VSÜG	İndirekt RNS		
	VÜR (-)	VÜR (+)	Toplam
VÜR (-)	71	22	93
VÜR (+)	9	39	48
Toplam	80	61	141

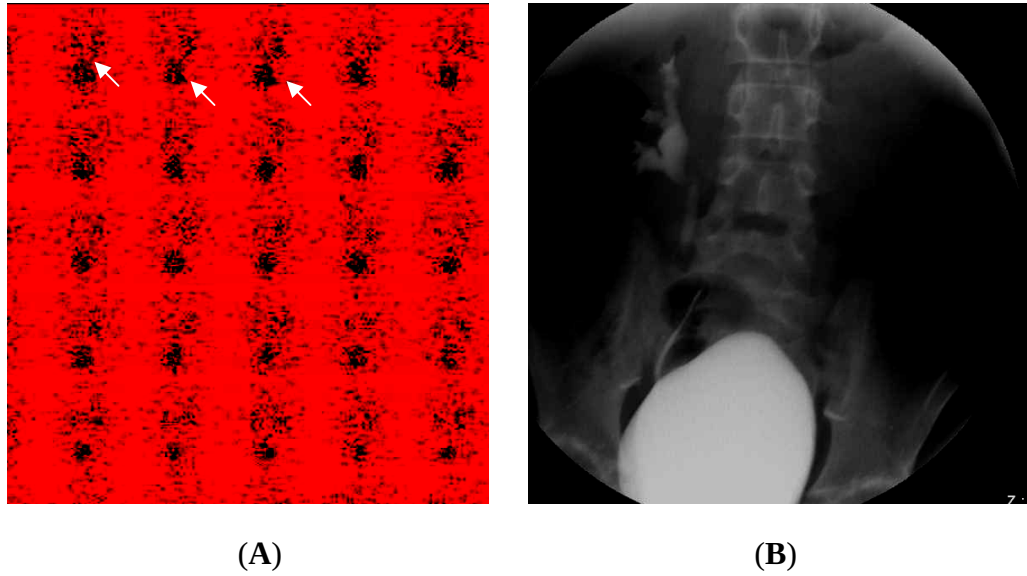
VÜR: vezikoüreteral reflü

RNS: radyonüklid sistografi

VSÜG: işeme sistoüetrografi

Her iki çalışmada VÜR tespit edilen bir hastaya ait görüntüler **Şekil 11**'de verilmiştir.

Altın standart olarak VSÜG kabul edilip VSÜG ve indirekt RNS sonuçları beraber incelendiğinde; indirekt RNS'nin duyarlılığı % 81,2, özgüllüğü % 76,3, doğruluğu % 78, pozitif öngörü değeri (PPV) % 63,9, negatif öngörü değeri (NPV) ise % 88,7 olarak belirlendi. Her iki yöntem arasında böbrek-üreter ünitelerinde VÜR saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). İndirekt RNS ve VSÜG'ün sol ve sağ böbrek-üreter ünitelerinde VÜR saptanmasındaki uyumu (tutarlılık oranı) orta düzeyde (sırasıyla, kappa katsayısı, κ : 0,544 ve κ : 0,532) bulundu. Yüksek dereceli VÜR tespitinde duyarlılığı daha fazlaydı (% 88,8).



Şekil 11: Sağda Derece III VÜR olan 9 yaşındaki kız hastanın (A) VÜR tespit edilen indirekt RNS görüntüsü ve (B) VSÜG görüntüsü.

2. Parankim fonksiyon parametreleri ile VÜR dereceleri arasındaki ilişki:

Vezikoüreteral reflü tespit edilen VSÜG sonuçları düşük (I-II) ve yüksek (III-IV-V) dereceli VÜR olarak gruplandırıldığı için, böbrek fonksiyon parametreleri de normal-normale yakın parankim (Derece 0), hafif-orta (I-II) ve ileri (III-IV) derecede parankim fonksiyonunda azalma şeklinde üç gruba ayrıldı.

Tek taraflı ve düşük dereceli VÜR olanların dördünde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile normal-normale yakın parankim, yedisinde hafif-orta derecede parankim fonksiyonunda azalma ve ikisinde ileri derecede parankim fonksiyonunda azalma izlendi. Tek taraflı ve yüksek dereceli VÜR olanların dördünde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile normal-normale yakın parankim, beşinde hafif-orta derecede, ikisinde ileri derecede parankim fonksiyonunda azalma izlendi (**Tablo 9**). Gruplanmış VSÜG dereceleri ve DMSA dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($r_s=0,132$, $p>0,05$). Aynı karşılaştırma MAG-3 dereceleri ile yapıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r_s=0,137$, $p>0,05$).

Çift taraflı ve düşük dereceli VÜR olanların dördünde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile normal-normale yakın parankim, üçünde hafif-orta derecede parankim fonksiyonunda azalma ve birinde ileri derecede parankim fonksiyonunda azalma gözlemlendi. Çift taraflı ve yüksek dereceli VÜR olanların üçünde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile normal-normale yakın parankim, dördünde hafif-orta derecede parankim fonksiyonunda azalma ve dokuzunda ileri derecede parankim fonksiyonunda azalma gözlemlendi (**Tablo 9**). Gruplanmış VSÜG dereceleri ve DMSA dereceleri arasında iyi derecede korelasyon bulundu ($r_s = 0,544$, $p<0,01$). Aynı karşılaştırma MAG-3 dereceleri ile yapıldığında yine iyi derecede korelasyon elde edildi (**Tablo 10**) ($r_s=0,547$, $p<0,01$).

Tablo 9: VSÜG sonucu tek-çift taraflı (+) olgularda gruplanmış DMSA ve VSÜG derecelerinin karşılaştırılması

	VSÜG derecesi	DMSA derecesi			
		Normal/ Normale yakın (skor 0-1)	Hafif-orta (I-II) (skor 2-5)	İleri (III-IV) (skor 6-9)	Toplam
TEK TARAFLI VÜR	Düşük (I-II)	4	7	2	13
	Yüksek (III-V)	4	5	2	11
	Toplam	8	12	4	24
ÇİFT TARAFLI VÜR	Düşük (I-II)	4	3	1	8*
	Yüksek (III-V)	3	4	9	16*
	Toplam	7	7	10	24

VÜR: veziköüretal reflü

VSÜG: işeme sistoüetrografi

DMSA: dimerkaptosüksinik asit

* $p<0,01$ (Spearman rank korelasyonu)

Tablo 10: VSÜG sonucu tek-çift taraflı (+) olgularda gruplanmış MAG-3 ve VSÜG derecelerinin karşılaştırılması

	VSÜG derecesi	MAG-3 derecesi			
		Normal/normale yakın (skor 0-1)	Hafif-orta (I-II) (skor 2-5)	İleri (III-V) Skor (6-9)	Toplam
TEK TARAFLI VÜR	Düşük (I-II)	3	7	1	11
	Yüksek (III-V)	3	7	3	13
	Toplam	6	14	4	24
ÇİFT TARAFLI VÜR	Düşük (I-II)	3	4	0	7*
	Yüksek (III-V)	2	5	10	17*
	Toplam	5	9	10	24

VÜR: vezikoüreteral reflü

VSÜG: işeme sistoüretrografi

DMSA: dimerkaptosüksinik asit

*p<0,01 (Spearman rank korelasyonu)

Tüm VÜR olan hastaların (çift taraflı ve tek taraflı) gruplanmış VSÜG ve DMSA dereceleri birlikte değerlendirildiğinde, aralarında orta derecede korelasyon bulundu ($r_s=0,365$, $p<0,05$). Gruplanmış MAG-3 dereceleri VSÜG derecesi grupları ile karşılaştırıldığında, yine orta derecede korelasyon elde edildi ($r_s= 0,372$, $p<0,05$).

Vezikoüreteral reflü saptanan böbreklerin OBF ortalaması % 46,2 iken saptanmayanların ortalaması % 52,3 bulundu ve aralarında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

3. Renal skarın değerlendirilmesi

Hastaların Tc-99 DMSA kortikal sintigrafileri renal skar açısından değerlendirildiğinde; 135 böbrekten (bir hastada tek böbrek mevcuttu) 41'inde (% 30,4) skar mevcut olup 94'ünde (% 69,6) skar yoktu. Skar tespit edilmeyenlerin 52'sinde böbrek tamamen normal iken 42'sinde parankim disfonksiyonu bulguları vardı. Toplam 135 böbrekten tekrarlayan İYE'si olan hasta grubuna ait 65 böbrekte skar oranı % 20 (13 böbrekte),

VÜR tanısıyla takip edilen hasta grubuna ait 70 böbrekte skar oranı % 40 (28 böbrekte) olarak tespit edildi. Takipteki VÜR grubunda tekrarlayan İYE'li hasta grubuna göre daha yüksek oranda skar belirlendi, bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Renal skar gözlenen 41 böbreğin 21'inde (% 51,2) yüksek dereceli (III-V) VÜR, beşinde (% 12,2) düşük dereceli (I-II) VÜR varken, sekizinde (% 19,5) tekrarlayan İYE, beşinde (% 12,2) tekrarlayan İYE + yeni tanı VÜR (üçü yüksek dereceli VÜR) mevcuttu ve ikisinde (% 4,9) herhangi bir tanı (tek taraflı VÜR izlenen hastaların diğer böbrekleri) yoktu. Yüksek dereceli VÜR'ü olanlarda skar gelişme riskinin düşük derecelilere ve VÜR izlenmeyenlere oranla daha yüksek olduğu görüldü.

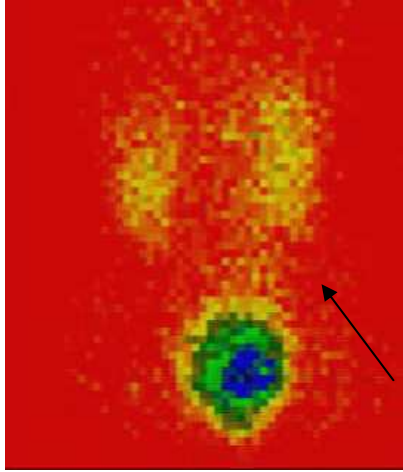
İşeme sistoüretrografi ile VÜR tespit edilen böbreklerden 28 (% 53,8)'inde skar gözlenirken 24 (% 46,2)'ünde gözlenmedi. Ayrıca VSÜG'de VÜR saptanmayan böbreklerin 13 (% 15,7)'ünde skar mevcuttu, 70 (% 84,3)'inde skar yoktu. VÜR olan ve olmayan böbrekler arasında renal skar açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Skar olan ve olmayan böbrekler arasında OBF ortalamaları karşılaştırıldığında, skar olanlarda OBF ortalaması % 39,5 iken olmayanlarda % 54,6 tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

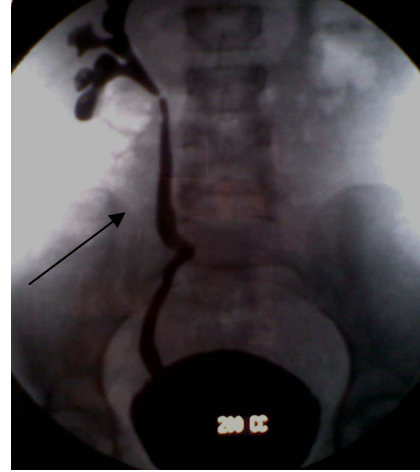
İndirekt RNS ile VÜR tespit edilen böbreklerin % 43,1'inde, VÜR saptanmayan böbreklerin % 17,9'unda skar izlendi. İndirekt RNS ile VÜR olan ve olmayan böbrekler arasında da skar açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Yaş gruplarında skar varlığı karşılaştırıldığında, 0-5 yaş aralığındaki hastalarda 19 böbreğin altısında (% 31,6), 6-10 yaş aralığındaki hastalarda 74 böbreğin 23'ünde (%31,0), 11-16 yaş aralığındaki hastalarda 42 böbreğin 12'sinde (%28,6) skar izlendi. Yaş grupları arasında skar varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Şekil 12 ve 13'te iki hastanın VSÜĞ, indirekt RNS, parankimal faz Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafiye ait görüntüleri verilmiştir.



(A)



(B)

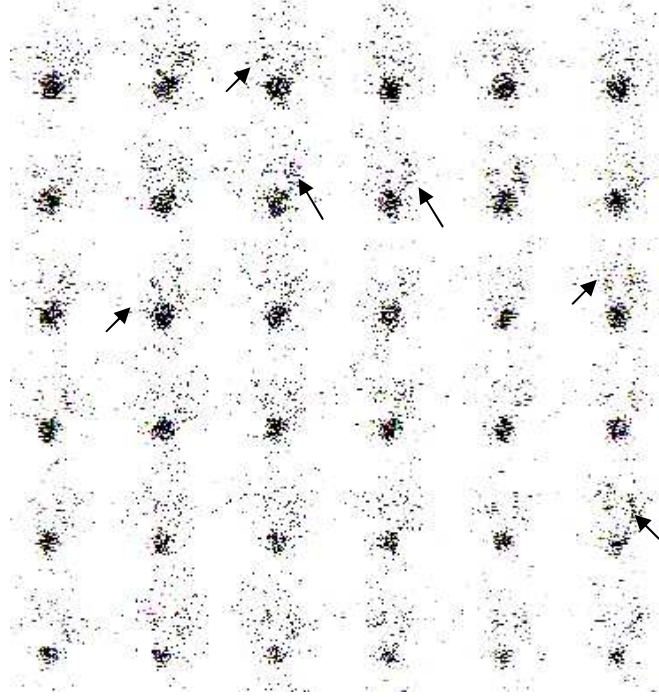


(C)

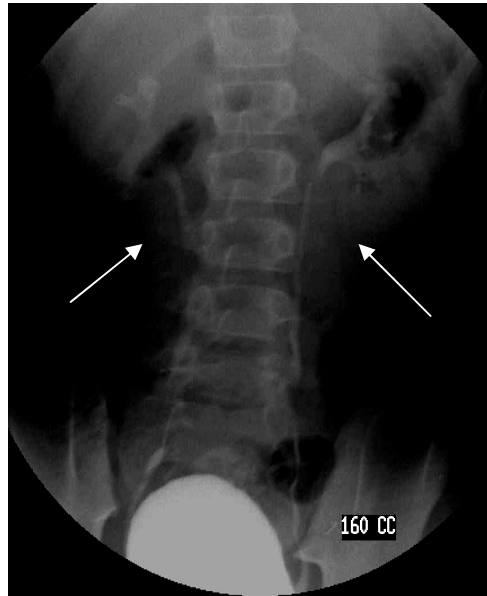


(D)

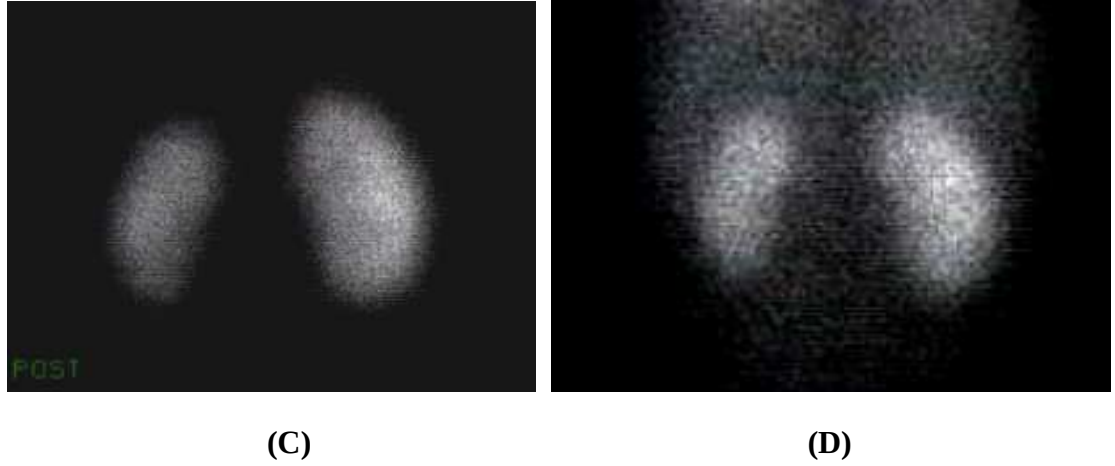
Şekil 12: Sağda Derece IV VÜR izlenen 7 yaşındaki kız hastanın (A) VÜR saptanan indirekt RNS görüntüsü, (B) VSÜG görüntüsü, (C) Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi görüntüsü, (D) Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankim fazı görüntüsü.



(A)



(B)



Şekil 13: İki taraflı Derece III VÜR izlenen 9 yaşındaki kız hastanın (A) VÜR tespit edilen indirekt RNS görüntüsü, (B) VSÜG görüntüsü, (C) Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi görüntüsü, (D) Tc-99m MAG-3 parankimal faz görüntüsü.

4. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ve Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafilerinin karşılaştırılması

a) OBF'lerin karşılaştırılması

Her iki radyofarmasötik ajan ile elde edilen, 67 hastaya (Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi yapılan 68 hastadan birinde tek böbrek olduğu için OBF hesaplanmadı) ait OBF'ler arasındaki korelasyon mükemmel olarak bulundu ($r_s = 0,986$ ve $p < 0,01$). Her iki yöntem arasında OBF hesaplanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 11: Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafiyle elde edilen OBF değerlerine ait veriler

	Sol böbrek			Sağ böbrek		
Yöntem	n (E/K)	min-max (%)	Ortalama ±SS	n (E/K)	min-max (%)	Ortalama ±SS
Tc-99m DMSA	67 (12/55)	2,7-98,6	48,04* ±16,87	67 (12/55)	1,4-97,3	51,96* ±16,87
Tc-99m MAG-3	67 (12/55)	3,3-98,7	48,43* ±16,93	67 (12/55)	1,3-96,7	51,57* ±16,93

DMSA: dimerkaptosüksinik asit

MAG-3: merkaptosasetiltriglisin

* $r = 0,986$, $p < 0,001$; * $p > 0,05$, eşleştirilmiş t testi

b) Parankim fonksiyonunun semikantitatif değerlendirme ile karşılaştırılması

Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ve Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafilerinin görsel olarak değerlendirilmesiyle her böbrek için ayrı ayrı elde edilen DMSA ve MAG-3 skorları arasındaki uyum mükemmel derecede tespit edildi ($r_k \text{ tau-b} = 0,833$, $p < 0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12: DMSA ve MAG-3 skorlarının karşılaştırılması

	MAG-3 SKOR										
DMSA SKOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Toplam
0	42	5	4	1	0	0	0	0	0	0	52
1	8	9	5	0	0	0	0	0	0	0	22
2	0	4	12	2	2	0	1	0	0	0	21
3	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	3
4	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	5
5	0	0	1	1	0	8	0	0	0	0	10
6	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	5
7	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5
8	0	0	0	0	0	0	0	1	7	0	8
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
Toplam	50	18	25	4	7	9	5	6	7	4	135

DMSA: dimerkaptosüksinik asit

MAG-3 merkaptasetiltriglisin

Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi ve Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankimal fazının görüntülerinin görsel değerlendirilmesiyle, her bir böbrek için elde edilen toplam skorlar 0-IV arası derecelendirildiğinde, DMSA ve MAG-3 dereceleri arasındaki uyum mükemmel olarak bulundu ($r_k \text{ tau-b} = 0,861$, $p < 0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13: DMSA ve MAG-3 derecelerinin karşılaştırılması

	MAG-3 DERECE					
DMSA DERECE	0	I	II	III	IV	Toplam
0	64	10	0	0	0	74
I	4	16	3	1	0	24
II	0	3	12	0	0	15
III	0	0	1	9	0	10
IV	0	0	0	1	11	12
Toplam	68	29	16	11	11	135

DMSA: dimerkaptosüksinik asit

MAG-3 merkaptosasetiltriğlisin

c) Skar değerlendirmelerinin karşılaştırılması

68 hastaya ait 135 böbrek-üreter ünitesinde, Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankim fazı görüntüleri ile altın standart kabul edilen Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisinin görüntüleri skar tespiti açısından karşılaştırıldığında; Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankim fonksiyonu değerlendirmedeki ve renal skar saptanmasındaki duyarlılığı % 92,6, özgüllüğü % 96,8, doğruluğu % 95,5, PPV % 92,6, NPV ise % 96,8 olarak tespit edildi. Her iki yöntem arasında skar tespiti açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Renal skar saptanmasındaki uyumları mükemmel derecede ($\kappa=0,895$) bulundu.

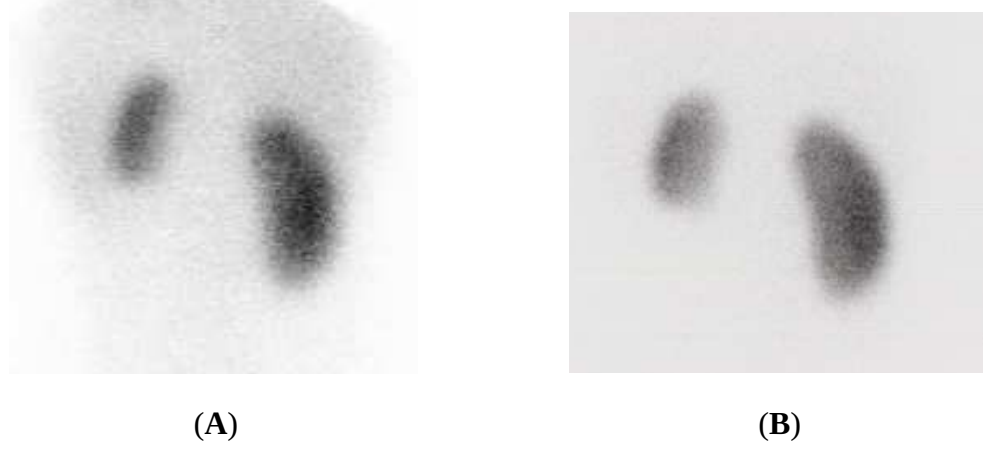
Tablo 14: Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankim fazı görüntüleri ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi görüntülerinin skar okumalarının karşılaştırılması

	Tc-99m MAG-3		
Tc-99m DMSA	Skar (-)	Skar (+)	Toplam
Skar (-)	91	3	94
Skar (+)	3	38	41
Toplam	94	41	135

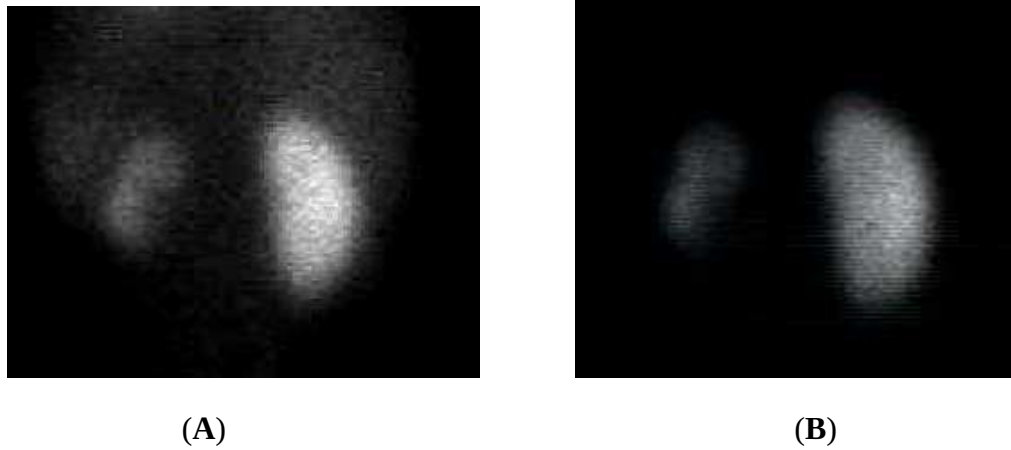
DMSA: dimerkaptosüksinik asit

MAG-3 merkaptosasetiltriğlisin

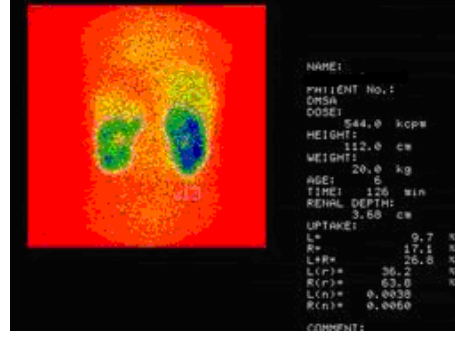
Şekil 14-17'de bazı hastaların her iki böbreğine ait DMSA ve MAG-3 skorları ve dereceleri verilmiştir.



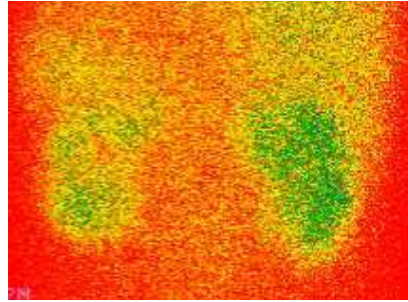
Şekil 14: Sol böbrekte Derece III VÜR tanısıyla takip edilen 12 yaşındaki kız hastanın Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankim fazı görüntüsü (A) ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi görüntüsü (B). Skorlama sistemine göre her iki sintigrafide de sol böbreğin skoru “7”, sağ böbreğin skoru ise “1 olarak değerlendirildi.



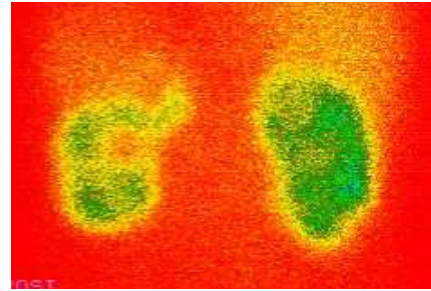
Şekil 15: Tekrarlayan İYE tanısına sahip 6 yaşındaki kız hastanın Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankimal fazına (A) ve TC-99m DMSA kortikal sintigrafisine ait görüntüleri (B). Her iki sintigrafide de sol böbreğin derecesi “IV”, sağ böbreğin derecesi “0” olarak değerlendirildi.



(A)



(B)



(C)

Şekil 16: Bilateral Derece V VÜR tanısıyla takip edilen 6 yaşındaki kız hastanın OBF değerlerinin hesaplandığı “uptake” görüntüsü (A). Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankimal fazına (B) ve TC-99m DMSA sintigrafisine ait görüntüleri (C). Sol böbreğin DMSA ve MAG-3 skoru “7”, sağ böbreğinki ise “6” olarak değerlendirildi. Her iki böbreğin toplam skoruna göre hesaplanan DMSA ve MAG-3 dereceleri “III” tü.



(A)



(B)

Şekil 17: Sağ Derece IV ve sol Derece III VÜR tanısıyla takip edilen 8 yaşındaki erkek hastanın Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankimal fazına (A) ve TC-99m DMSA kortikal sintigrafisine ait görüntüleri (B). Derecelendirme sistemine göre her iki sintigrafiye göre sol ve sağ böbreğin dereceleri “I” olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

İdrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçıışı şeklinde tanımlanan VÜR, üriner sistemin en sık görülen anatomik bozukluğu olup çocukluk çağı üriner sistem hastalıklarının başında gelmektedir (1). Genel olarak toplumda VÜR sıklığı % 1 civarındadır (21).

Vezikoüreteral reflü, vezikoüreteral bileşkedeki kapak mekanizmasının konjenital yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan primer VÜR ve başka bir üreterovezikal anomalinin bulunmadığı, İYE, artmış vezikal basınç gibi durumlarda ortaya çıkan sekonder VÜR olmak üzere başlıca iki alt grupta sınıflandırılmaktadır.

Ailesel faktörlerin de VÜR gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir. VÜR tespit edilen hastaların kardeşlerinde VÜR saptanma oranı % 36 iken, VÜR'lü ebeveynlerin çocuklarında bu oran % 66'ya yükselmektedir (38,39).

Vezikoüreteral reflünün doğal seyri oldukça değişkendir. Hiçbir sekel bırakmadan kendiliğinden geçebileceği gibi hastalarda büyüme-gelişme geriliği, böbreklerde skarlaşma, renal HT ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarla da sonuçlanabilmektedir. VÜR tanısı almış vakalarda tanı anında % 30-60 oranında renal parankimal skar tanımlanmaktadır (81). Goldraich çalışmasında, VÜR tanısı almış İYE'li 202 hastaya ait 314 böbrekten 137'sinde (% 44) tanı anında RN gelişmiş olduğunu bildirmektedir (149).

Özellikle gelişmiş ülkelerde uygun tetkiklerle VÜR'ün erken dönemde tanısının konması ve VÜR hastalarının yakın takibi ile RN morbiditesinde belirgin azalma sağlanmıştır. Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının etyolojisinde % 5-12

oranında RN saptanmış olup bu oran gelişmekte olan ülkelerde halen yüksek seyretmektedir (5). Türkiye’de RN oranına dair yapılan çalışmalardan birinde İşlek ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliği tanısıyla takip ettikleri 137 hastanın 24’ünün (% 17,5) etyolojisinde RN’nin rol oynadığını bildirmişlerdir (150). Yine Şirin ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği tanısıyla izlenen 459 çocuğun 149’unda (% 32) böbrek yetmezliğinin RN’ye bağlı olarak geliştiği belirtilmiştir (6). 2009 yılında yayınlanan, Türk Pediatrik Nefroloji Derneği’nin 21 merkezli çalışmasında, kronik böbrek yetmezliği etyolojisinde VÜR, % 18,5 oranla ilk sırada yer almaktadır (7).

Vezikoüreteral reflü, düzeltilmesi mümkün bir yapısal anomali olmasına rağmen, renal skar ve RN’ye bağlı hasarın geri dönüşü olmamaktadır. Bu nedenle VÜR tanısı en erken sürede ve en doğru şekilde konmalı, yeterli tedavi uygulanmalı ve hastalar HT, İYE, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve skar gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Erken tanıda kullanılan görüntüleme çalışmaları, ilk kez İYE tanısı alan tüm erkek çocuklar ile beş yaş altı kız çocuklar ve pyelonefrit atağı geçiren veya tekrarlayan İYE tanısı alan beş yaş üstü kız çocuklarında önerilmektedir (151).

Vezikoüreteral reflü tanısında VSÜG yaygın olarak kullanılan ve altın standart kabul edilen bir tetkiktir (152). Bu tetkikin avantajları anatomik detayı göstermesi ve VÜR evrelemesi yapabilmesidir. Yüksek gonadal radyoaktiviteye neden olması, aralıklı görüntü alınabilmesi, kateterizasyon gerektirmesi ve bu nedenle enfeksiyon riski taşınması en önemli dezavantajlarıdır (50). VSÜG ile hastanın maruz kaldığı radyasyon dozuna ilişkin ilk çalışmalardan birinde, gonadların maruz kaldığı radyasyon dozunun ortalama olarak kızlarda 269 mRad, erkek çocuklarda ise 105 mRad olduğu bildirilmiştir (153). 2006 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, 0-13 yaş arası çocuklarda gonad dozunun erkeklerde 0,34-5,17 mGy (34-517 mRad), kızlarda 0,36-2,57 mGy (36-257 mRad) olduğu rapor edilmektedir (111). Üç dakikalık floroskopi süresince hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu yaklaşık olarak; 2 adet kontrastsız konvansiyonel pelvik spiral BT, 1,5 adet kontrastsız konvansiyonel abdominal BT, 3 adet Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi, 60 adet direkt batın grafisi ve 600 adet RNS ile alınan radyasyon dozuna ya da 10 yıl süresince alınan doğal radyasyon dozuna karşılık geldiği belirtilmiştir (109). Bu sebeplerle VSÜG, VÜR’ün ilk tanısında önerilmekle birlikte takip çalışmalarında indirekt ya da direkt RNS yapılması

önerilmektedir. Direkt RNS ve VSÜG'ün karşılaştırıldığı çalışmalarda, VÜR'ün tanı ve takibinde direkt RNS'nin VSÜG ile eşdeğer sensitiviteye sahip olduğu, küçük yaş gruplarında ise daha sensitif olduğu gösterilmekte ve düşük radyasyon dozuna vurgu yapılmaktadır (8,9,154). Direkt RNS ile çocuklarda yapılan çalışmalarda mesanenin maruz kaldığı radyasyon dozu 18-27 mRad ölçülmüş olup, overlerde ise bu doz 1-2 mRad olarak hesaplanmıştır. İndirekt RNS'de, öncesinde yapılan dinamik çalışma için verilen radyasyon dozu dışında, hastanın ek radyasyon maruziyeti sözkonusu değildir. Tc-99m MAG-3 ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisinde overlere verilen radyasyon dozu 0,08 mSv (8 mRad), testislere verilen radyasyon dozu ise 0,14 mSv (14 mRad) olarak bildirilmiştir. Görüldüğü gibi, RNS ile gonadal radyasyon dozunu 50-100 kat azaltmak mümkün olabilmektedir (50,155,156). Maliyet açısından bakıldığında da, VSÜG'ün maliyetinin RNS'ye göre 1,74 oranında fazla olduğu belirtilmektedir (157).

Detaylı anatomik bilgi vermemesi RNS yöntemlerinin en önemli dezavantajıdır. Direkt RNS, indirekt yöntemle karşılaştırıldığında VÜR tespitinde daha duyarlı olmakla birlikte, mesane kateterizasyonu gerektirmesi ve enfeksiyon riski taşıması nedeniyle çok tercih edilen bir yöntem değildir. İndirekt yöntemin avantajları ise çok daha fizyolojik olması, mesane kateterizasyonu gerektirmemesi, devamlı görüntüleme imkanı sağlaması ve dinamik çalışma için başlangıçta verilen doz dışında ek radyasyon dozuna ihtiyaç duyulmamasıdır. Ayrıca indirekt RNS öncesinde yapılan dinamik böbrek çalışması ile böbreklerin kanlanma, konsantrasyon, ekskresyon fonksiyonları hakkında da bilgi sahibi olunurken aynı zamanda pelvikaliksiyel ektazi ve obstrüksiyon açısından da değerlendirme yapılabilmektedir. Böylece aynı seansta yapılan dinamik böbrek sintigrafisi ve indirekt RNS çalışmaları, hastanın üriner sisteminin bir çok farklı fonksiyonlar açısından detaylı şekilde incelenmesine imkan vermektedir.

Pickworth ve arkadaşları 100 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi ve indirekt RNS'nin, tuvalet eğitimi olan çocuklarda reflünün araştırılması ve takibinde VSÜG'e göre ideal bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Ancak daha küçük çocuklarda başlangıç aşamasında VÜR'ün saptanması için VSÜG'ün yapılmasını ve sonrasında skar dokusunun belirlenebilmesi için Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile kombine edilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (158).

Merrick ve arkadaşları 609 çocukta VSÜG ve indirekt RNS sonuçlarını karşılaştırdıklarında, VSÜG için duyarlılığı % 47, doğruluğu % 66 ve indirekt RNS için duyarlılığı % 78, doğruluğu % 86 olarak bulduklarını ifade etmişlerdir (159). Ancak bu çalışmada referans bir standart yöntem alınmamış olup VÜR'ün intermittan özellik taşıması nedeniyle, her iki yöntemde de tespit edilen tüm VÜR'ler gerçek pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda, referans yöntem kabul edilen VSÜG çalışması ile saptanmayan ancak indirekt RNS ile saptanan VÜR vakaları yanlış pozitif kabul edilmiş olsa da, bunların gerçek pozitif olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; bu çalışmaya dahil edilen hastalarımızdan birinde VSÜG çalışması sonucu negatif bulunan, arkasından indirekt RNS yapılan ve VÜR tespit edilen hastaya subüreterik enjeksiyon kararı verildi. Bu hastaya yapılan sistoskopi esnasında belirgin VÜR olduğu teyit edildi. Bu nedenle VÜR tanısını ekarte etmek için veya düzeldiğini göstermek için tek bir görüntüleme yöntemi yeterli olamayabilir.

Gordon ve arkadaşlarının VSÜG'ü referans kabul ettikleri çalışmalarında indirekt RNS için % 74 duyarlılık ve % 90 özgüllük tariflemişlerdir (13). Chapman ve arkadaşları, 5-15 yaş arası 47 İYE tanılı hastada yaptıkları çalışmada, VSÜG ve indirekt RNS'nin VÜR tespitinde ve dışlanmasında % 88 uyumla, istatistiksel olarak birbirinden farkının olmadığını belirtmişlerdir. İndirekt RNS'yi, VÜR şüphesiyle araştırılan 5 yaş üstü tüm kız çocuklarda, koopere olabilen 3-5 yaş arası kız çocuklarda, PÜV ekarte edilmiş 5 yaş üstü erkek çocuklarda ve VÜR tesbit edilmiş tüm hastaların takibinde önermişlerdir (160). Headman ve arkadaşları 51 hastada, Gil Salom ve arkadaşları da 62 hastada VSÜG ve indirekt RNS'yi karşılaştırdıklarında, VÜR tespitinde iki tetkikin sırasıyla % 88 ve % 86 oranda uyuma sahip olduğunu vurgulamaktadırlar (161,162). Buna karşın başka bir çalışmada, VSÜG ile karşılaştırıldığında indirekt RNS'nin hastaların üçte ikisinde VÜR'ü tespit edemediği bildirilmektedir (12). Yakın zamanda ülkemizde yapılan 30 hastalık bir çalışmada, indirekt RNS'nin VÜR tespitindeki duyarlılığının ve özgüllüğünün oldukça düşük (% 22, % 57) olduğu belirtilmektedir (163). Ancak hasta sayısının çok az olduğu bu çalışmada sadece 9 hastada VÜR tesbit edildiği bildirilmektedir. Çalışmanın verileri incelendiğinde, VSÜG ile VÜR izlenen dokuz hastadan yedisinin dolum fazında, ikisinin ise işeme fazında tespit edildiği bildirilmiştir. İşeme fazındaki VÜR'lerin ikisi de indirekt RNS ile gösterilebilmiştir.

Bizim çalışmamızda VSÜG ile VÜR belirlenen 48 böbrek-üreter ünitesinin 39'unda aynı zamanda indirekt RNS ile de VÜR belirlendi. Elde ettiğimiz sonuçlar çerçevesinde referans olarak VSÜG alındığında, duyarlılık % 81,2, özgüllük % 76,3 ve doğruluk % 78 bulundu. Bu sonuçlar Gordon, Headman ve Gil Salom'un sonuçları ile benzerdi.

Vezikoüreteral reflü intermitan özellikte olup literatürde hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli VÜR vakalarının tek seanslık çalışma ile atlanabileceği bildirilmektedir. VSÜG esnasında ilk mesane dolumu ve işeme sonrası VÜR gözlenmeyen hastalarda iki veya üç kez aynı işlemin (sıklık VSÜG) tekrarı gerekebilmektedir (164). Bununla birlikte, VSÜG ile VÜR derecelendirmesi de tamamen gerçek derecelendirme değildir çünkü VÜR görünümü değişebilir ve kesin olarak beş dereceden biri içine sokulamayabilir. Aynı hasta bir tetkikte Derece II olarak sınıflandırılırken aynı tetkik tekrar yapıldığında Derece I veya III şeklinde sınıflandırılabilir. VÜR ayrıca mesane hacmi, işeme, mesane dolumu, hasta pozisyonu ve anksiyete düzeyiyle de değişebilir. Mesane dolumu ve işeme fazının tamamı boyunca mevcut olabilir ya da intermitan olabilir (155). Özellikle USG anormalliği olan, izlemdeki VÜR hastaları, devam eden İYE ve konjenital malformasyon gibi bilinen risk faktörlerine sahip vakalarda görüntüleme tekrarı düşünülmelidir (164). Gelfand ve arkadaşları İYE nedeniyle araştırdıkları vakalarda aynı seansta yapılan ikinci VSÜG çalışması ile VÜR insidansının % 9 oranında arttığını, VÜR nedeniyle izledikleri hastalarda ise ikinci sıklık VSÜG ile VÜR görülme sıklığında % 24 artış saptandığını belirtmektedirler (165). Paltiel ve arkadaşları da tekrarlanan çekimler sonrası VÜR tanısında % 12 oranında artış gözlendiğini bildirmektedirler (166). Bu sonuçlar tek seansla VÜR tanısının % 9-24 oranında atlanabileceğini göstermektedir. Ancak çekimlerin tekrarlanması da ek radyasyon yükü anlamına gelmektedir. Bizim çalışmamızda ilk indirekt RNS esnasında VÜR tespit edilmeyen hastaların mesaneleri tekrar doldurularak işlem ikinci kez tekrarlandı. VSÜG ile düşük dereceli VÜR tespit edilen ve ilk sistogram negatif olan beş hastada VÜR tanısı tekrar edilen çalışmada kondu. VSÜG ve ilk sistogram sonucu negatif olan yedi hastada da tekrarlanan sistogram ile VÜR tespit edildi. Sıklık VSÜG çalışmaları ile karşılaştırıldığında, indirekt RNS tekrarının avantajı hastayı ek radyasyon dozuna maruz bırakmadan çalışmanın duyarlılığını artırmasıdır.

İşeme sistoüretrografi çalışmaları, klinik pratikte kümülatif radyasyon dozuna dikkat edilmeyerek, VÜR izleminde hatalı uygulamalar sonucu gereksiz şekilde

tekrarlanabilmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi RNS yöntemlerinde hastanın alacağı radyasyon dozunun VSÜG ile maruz kalınan dozun % 1'i kadar olduğu düşünüldüğünde, özellikle antireflü cerrahisinin değerlendirilmesinde, izlemdeki yüksek dereceli VÜR hastalarının takibinde ve VSÜG uygulanmasının kontrendike olduğu kümülatif radyasyon yükü riskinde alternatif bir teknik olarak tercih edilmelidir. Ayrıca primer olarak kız çocukları ile VÜR'lü ebeveyn ve kardeşlere sahip yüksek risk gruplarında tarama prosedürü olarak önerilebilir.

Klinik çalışmalarda İYE, VÜR ve skar ilişkisine işaret edilmektedir. İYE nedeni ile incelenen çocukların yaklaşık 1/3'ünde VÜR saptanmaktadır, VÜR'lü hastaların 1/3 ünde de renal skar bulunmaktadır (167). İYE'nin neden olduğu renal skarlaşma bazı vakalarda VÜR'le ilişkili bulunmuşken, bazı vakalarda ise sadece enfeksiyona bağlı olarak skar geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle VÜR ve İYE şüphesi olan çocukların tanı ve takibinde, renal parankimlerin değerlendirilmesinde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisinin önemi vurgulanmaktadır (168). Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi, renal kortikal hasar saptanmasında ve renal parankimin incelenmesinde ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Uygulaması kolay, ucuz, fonksiyonel görüntüleme yanında anatomik görüntüleme de yapılan bir modalitedir (155). Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi RN'nin tespitinde İVÜ'den çok daha duyarlıdır (169). Ayrıca akut piyelonefrite bağlı değişiklikleri BT, MR ve US'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle belirlemektedir (170).

Polito ve arkadaşları, ateşli İYE sonrası gelişen kalıcı böbrek hasarlarının VÜR ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürmüşler, 206 VÜR'lü ve 77 VÜR'süz çocuğun yer aldığı çalışmalarında renal hasarı VÜR'lü grupta anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (171). Caione ve arkadaşları VÜR ve renal skar birlikteliğini değerlendirdikleri çalışmada 197 VÜR'lü çocuğu incelemişler ve VÜR tespit edilen 282 böbrek-üreter ünitesinde renal hasarı % 67, VÜR tespit edilmeyen karşı taraf (kontrateral) 112 ünite de % 16 olarak bildirmişlerdir (172). Ayrıca, VÜR'ün şiddeti arttıkça ilgili böbreğin OBF'sinin de anlamlı şekilde azaldığı belirtilmiştir.

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada İYE, VÜR ve renal skar ilişkileri değerlendirilmiş, 2 yaş altında İYE geçiren 163 erkek çocuğun 36' sında (% 22) ,144 kız çocuktan 44'ünde (% 31) olmak üzere toplam 80 böbrek-üreter ünitesinde VÜR bulunmuş, İYE'nin geçirilmesinden 1-2 yıl sonra yapılan DMSA ile % 26 renal skar

tespir edilmiştir. Kız ve erkeklerde cinsiyet farkı olmaksızın, VÜR derecesi II ve üzerinde olanlarda renal hasar riskinin arttığı bulunmuştur (173). 2009 yılında Jaukovic ve arkadaşlarınca yapılan başka bir çalışmada da, skarlaşma oranının artan VÜR derecesi ile arttığını göstermişlerdir (174).

Çalışmamızda 68 hastaya çekilen Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile 135 böbrek ünitesi değerlendirildi. Bunların 41'inde (% 30,4) skar mevcut olup 94'ünde (% 69,6) belirgin skar bulgusu izlenmedi. Skar tespit edilmeyenlerin 52'sinde böbrek tamamen normal iken 42'sinde parankim disfonksiyonu mevcuttu. Tekrarlayan İYE tanısı ile takip edilen hasta grubuna ait 65 böbrek ünitesinin 13'ünde (% 20), VÜR tanısıyla takip edilen hasta grubuna ait 70 böbrek ünitesinin ise 28'inde (% 40) skar tespit edildi. İzlemdeki VÜR grubunda tekrarlayan İYE'li hasta grubuna göre daha yüksek oranda skar belirlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,05$). İşeme sistoüreteografide VÜR saptanmayan böbrek ünitelerinin 13'ünde (% 15,7) skar gözlenirken, 70'inde (% 84,3) skar gözlenmedi. VSÜG ile VÜR belirlediğimiz 48 böbrek-üreter ünitesinin 28'inde (% 53,8) DMSA ile parankimal skar saptanırken, sintigrafi ile parankimal skar gösterilen 41 böbrek ünitesinin 31'inde (% 75,6) VÜR belirlendi. VÜR olan ve olmayan hastalar arasında renal skar açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p< 0,001$). Renal skar gözlenen 41 böbreğin % 51,2 gibi büyük bir oranını yüksek dereceli (III-V) VÜR oluşturmaktaydı. Yüksek dereceli VÜR'ü olanlarda skar gelişme riskinin düşük derecelilere ve VÜR izlenmeyenlere oranla daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda olduğu gibi literatürde de yüksek dereceli VÜR olanlarda renal hasarın daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir (172-174). Bununla birlikte, bizim sonuçlarımız Caione ve arkadaşlarının VÜR'lü hastalarda bildirdikleri % 67'lik skar oranına göre daha düşük bulundu. Bunun sebebi onların çalışmasının retrospektif olması ve hastaların klinik takip ve tedavileri açısından inceleme yapılmaması olabilir. Oysa çalışmamızdaki hastaların yaklaşık yarısı izlemdeki VÜR grubunda olup gerekli tedavileri verilmiş hastalardır.

2007 yılında Karam ve arkadaşları, VÜR+İYE olan 64 çocukta VSÜG ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi yapıp, VSÜG sonuçlarını hafif (I-II), orta (III) ve ileri (IV-V) derece olarak, sintigrafi sonuçlarını normalden parankim kaybına doğru derece 0, I ve II olarak sınıflandırmışlardır. Yüksek DMSA derecesinin ileri VÜR derecesiyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (175). Çalışmamızda da Karam'ın çalışmasında olduğu

gibi Tc-99m DMSA kortikal sintigrafide böbreğin toplam skoruna göre derecelendirme yapıldı. VÜR'ün yüksek dereceli (III-V) olduğu 27 renal ünitenin 11'inde (% 40,7) DMSA derecesi ileri derecede parankim fonksiyonunda azalma (III-V) gözlenirken, VÜR'ün düşük dereceli (I, II) olduğu 21 renal ünitenin üçünde (%14,2) DMSA derecesi ileri derecede parankim fonksiyonunda azalma (III-V) gözlemlendi. Ek olarak, VÜR olan ve olmayan böbreklerin OBF değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar Caione, Jaukovic ve Karam'ın sonuçlarıyla uyumluydu (172,174,175).

Proteinlere yüksek oranda bağlandığı için intravasküler alanda kalması, yüksek ekstraksiyon oranı, hızlı ekskresyonu nedeniyle Tc-99m MAG-3, infantlarda ve küçük çocuklarda, özellikle diüretikli böbrek sintigrafisinde en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik ajandır (119). Tc-99m DMSA'ya göre avantajları daha az radyasyon dozu, daha kısa çalışma süresi ve aynı zamanda toplayıcı sistemin görüntülenebilmesidir. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisinin ortalama efektif radyasyon dozu Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek çalışmasının yaklaşık 10 katıdır. Tc-99m MAG-3'ün 7 yaş için efektif radyasyon dozu 0,04 mSv (0,03-0,07 mSv) olarak belirtilirken, Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi için efektif radyasyon dozu aynı yaş için 0,3 mSv (0,2-0,5 mSv) olarak belirtilmiştir (176). Her ne kadar parankimal fonksiyonun gösterilmesinde ve OBF'nin belirlenmesinde kullanılacak olan tetkik DMSA sintigrafisi olsa da, dinamik böbrek sintigrafisinde de ilk 1-2 dakikalık görüntü parankimal defektleri göstermektedir (131). Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin, böbrek parankimi değerlendirmedeki yeterliliğinin araştırıldığı ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada sırasıyla duyarlılığı % 88 ve % 98, özgüllüğü % 88 ve % 78 bulunmuştur (131,177). 2009 yılında yapılan 101 pediatrik hastayı içeren, sadece görsel değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada, OBF ve parankim defektleri açısından Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisiyle elde edilen sonuçlar Tc-99m DMSA kortikal sintigrafiyle karşılaştırılmış, iki sintigrafik yöntem arasında, OBF açısından çok yüksek korelasyon olduğu belirtilmiştir ($r:0.98$). Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi referans test kabul edilerek yapılan değerlendirmede, renal parankimal lezyonların tanısında Tc-99m MAG3 parankimal faz görüntülerinin duyarlılığı % 96 ve özgüllüğü % 65 bulunmuştur (178). Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafilerinin OBF'leri ve parankimal lezyonları belirlemedeki uyumları açısından, 4 gözlemci tarafından karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, iki ajana ait

sonuçların birbiriyle % 85 uyumlu olduğu, OBF hesaplaması açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur (18). Bizim sonuçlarımıza göre de, Tc-99m DMSA ve MAG-3 sintigrafilerinin görüntülerinden hesaplanan OBF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İki yöntemin kullanılması ile elde edilen OBF değerleri mükemmel derecede korelasyon gösterdi ($r= 0.986$, $p\leq 0.01$). Kortikal faz Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankimal lezyon saptamadaki duyarlılığı % 92,6, özgüllüğü % 96,8, doğruluğu % 95,5, PPV % 92,6, NPV ise % 96,8 olarak tespit edildi ve her iki yöntem arasında skar tespiti açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Renal skar saptanmasındaki uyumları mükemmel derecede ($\kappa =0,895$) bulundu. Bu bulgulara göre literatürdeki çalışmalarla elde edilen duyarlılık çalışmamızla uyumlu olup özgüllük bizim çalışmamızda biraz daha yüksektir. (18,131,178). Bunun sebebi bizim çalışmamıza akut enfeksiyon bulunan hastaların dahil edilmemesi olabilir. 2009 yılında yapılan çalışmaya ait özgüllük bizim çalışmamıza göre düşük olup, bu düşüklük yazarlarınca Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisindeki yüksek zemin aktivitesine bağlanmıştır. Ayrıca onların çalışmasında sadece görsel değerlendirme yapılmış olup bizim çalışmamızda yapılan semikantitatif değerlendirme (skorlama) yapılmamıştır.

Genel olarak Tc-99m MAG-3 sintigrafisinde dinamik bir çekim olması sebebiyle sadece posterior görüntü alınabilmesi, Tc-99m DMSA'ya göre duyarlılığın biraz daha düşük olmasını açıklayabilir. Bununla birlikte, toplayıcı sistemde ektazi varlığını gösterebilmesi, parankim disfonksiyonu ayırıcı tanısında avantaj sağlayabilir.

Çalışmamızda her bir böbrek ünitesinin, Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafileri ile elde edilen parankim görüntülerinin doğru şekilde karşılaştırılmasına olanak sağlaması, görüntülerin objektif şekilde sınıflanması, güvenilirliğini ve doğruluğunu arttırmak amacıyla, skorlama ve derecelendirme sistemi de uygulandı. DMSA ve MAG-3 skorları arasındaki uyum mükemmel derecede tespit edildi ($r_k \text{ tau-b} =0,833$, $p<0,001$). Her bir böbrek için elde edilen toplam skorlar 0-IV arası derecelendirildiğinde, DMSA ve MAG-3 dereceleri arasındaki uyum yine mükemmel olarak bulundu ($r_k \text{ tau-b}=0,861$). Bu değerlendirmelerle Tc-99m MAG-3'ün, böbrek parankiminin sadece normal olan ve olmayan ayrımında değil aynı zamanda renal skar miktarı, sayısı, aktivite tutulumunda azalma, hacim değişiklikleri açısından da Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile yüksek korelasyon gösterdiği dikkati çekmektedir. Normal

böbreklerde izlenen uyum kadar ileri parankim hasarının da değerlendirilebilmesi böbrek fonksiyonunun kötüleştiği hastalar için oldukça önemlidir.

Tc-99m DMSA ve Tc-99m MAG-3 sintigrafilerinin sonucu hastaların tanısını, tedavi şeklini, süresini ve takiplerini önemli ölçüde etkilemektedir. Sonuçların doğru tanımlanması tetkiklerden bir sonraki adımın belirlenmesinde önemli rol oynayacaktır. Bu nedenle elde edilen sonuçların güvenilirliği önemlidir. Bir testin güvenilirliğinin önemli göstergelerinden biri o testin gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun oranıdır. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisinin planar görüntülerinin değerlendirilmesinde uyumun araştırıldığı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar sunulmuştur. Buna karşın standart değerlendirme kriterlerinin kullanılmasının uyumu artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle uyumun araştırıldığı çalışmamızda yorumlar için standardize kriterler kullanılmış ve her bir parametre için sonuçlar bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Aynı standardize kriterler Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi için de uygulanmıştır. Literatürde skrolama gibi semikantitatif ve standart kriterlerle Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankimal değerlendirmesinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Skrolama ve derecelendirme sistemlerinin rutin kullanıma girmesiyle de özellikle takip gereken hastalarda bir önceki ya da sonraki sintigrafileri arasındaki farkın açıkça görülebileceği yani böbreğin daha iyiye mi yoksa daha kötüye mi gittiği semikantitatif olarak belirlenebileceği söylenebilir. Bir çalışmada elde edilen sonuçların literatürdeki diğer çalışmalarla daha objektif şekilde karşılaştırılabilmesi için de çalışmamızdaki skrolamada yapıldığı gibi bulguların standardizasyonu gereklidir. Böylece farklı merkezler arası yorumlamalarda standart bir değerlendirme elde edilebilir, değerlendirmeyi yapan kişiye bağımlılığın azalması da sağlanabilir. Sadece skrolamaya göre skor için derecelendirme yapılmasının, aynı zamanda renal skar ayrımını da daha net olarak ortaya koyması nedeniyle pratikte kullanılabilirliği daha fazla görünmektedir.

Örneğin, akut piyelonefrit sırasında Tc-99m DMSA sintigrafisi çekilerek skar gelişimini tahmin etmek için yapılan bir çalışmada, ortalama 8 aylık aralıklarla toplam 43 çocuk hastaya iki kez Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi çekilmiştir. İlk çekilen kortikal sintigrafi üzerinden semikantitatif (böbrek üç bölgeye ayrılıp 0-3 arası skrolama yapılmış) ve kantitatif analizler yapılmış ve bu analizlerin sonucunda ikinci çekilen kortikal sintigrafide saptanan skarları tahmin etmedeki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve

negatif öngörü değeri araştırılmıştır. Bu şekilde, aynı hastanın takibinde semikatatitaf yöntemlerle değerlendirmenin, tek başına görsel değerlendirmeye göre hastalığın seyri hakkında daha net bilgi elde edilebilmiştir (148). Burada olduğu gibi, akut piyelonefrit sırasında DMSA sintigrafisi çekilerek bu analize benzer şekilde skorlama ya da derecelendirmenin yapılması, skar gelişimini tahmin etmenin yanı sıra tedaviye ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de katkıda bulunabilecektir.

Böbrek parankiminin değerlendirilmesinde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafinin duyarlılığının Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisinin parankimal fazına göre daha iyi bulunması ve Tc-99m MAG-3 sintigrafisinde yanlış negatif sonuçların olmasının sebepleri arasında, Tc-99m MAG-3'ün atılımının bir miktarının karaciğer yoluyla olması nedeniyle konturların net değerlendirilememesi ve sadece posterior görüntüleme yapılabilmesiyle ilişkilendirilebilir. Değerlendirilen görüntülerde normalin varyantlarının bulunması Tc-99m MAG-3 sintigrafisinde normal-anormal ayırımında önemli bir faktör olarak etki gösterebilir.

Burada olduğu gibi, bir çalışmada kullanılan kriterlerin sayısı uyum oranını etkilemekte; sayı arttıkça uyum değeri düşmektedir. Hasta grubundaki lezyonların şekli, şiddeti ve yaygınlığı uyumun düzeyine etkili olabilecek faktörlerdendir. Lezyonun şiddeti artıp belirginleştikçe uyum da yükselmektedir. Çalışmamızda skor ve derece arttıkça uyum da tama yakın uyuma doğru ilerlemektedir. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafinin çekim zamanı (enfeksiyonun akut ve kronik fazı gibi) lezyonları saptamadaki etkili diğer bir faktördür (179). Bu yüzden çalışmamıza dahil edilen hastaların idrar kültürlerinde üreme olmadığı teyit edilmiştir.

Tetkikler arasındaki değerlendirme farklılıklarını daha iyi yorumlamak için bu tür çalışmaların daha geniş hasta serileriyle yapılması, tetkik dışındaki faktörleri en aza indirmek için ise hastaların tetkiklerinin optimal cihazlarda ve şartlarda yapılıp, filmlerinin optimal şartlarda değerlendirilmesi, film raporlanırken sistematik değerlendirme yapılması, dereceleme farklarının hastanın tedavi protokolünü önemli ölçüde etkilediğinin bilinmesi, bu yöndeki eğitime ağırlık verilmesi ve klinisyenlerle ortaklaşa hareket edilmesi faydalı olacaktır.

Çalışmamızda izlemdeki VÜR ve tekrarlayan İYE tanısı olan iki hasta grubu mevcut olup akut enfeksiyon olan hasta grubunun olmaması, çalışmamızın eksikliği olarak düşünülebilir. Akut enfeksiyona sahip hasta grubunda da Tc-99m MAG-3 dinamik

böbrek sintigrafisi ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafilerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- 1- Toplam 141 böbrek-üreter ünitesinden 48'inde VSÜG ile, 61'inde indirekt RNS ile VÜR saptandı. VÜR saptanması açısından VSÜG ve indirekt RNS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 2- VÜR tanısında indirekt RNS'nin duyarlılığı % 81,2, özgüllüğü % 76,3, doğruluğu % 78, PPV % 63,9, NPV % 88,7 tespit edildi. Yüksek dereceli VÜR saptanmasında daha başarılı olduğu görüldü. İndirekt RNS ve VSÜG'ün sol ve sağ böbrek-üreter ünitelerinde VÜR saptanmasındaki uyumu orta düzeyde bulundu.
- 3- VSÜG ile tek taraflı VÜR saptanan hastaların gruplanmış VSÜG dereceleri ile DMSA dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($r_s=0,132$, $p>0,05$). Aynı karşılaştırma MAG-3 dereceleri ile yapıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r_s=0,137$, $p>0,05$).
- 4- VSÜG ile çift taraflı VÜR saptanan hastaların gruplanmış VSÜG dereceleri ve DMSA dereceleri arasında iyi derecede korelasyon bulundu ($r_s =0,544$, $p<0,01$). Aynı karşılaştırma MAG-3 dereceleri ile yapıldığında yine iyi derecede korelasyon elde edildi ($r_s=0,547$, $p<0,01$).
- 5- Tc-99 DMSA sintigrafisi yapılan 135 böbrekten 41'inde (% 30,4) skar tespit edilirken 94'ünde (% 69,6) skar yoktu. Tekrarlayan İYE'si olan hasta grubuna ait 65 böbrekte skar oranı % 20 (13 böbrekte), VÜR tanısıyla takip edilen hasta grubuna ait 70 böbrekte skar oranı % 40 (28 böbrekte) olarak tespit edildi. İzlemdeki VÜR grubunda tekrarlayan İYE'li hasta grubuna göre daha yüksek oranda skar belirlendi, bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,05$).

6- VSÜG ile VÜR tespit edilen böbreklerden 28 (% 53,8)'inde skar gözlenirken 24 (% 46,2)'ünde gözlenmedi. Ayrıca VSÜG'de VÜR saptanmayan böbreklerin 13 (% 15,7)'ünde skar mevcuttu, 70 (% 84,3)'inde skar yoktu. VÜR olan ve olmayan böbrekler arasında renal skar açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

7- Yaş grupları arasında skar varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

8- Tc-99m MAG-3 sintigrafisinin parankim fonksiyonu değerlendirmedeki ve renal skar saptanmasındaki duyarlılığı % 92,6, özgüllüğü % 96,8, doğruluğu % 95,5, PPV % 92,6, NPV ise % 96,8 olarak tespit edildi. Her iki yöntem arasında skar tespiti açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Renal skar saptanmasındaki uyumları mükemmel derecede ($\kappa=0,895$) bulundu.

9- Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ve Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafileri ile elde edilen OBF'ler arasındaki ilişki mükemmel derecede bulundu ($r_s=0,986$ ve $p<0,01$). Her iki yöntem arasında OBF hesaplanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

10- DMSA ve MAG-3 skorları ile dereceleri arasındaki uyum mükemmel derecede tespit edildi (sırasıyla, $r_k \text{ tau-b}=0,833$, $p<0,001$; $r_k \text{ tau-b}=0,861$, $p<0,001$).

Sonuç olarak; VÜR'ün intermitan olması ve VSÜG'de tek seansla VÜR tanısının %9-24 oranında atlanabilmesi nedeniyle VSÜG de dahil olmak üzere, VÜR için hala kesin referans metod bulunmadığı için VÜR tespitinde herhangi bir tekniğin tam olarak değerlendirilmesi zor olacaktır.

Mesane fizyolojik şartlarda doldurulduğu, kateterizasyon gerektirmediği ve ek radyasyon maruziyetini ortadan kaldırıldığı için aynı çalışma esnasında birkaç kez tekrarlanabilen indirekt RNS, tuvalet eğitimi almış, önceden PÜV tanısı ekarte edilmiş erkek çocuklarında, özellikle yüksek dereceli VÜR hastalarının takibinde, antireflü cerrahinin değerlendirilmesinde VSÜG yerine kullanılabilir. Ayrıca primer olarak kız çocuklarında, VÜR'lü hastaların kardeşleri ve çocukları gibi yüksek risk gruplarında tarama prosedürü olarak önerilebilir.

Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi ile elde edilen OBF değerleri Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile elde edilenlerle eşdeğerdir. Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi, böbrek parankiminin sadece normal olan ve olmayan ayrımında

değil aynı zamanda renal skar miktarı, sayısı, aktivite tutulumunda azalma, hacim değişiklikleri açısından da Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi ile yüksek korelasyon göstermektedir. Bunlara ek olarak böbreğin kanlanma, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonları ile drenaj (obstrüksiyon) hakkında da bilgi sunmaktadır. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafiye göre 10 kat daha az radyasyon maruziyetine neden olan Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi, akut enfeksiyon dışı renal skarlı hastaların takibinde alternatif olarak kullanılabilir.

Tuvalet eğitimi almış çocukların başlangıç üriner sistem değerlendirmesinde Tc-99m MAG-3 sintigrafisi, VÜR şüphesi olan çocuklarda en önemli iki görüntüleme yöntemi olan VSÜG ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisinden elde edilebilecek bilgileri birarada tek görüntüleme modalitesi olarak gösterebilmektedir.

Böbrek sintigrafilerinin değerlendirilmesinde skarlama ve derecelendirme sistemlerinin rutin kullanıma girmesiyle takip gereken hastalarda bir önceki ya da sonraki sintigrafileri arasındaki farkın semikantitatif olarak açıkça gösterilmesi, farklı merkezler ve gözlemciler arası yorumlamalarda standart bir değerlendirme elde edilmesi, değerlendirmeyi yapan kişiye bağımlılığın azalması ve uyumun artırılması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000;105:800-804.
- 2- Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22: 937-947.
- 3- Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994;308(6938):1193-1196.
- 4- Yıldırım İ, Dayanç M. Vezikoüreteral reflü. İçinde: Dayanç M (ed), Güncel Çocuk Ürolojisi (2. baskı) Bölüm 8. Atlas Kitapçılık, Ankara 2004, s.145-188.
- 5- Stefanidis CJ. Reflux nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(6):117-119.
- 6- Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1996;9: 549-552.
- 7- Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):797-806.
- 8- Boubaker A, Prior JO, Meuwly JY, Bischof-Delaloye A. Radionuclide investigations of the urinary tract in the era of multimodality imaging. *J Nucl Med* 2006;47: 1819-1836.

- 9- Unver T, Alpay H, Biyikli NK, Ones T. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatr Int* 2006;48(3): 287-291.
- 10- Kuzmanovska D, Tasic V, Sahpazova E. Detection of vesicoureteral reflux with radionuclide cystography. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124 (1): 78-81.
- 11- Sükan A, Bayazit AK, Kibar M, et al. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding direct cystography in the detection of vesicoureteral reflux. *Ann Nucl Med* 2003;17(7):549-553.
- 12- De Sadeleer C, De Boe V, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med* 1994;21(3):223-227.
- 13- Gordon I, Peters AM, Morony S. Indirect radionuclide cystography: a sensitive technique for the detection of vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1990;4(6):604-606.
- 14- Rossleigh MA. Scintigraphic imaging in renal infections. Review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(1):72-77.
- 15- Shanon A, Feldman W, McDonald P, et al. Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography, and ultrasonography: a comparative study. *J Pediatr* 1992;120(3):399-403.
- 16- Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1999;29(2):160-174.
- 17- Risdon RA, Godley ML, Parkhouse HF, et al. Renal pathology and the 99mTc-DMSA image during the evaluation of the early pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol* 1994; 151(3):767-773.
- 18- Smokvina A, Grbac-Ivankovic S, Girotto N, Dezulovic MS, Saina G, Barkovic MM. The renal parenchyma evaluation: MAG3 vs. DMSA. *Coll Antropol* 2005;29(2):649-654.
- 19- Ritchie G, Wilkinson AG, Prescott RJ. Comparison of differential renal function using technetium - 99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) and technetium - 99m

- dimercaptosuccinic acid (DMSA) renography in a paediatric population. *Pediatr Radiol* 2008;38(8):857-862.
- 20- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626-632.
- 21- Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004;364:1720-1722.
- 22- Gargallo PC, Diamond DA. Therapy insight: What nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(10):551-563.
- 23- Baker R, Maxted W, Maylath J, et al. Relation of age, sex and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966;95:27-32.
- 24- Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30(9):587-593.
- 25- Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol* 1997;27(9):750-751.
- 26- Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982;127:747-748.
- 27- Kunin CM: Urinary tract infections in children. *Hosp Prac* 1976;11: 91.
- 28- Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 1991;87:538-543.
- 29- Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003;170:1548-50.
- 30- Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993;187:157.

- 31- Arena F, Romeo C, Crucetti A, et al. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir* 2001;23:31-34.
- 32- Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int* 1999;55:1486-1490.
- 33- Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1750-4.
- 34- Sillen U, Bachelard M, Hermanson G, Jhalmas K. Gross bilateral reflux in infants: gradual decrease of initial detrusor hypercontractility. *J Urol* 1996;155:668-672.
- 35- Sillen U, Bachelard M, Hansson S, et al. Video cystometric recording of dilating reflux in infancy. *J Urol* 1996;155:1711.
- 36- Ring E, Petritsch P, Riccabona M, et al. Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993;152:523-525.
- 37- Tonogho EA, Nguyen HT (Çeviri: Vatandaşlar F). Vezikoureteral reflü. İçinde: Tonogho EA, McAninch JW (Çeviri: Kazancı G). *Smith's genel üroloji*. (17. baskı) Bölüm 12. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2009, s.179-192.
- 38- Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN, et al. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992;148:1869-1871.
- 39- Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, et al. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997;157(6):2287-2290.
- 40- Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998;160:1028-1030.
- 41- Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patient with known reflux: Radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987;79:147-153.
- 42- Gruss P, Walther C. Pax in development. *Cell* 1992;69:719-22.
- 43- Keller SA, Jones JM, Boyle A, et al. Kidney and retinal defects (Krd), a transgene induced mutation with a deletion of Mouse chromosome 19 that includes the Pax 2 locus. *Genomics* 1994;23:309-320.

- 44- Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995;121:4057-4065.
- 45- Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007;22(6):788-797.
- 46- Stephens F, Lenaghan D. Anatomical basis and dynamics and reflux. *J Urol* 1962 87:669-680.
- 47- Kramer SA. Experimental vesicoureteral reflux. *Dialogues Pediatr Urol* 1984;7:1.
- 48- Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 2006;82(963):31-35.
- 49- Ataei N, Madani A, Esfahani ST, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1127-1131.
- 50- Başaklar AC. Vezikoüreteral reflü. İçinde: Başaklar AC (ed). *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları* (1.baskı) Bölüm 59. Palme yayıncılık, Ankara 2006, s.1289-1333.
- 51- Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Prenatally diagnosed reflux: A follow-up study. *Br J Urol* 1990;65:407.
- 52- Hendon CD, MevKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG: A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hynephrosis. *J Urol* 1999;162:1203-1208.
- 53- Crabbe DC, Thomas DP, Gordon AC, et al. Use of Technetium-dimer captosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1229-1231.
- 54- Stock JA, Wilson D, Hanna MK. Congenital reflux nephropathy and severe unilateral reflux. *J Urol* 1998;160:1017.
- 55- Kari JA, Safdar O, Jamjoom R, Anshasi W. Renal involvement in children with spina bifida. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(1):102-105.
- 56- Misseri R, Rosenbaum DH, Rink RC. Reflux in cystoplasties. *Arch Esp Urol* 2008;61(2):213-217.

- 57-Berrocal T, Pereira PL, Arjonilla A, Gutie´rrez J. Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: embryologic, radiologic and pathologic features. *Radiographics* 2002;22:1139-1164.
- 58-Hunziker M, Mohanan N, Menezes M, Puri P. Prevalence of duplex collecting systems in familial vesicoureteral reflux. *Pediatr Surg Int* 2010;26:115-117.
- 59-Seth L, Schulman MD. Voiding dysfunction in children. *Urol Clin N Am* 2004;31:481-90.
- 60-Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2008;179(4):1564-1567.
- 61-Acar B, Arikan FI, Germiyanoglu C, Dallar Y. Influence of high bladder pressure on vesicoureteral reflux and its resolution. *Urol Int* 2009;82(1):77-80.
- 62-Naseer SR, Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol* 1997;158(2):566-568.
- 63-Soygür T, Arikan N, Yesili Ç, Göğüs O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology* 1999; 54:905-908.
- 64-Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr* 2000; 136:754-759.
- 65-Kremery S, Hromec J, Desmova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279-282.
- 66-Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin nephrol* 1973;1:132-141.
- 67-Goldraich NP, Goldraich HI, Anselmi OE, et al. Reflux Nephropathy. The clinical picture in South Brazilian children. *Countr Nephrol* 1984;39:52-3967.
- 68-Chertin B, Solari V, Reen DJ, Farkas A, Puri P. Up-regulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene expression induces tubulointerstitial injury in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2002;18(7):635-639.

- 69- S. Mir, Y. Aydınok, C. Kabasakal, N. Aksu, A. Cura. Vezikoüreteral reflü olgularında renal skarın değerlendirilmesinde beta-2 mikroglobulin, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1992;2:12-116.
- 70- Matsuoka H, Nakashima Y, Oshima K. Prognostic significance of the number of renal glomeruli in reflux nephropathy. BJU Int. 2006;98(1):172-6.
- 71- Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. Adv Urol 2008;508949.
- 72- Torres VE, Velosa JA, Ilolley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB: The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. Ann Int Med 1980;92:776-784.
- 73- Morita M, Yoshiara S, White RH, Raafat F. The glomerular changes in children with reflux nephropathy. J Pathol 1990;162(3):245-253.
- 74- Cendron M. Reflux nephropathy J Pediatr Urol 2008;4(6):414-421.
- 75- Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. J Urol 1992;148:1733-1734.
- 76- Smellie JM. Commentary: management of children with severe vesicoureteric reflux. J Urol 1992;148:1676-1678.
- 77- Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, Naseer S, Steinhardt GF. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteric reflux. J Urol 2001;166:1465-1469.
- 78- Olbing H, Claesson I, Ebel KD, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). J Urol 1992;148:1653-1656.
- 79- Yalçinkaya F, Dağdemir A. Reflü Nefropatisi. T Klin Tıp Bilimleri 199;11:272-277.
- 80- Dwoskin JY, Perlmutter AD. Vesicoureteral reflux in children: a computerized review. J Urol 1973;109(5):888-890.
- 81- Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Pediatrics 1981;67:392-400.
- 82- Smellie JM, Edwards D, Hunter N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. Kidney Int 1975;8:65-72.

- 83- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
- 84- Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987;138:941-946.
- 85- Gordon AC, Thomas DFM, Arthur RJ, et al. Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1990;65:407.
- 86- Anderson PAM, Rickwood AMK. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991;67:267.
- 87- Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG. The Pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; 48:1-26.
- 88- Paltiel HJ, Mulkern RV, Perez-Atayde A. Effect of chronic, low-pressure, sterile vesicoureteral reflux on renal growth and function in a porcine model: a radiologic and pathologic study. *Radiology* 2000;217:507-515.
- 89- Guvel S, Kılinc F. Sterile vesicoureteral reflux decreases tubular cell apoptosis in rat kidney. *Urology* 2005; 65:1244-1248.
- 90- Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 1989;299:703-706.
- 91- Vallee JP, Vallee PD, Greenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999;53:812-815.
- 92- Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux: *Pediatr Clin North Am* 2006;53(3):413-427.
- 93- Noe HN. The long term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992;148:1739-42.
- 94- Jack S. Urinary Tract Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed) W.B. Saunders comp. Philadelphia 2000, pp.1621.

- 95- O'regan S, Schick E, Hamburger B, Yazbeck S. Constipation associated with vesicoureteral reflux. *Urology* 1986;28:394-396.
- 96- Ceydeli N. Kontrastlı radyolojik tetkikler. İçinde: Ceydeli N (Editör). *Radyolojik görüntüleme tekniği*. İzmir 2000, s.171-176.
- 97- Kabala J, Whittlestone T, Grier D, Robinson PJA. The urogenital tract: anatomy and investigations. In: Sutton D (Ed.). *Textbook of radiology and imaging* (7th ed) Churchill Livingstone London; 2003, pp.890-894.
- 98- Hedlund GL. Radiology of the urinary tract, conventional imaging techniques. In: Kher KK, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology*, McGraw-Hill Book Co. (International Ed), Singapore 1992, pp.43-58.
- 99- Tuncel E. Üriner sistem. İçinde: Tuncel E (Editör). *Klinik Radyoloji* (2. baskı) Nobel&Güneş Kitapevleri, Bursa 2002, s.371-378.
- 100- Evans D, Meyer J, Harty P, et al. Assessment of increase in renal pelvic size on post-void sonography as a predictor of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 1999; 29:291-294.
- 101- Davey MS, Zerlin JM, Reilly C, et al. Mild renal pelvic dilatation is not predictive of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 1999;27: 908-911.
- 102- Avni EF, Ayadi K, Rypens F, et al. Can careful ultrasound examination of the urinary tract exclude vesicoureteric reflux in the neonate? *Br J Radiol* 1997;70:977-982.
- 103- Blane C, DiPietro M, Zerlin JM, et al. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993;150: 752-755.
- 104- Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol* 1999;72:345-348.
- 105- Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteric reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 2001; 221(2):359-365.
- 106- Darge K, Moeller RT, Trusen A, Butter F, Gordjani N, Riedmiller H. Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrastenhanced harmonic ultrasound imaging. *Pediatr Radiol* 2005;35:73-78.

- 107- Erdoğan B, Yazıcı B, Bozkurt M. MR Ürografi. Tıp Araştırmaları Dergisi 2003;1(3):53-56.
- 108- Avni EF, Nicaise N, Hall M, et al. The role of MR imaging for the assessment of complicated duplex kidneys in children: preliminary report. Pediatr Radiol 2001;31:215-223.
- 109- Dave S, Khoury AE. Diagnostic approach to reflux in 2007. Adv Urol 2008;367320.
- 110- Fernbach SK, Feinstein KA, Schmidt MB. Pediatric voiding cystourethrography: a pictorial guide. Radiographics 2000;20:155-168.
- 111- Perisinakis K, Raissaki M, Damilakis J, Stratakis J, Neratzoulakis J, Gourtsoyiannis N. Fluoroscopy-controlled voiding cystourethrography in infants and children: are the radiation risks trivial? Eur Radiol 2006;16(4):846-851.
- 112- Stabin MG, Gelfand MJ. Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. Q J Nucl Med 1998;42:93-112.
- 113- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol 1985;15:105-109.
- 114- Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, et al. Rationale and design issues of the Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study. Pediatrics. 2008;122 (5):S240-250.
- 115- Taylor A, Schuster DM, Alazraki N. A clinician's guide to nuclear medicine. 2nd edition. Society of nuclear medicine, 2003:47-55.
- 116- Rossleigh MA. Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children. J Nucl Med 2001;42:91-95.
- 117- B Erbaş, H Sayman, N Alan, A Dirlik, E Ergün, F Güngör ve ark. Diüretikli dinamik böbrek sintigrafisi kılavuzu. Turk J Nucl Med. 2001;10:85-91.
- 118- F Güngör, N Gökçora, N Alan ve ark. Çocuklarda standart ve diüretik dinamik renal sintigrafi protokolü. Turk J Nucl Med. 2001;10:153-159.
- 119- Mandel GA, Cooper JA, Leonard JC, et al. Procedure guideline for diuretic renography in children. J Nucl Med. 1998;39(11):2015-6.

- 120- Barron BJ, Kim EE, Lamki LM. Renal nuclear medicine. In: Sandler MP, Coleman RA, Patton JA, Wackers FJT, Gottschalk A (eds), *Diagnostic nuclear medicine* (4th ed) Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia 2003, pp.865-868.
- 121- Metler FA, Guiberteau MJ. Genitourinary system and adrenal glands. In: Metler FA, Guiberteau MJ (eds), *Essentials of Nuclear Medicine Imaging* (5th ed) Saunders Elsevier, Philadelphia 2006, pp.293-324.
- 122- Ziessman HA, O'malley JP, Thrall JH. Genitourinary system. In: Ziessman HA, O'malley JP, Thrall JH (eds), *Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology*. 3rd ed. Elsevier Mosby, 2006:215-262.
- 123- Gordon I, Colarinha P, Fettich J, et al. Guidelines for standard and diuretic renography in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:21-30.
- 124- Tomaru Y, Inoue T, Oriuchi N, Takahashi K, Endo K. Semi-automated renal region of interest selected method using the double-threshold technique: inter-operator variability in quantitating ^{99m}Tc-MAG3 renal uptake. *Eur J Nucl Med* 1998;25:55-59.
- 125- Russel CD, Taylor AT, Dubovsky EV. Measurement of renal function with technetium-99m-MAG3 in children and adults. *J Nucl Med* 1996;37:588-593.
- 126- Meyer G, Piepsz A, Kolinska J, Lepej J, Sixt R, Hahn K. Technetium-99m mercaptoacetyltriglycine clearance values in children with minimal renal disease: can a normal range be determined? *Eur J Nucl Med* 1998;25:760-765.
- 127- Kabasakal L. Technetium-99m ethylene dicystein: a new renal tubular function agent. *Eur J Nucl Med* 2000;27:351-357.
- 128- Kabasakal L, Turoğlu HT, Önsel Ç, et al. Clinical comparison of ^{99m}Tc-EC, ^{99m}Tc-MAG3 and I-131-OIH in renal disorders. *J Nucl Med* 1995;36:224-228.
- 129- Inoue Y, Ohtake T, Yokoyama I, Yoshikawa K, Asai S, Ohtomo K. Evaluation of renal function from ^{99m}Tc-MAG3 renography without blood sampling. *J Nucl Med* 1998; 40:793-798.
- 130- Jensen AE, Gordon I, Piepsz A, Frokiaer J. Interpretation of the renogram: problems and pitfalls in hydronephrosis in children. *Br J Urol* 2004; 94:887-889.

- 131- Gordon I, Anderson PJ, Lythgoe MF, et al. Can Technetium-99m- MAG3 replace Technetium-99mdimercaptosuccinic acid in the exclusion of a focal renal defect? J Nucl. Med 1992;33(12):2090-2093.
- 132- Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, et al. Guideline for radionuclide cystography in children. Turk J Nuc Med 2001;10:161-165.
- 133- Harbert JC, Andrich MP, Peller PJ. The genitourinary system. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD (eds). Nuclear medicine. Thieme medical publishers, New York. 1996:713-739.
- 134- Kuyvenhoven JD, Ham HR, Piepsz A. Recovery of renal retention function by differentiating the patlak-rutland plot. Nucl Med Commun 2004; 25:501-507.
- 135- Kass EJ, Fink-Bennett D, Cacciarelli AA, et al. The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. J Urol 1992;148(2):606-608.
- 136- Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, et al. Guidelines for 99m Tc-DMSA scintigraphy in children. Eur J Nuc Med 2001;28(3):37-41.
- 137- Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, et al. Guideline for renal cortical scintigraphy in children. Turk J Nuc Med 2001;10:167-170.
- 138- Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. Pediatr Nephrol 2005;20:1439-1444.
- 139- Mandell GA, Eggli DF, Gilday DL, et al. Procedure guideline for radionuclide cystography in children. J Nucl Med 1997;38(10):1650-1654.
- 140- Fettich J, Colarinha P, Fischer S, et al. Guidelines for direct radionuclide cystography in children. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30(5):39-44.
- 141- Jose TE, Mohiuddeen H, Patel C, Kumar R, Chandrashekar B, Malhotra A. Direct radionuclide cystography by supra-pubic puncture: comparison with conventional voiding cystourethrography. Nucl Med Commun. 2004;25(4):383-385.
- 142- Willi UV, Treves ST. Radionuclide voiding cystography. In: Treves ST (ed), Pediatric Nuclear Medicine. Springer-Verlag, New York 1985, pp105-120.

- 143- Gordon I, Colarinha P, Fettich J, et al. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for indirect radionuclide cystography. Eur J Nucl Med 2001;28(3):16-20.
- 144- Çakır M, İşlek İ. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonları. O.M.Ü. Tıp Dergisi 1998; 15(4):362-374.
- 145- Capozza N, Caione P. Vesicoureteral reflux: surgical and endoscopic treatment. Pediatr Nephrol 2007;22(9):1261-1265.
- 146- Zerlin JM, Chen E, Richtey ML, Bloom DA: Bladder capacity as measured at voiding cystourethrography in children: relationship to toilet training and frequency of micturition. Radiology 1993; 187:803-6.
- 147- Koff SA. Estimating bladder capacity in children. Urology 1983; 21: 248-249.
- 148- Hitzel A, Liard A, Dacher JN, et al. Quantitative analysis of 99mTc-DMSA during acute pyelonephritis for prediction of long-term renal scarring. J Nucl Med 2004;45(2):285-289.
- 149- Goldraich NP, Goldraich HI. Follow up of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: A prospective study. J Urol 1992;148:1688-1692.
- 150- İşlek İ. Çocukluk yaş grubu kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik faktörler. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995;12:113-120.
- 151- Sparrow MM. Nephrology. In: Gunn VL, Nechyba C (ed), The Harriet Lane Handbook (16 th ed). Chapter 18, Mosby, London 2002, pp. 397-416.
- 152- Sheldon CA, Wacksman J. Vesicoureteral reflux. Pediatr Rev 1995; 6:22-27.
- 153- Kaude JV, Lorenz E, Reed JM. Gonad dose to children in voiding urethrocystography performed with 70 mm image intensifier fluorography. Radiology 1969;92:771-74.
- 154- Sükan A, Bayazit AK, Kibar M, Noyan A, Soyupak S, Yapar Z, Anarat A. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding direct cystography in the detection of vesicoureteral reflux. Ann Nucl Med. 2003;17(7):549-553.

- 155- Treves ST, Willi U. Vesicoureteral Reflux. In: Treves ST (ed). Pediatric Nuclear Medicine/PET. (Third Edition) Springer Science+Business Media, New York 2007, pp.286-311.
- 156- Itoh K. ^{99m}Tc-MAG3: review of pharmacokinetics, clinical application to renal diseases and quantification of renal function. *Ann Nucl Med* 2001;15(3):179-90.
- 157- Medina LS, Aguirre E, Altman NR. Vesicoureteral reflux imaging in children: comparative cost analysis. *Academic Radiology* 2003;10(2):139–144.
- 158- Pickworth FE, Vivien GC, Franklin K, Brown EF. ⁹⁹Tc-mercapto acetyl triglycine in pediatric renal tract disease. *Br J Radiol* 1992;65:21-29.
- 159- Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, Wilkinson AG, Uttley WS. Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 1: Reflux. *Arch Dis Child* 1995;72(5):388-392.
- 160- Chapman SJ, Chantler G, Haycock GB, Maisey MN, Saxton HM. Radionuclide cystography in vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1988;63(6):650-651.
- 161- Hedman PJ, Kempf V, Voss H. Measurement of vesicoureteral reflux with intravenous ^{99m}Tc-DTPA compared to radiographic cystography. *Radiology* 1978;126(1):205-208.
- 162- Gil Salom M, Nuñez F, Hernández R, et al. Value of isotopic cystography in the diagnosis of vesicoureteral reflux in childhood. *Actas Urol Esp* 1989;13(5):339-342.
- 163- Sakallıoğlu O, Duranoğlu L, Kalman S, Karaçalıoğlu Ö. Çocuklarda indirekt radyonüklid sistografinin veziköüreteral reflü tanısındaki etkinliği. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34 (4): 439-442.
- 164- Polito C, Moggio G, La Mana A, Cioce F, Cappabianca S, Di Toro R. Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:39-41.
- 165- Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH, et al. Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 1999; 213:118-120.
- 166- Paltiel HJ, Rupich RC, Kiruluta HG. Enhanced detection of vesicoureteral reflux in infants and children with use of cyclic voiding cystourethrography. *Radiology* 1992;184:753-755.

- 167- Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin N Am* 2004;31:535-541.
- 168- Mena E, Díaz C, Bernà LL, Martín-Miramón JC, Durán C, Cristóbal Rojo J. Evaluation of renal lesions using 99mTc-DMSA in children with urinary tract infection and the relation with vesicoureteral reflux. *Rev Esp Med Nucl* 2006;25(6):374-379.
- 169- Elison BS, Taylor D, Van der Wall H, et al. Comparison of DMSA scintigraphy with intravenous urography for the detection of renal scarring and its correlation with vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1992;69(3):294-302.
- 170- Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with 99mTc-DMSA, SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology* 2001;218(1):101-108.
- 171- Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, Mansi L, La Manna A. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21(4):521-526.
- 172- Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesicoureteric reflux. *BJU Int* 2004;93(4):591-595.
- 173- Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stockland Eira, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007;178(2):647-651.
- 174- Jaukovic L, Ajdinovic B, Dopudja M, Krstic Z. Renal scintigraphy in children with vesicoureteral reflux. *Indian J Pediatr* 2009;76(10):1023-1026.
- 175- Karam M, Turinsky J, Kogan B, Feustel P. DMSA scanning provides incremental information to VCUG in reflux and impacts surgical management. *J Nucl Med* 2007;48 (2):124.
- 176- Ritchie G, Wilkinson AG, Prescott RJ. Comparison of differential renal function using technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) and technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) renography in a paediatric population. *Pediatr Radiol* 2008;38(8):857-862.

- 177- Grbac-Ivanković S, Smokvina A, Girotto N, Licul V. Initial presentation of scintigraphic changes during the first episode of acute pyelonephritis in children: simultaneous evaluation with MAG3 and DMSA. *Nuklearmedizin* 2007;46(4):129-134.
- 178- Yaylalı O, Kırac FS, Yüksel D. Performance of technetium-99m mercaptoacetyltriglycine scintigraphy in evaluation of renal parenchymal lesions: A comparative study with technetium-99m dimercaptosuccinic acid. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2009;4(9):481-487.
- 179- Craig JC, Irwig LM, Howman-Giles RB, et al. Variability in the Interpretation of Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy After Urinary Tract Infection in Children. *J Nucl Med* 1998;39(8):1428-1432.

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU I**I . KİMLİK BİLGİLERİ:****Görüntüleme Tarihi :.../.../...****Değerlendirme Tarihi : .../.../...**

Hasta Adı soyadı:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Adres:

Tel No:

Vücut ağırlığı:

Boy:

II. TAKİP BİLGİLERİ

Tanı/Hikaye:

İdrar kültürü:

Önceki sintigrafi:

Önceki VSÜG:

Diğer tetkikler:

III. VSÜG

VSÜG	VÜR derece	0	I	II	III	IV	V
	Sol böbrek						
	Sağ böbrek						

IV. İndirekt RNS

İndirekt RNS		VÜR (-)	VÜR (+)
	Sol böbrek		
	Sağ böbrek		

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU II

I . KİMLİK BİLGİLERİ:

Görüntüleme Tarihi :..../..../....

Değerlendirme Tarihi :/..../....

Hasta Adı soyadı:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Adres:

Tel No:

Vücut ağırlığı:

Boy:

II. TAKİP BİLGİLERİ

Tanı/Hikaye:

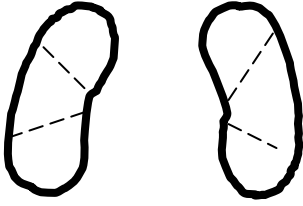
İdrar kültürü:

Önceki sintigrafi:

Önceki VSÜG:

Diğer tetkikler:

III. Tc-99m MAG-3 dinamik böbrek sintigrafisi

Sol böbrek

skor:

derece:

OBF:

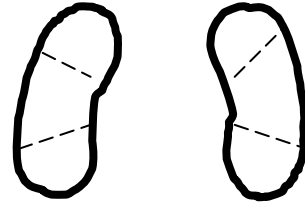
sağ böbrek

skor:

derece:

OBF:

IV. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi

Sol böbrek

skor:

derece:

OBF:

Sağ böbrek

skor:

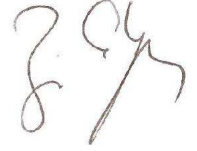
derece:

OBF:

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Zeynep ERDOĞAN'a ait "TEKNESYUM -99m MERKAPTOASETİLTRİGLİSİN İLE YAPILAN DİNAMİK BÖBREK SİNTİGRAFİSİNİN VE İNDİREKT RADYONÜKLİD SİSTOGRAFİNİN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TESPİTİNDE VE PARANKİM FONKSİYONU DEĞERLENDİRMESİNDEKİ YERİ" jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 14.6.2010

İmza : 

Başkan Ahmet TAYGİ İmza 

Üye Abdulkalim Çelik İmza 

Üye Doç. Dr. N. İLHAN POYRAZOĞU İmza 

Üye Doç. Dr. Mustafa KILIÇ İmza 

Üye Prof. Dr. Kerem UHLİTİNE İmza 