

PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜNÜN TEDAVİSİNDE ENDOSKOPIK SUBÜRETERAL KOLLAJEN ENJEKSİYONUNUN UZUN DÖNEM ETKİNLİĞİ

Nihat Arıkan* ❖ Özcan Kılıç**❖ Tarkan Soygür***

ÖZET

Primer veziköüretal reflünün (VUR) tedavisinde subüretal kollajen enjeksiyonunun uzun dönem etkinliğini retrospektif olarak değerlendirdik.

Toplam 32 renal ünite subüretal kollajen enjeksiyonu ile tedavi edildi. Grade 1, 4 ve 5 reflülü ve ciddi alt üriner sistem disfonksiyonlu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tek enjeksiyon sonrası 1. ayda halen reflüsü devam eden hastalar dışlandıktan sonra, 36 ay takibi tamamlayan 32 renal ünite çalışmaya dahil edilmiştir.

6. ayda 32 renal üniteden 21'inde (%65.6) reflü yoktu. Tek enjeksiyon ve bir kez tekrarlanan enjeksiyon sonrası sırasıyla, 12 ay takipte 18 (%56.2) ve 22 (%68.7) renal ünite halen reflü yoktu; 24 ay takipte 14 (%43.7) ve 17 (%53.1) renal ünite reflü görülmedi. 36 aylık takiplerini tamamlayan reflülü 32 renal üniteli hastada tek enjeksiyon sonrası total kür oranı %31.2'dir (32 renal üniteden 10'u). Bir kez tekrarlanan enjeksiyon sonrası bu oran %40.6'dır (32 renal üniteden 13'ü). 36 aylık takip sonunda toplam 19 üretere reimplantasyon yapılmıştır.

Kollajen enjeksiyonunun uzun dönem takipte etkisiz olduğunu düşünmekteyiz. Bu yönteminin uzun dönem için etkinliğini belirlemede daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca uzun dönem takipte, daha çok VCUG'lar ve eğer reflü tespit edilirse tekrarlayan enjeksiyonlar için daha fazla anestezi gerekecektir.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik Tedavi, Kollajen, Uzun Dönem Etkinlik, Veziköüretal Reflü.

SUMMARY

The Long Term Effectiveness Of Endoscopic Subureteral Collagen Injection In The Treatment Of Primary Vesicoureteral Reflux

We retrospectively evaluated the long-term effectiveness of the subureteral collagen injection in the treatment of vesicoureteral reflux (VUR).

A total of 32 renal units were treated with subureteric collagen injection. Patients with grade 1, 4 and 5 reflux and severe lower urinary tract dysfunctions, were excluded from the study. After excluding the patients who still had reflux at 1-month follow-up after single injection, 32 renal units with complete 36-month follow-up were included into the study.

At 6 months there was no reflux in 21 of 32 (65.6%) renal units. At 12 months follow-up, there was still no reflux in 18 (56.2%) and 22 (68.7%) renal units; at 24 months follow-up, 14 (43.7%) and 17 (53.1%) renal units showed no reflux after single injection and one re-injection, respectively. In patients with 32 refluxing renal units, who completed their 36 months follow-up, overall cure rate of after single injection were 31.2% (10 out of 32 renal units). This rate was 40.6% (13 out of 32 renal units) after 1 repeat injection. A total of 19 ureter had been re-implanted at the end of 36 months follow-up.

We think that, collagen injection is ineffective in the long-term follow-up. Further studies are needed to determine the effectiveness of this method for long term. Furthermore, in the long term follow-up, more VCUG's and if reflux is found more anesthesia will be needed for repeat injections .

Key Words: Collagen, Endoscopic Treatment, Long-term Effectiveness, Vesicoureteral Reflux.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Profesör

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Doçent

Veziköreteral reflünün endoskopik tedavisi son dekatta popülerite kazanmıştır (1-4). Hastaların subüreteral bölgesine endoskopik yolla hacim oluşturan ajan olarak ilk kez politetrafloraetilen (Teflon) enjekte eden Matouschek'ten (1) bu yana birçok ajan kullanılmıştır. Ürolojide VUR'un tedavisinde hacimleştirici diğer bir ajan olan kollajenin kullanımı 1980'lerin sonunda yaygınlaşmıştır. Bu tarihten itibaren, literatürde VUR tedavisinde kollajenin etkinliği konusunda birçok karşıt yayınlar mevcuttur (3,5-7). Tedavi sonrası en büyük problem reflünün rekürrensine sebep olan implantın volüm kaybıdır (6-9).

Bu çalışmada, primer VUR'un endoskopik tedavisinde subüreteral kollajen enjeksiyonunun uzun dönem etkinliğini retrospektif olarak araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1998 ile Ocak 2003 tarihleri arasında, 31 çocukta (5 erkek, 26 kız) toplam 32 reflülü renal ünite glutaraldehit ile çapraz bağlı ve konsantrasyonu 35mg/ml (GAX 35) olan sığır kollajenin subüreteral enjeksiyonu ile endoskopik olarak tedavi edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 5.5 yıldır (3-15 yıl). 12 renal ünite reflü grade 2, 20 renal ünite reflü grade 3 düzeyindeydi. Reflü cerrahisi için endikasyonlar; kemoprofilaksiye rağmen ateşli üriner sistem enfeksiyonu, izotop renogramda fonksiyon kaybı, reflü gradesinde artış ve medikal tedaviye uyumsuzluktur. Grade 1, 4 ve 5 reflü, komplet duplikasyon, nöropatik mesane, posterior üretral valv, antikolinerjik tedavi ve mesane rehabilitasyon programlarına cevap veremeyen işeme disfonksiyonu olan ve üreteroneostotomi sonrası reflüsü devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Uygulamaya bağlı teknik hatalar olabileceği ve bu durumun sonuçların hatalı değerlendirilmesine neden olacağı düşünülerek, tek enjeksiyon sonrası bir aylık takipte reflüsü devam eden hastalar da çalışmaya alınmamıştır.

Hastalar operasyondan sonra 1, 6, 12, 24 ve 36. aylarda VCUG ile değerlendirilmiştir. VCUG takibinde grade 1 reflüyü de içeren tüm gradedeki reflülerde tedavi başarısız olarak kabul edilmiştir. Hastaların tümüne operasyon sonrası kemoprofilaksi başlanmış ve operasyon sonrası 6. ayda VCUG'ta reflü görülmeyen hastaların kemoprofilaksisi kesilerek rutin takip protokolüne devam edilmiştir.

Bir kez tekrarlanan enjeksiyon sonrası başarısız olan hastalara "Cohen" tipi reimplantasyon yapılmıştır. Çalışmanın amacı reflünün önlenmesinde kollajen enjeksiyonunun etkinliğini değerlendirmek olduğu için, reflülü böbreklerde skar oluşumlarından burada bahsedilmemiştir.

Teknik: Hastalara kollajen enjeksiyonu yapılmadan önce, subdermal deri testi yapılmış ve tüm hastalarda negatif bulunmuştur. 10 ve 13.5 Fr. Storz sistoskop (Storz, Tutlingen, Germany) ile 30° optik lens kullanılmıştır. Materyal 23-gauge sistoskop iğnesi aracılığıyla O'Donnell ve Puri (2) tarafından tarif edilen orijinal tekniğe uygun olarak genel anestezi altında yapılmıştır. İyi görüntü sağlamak ve intravezikal basınç yüksekliğinden dolayı enjeksiyon ajanının submukozal dağılımı ve yassılaşmasını önlemek için mesane yarı kapasitede doldurulmuştur.

İğne ucu subüreteral alanda 5-8 mm ilerletilir ve kollajen yavaşça enjekte edilir. Üreter orifisinin yükselmesi üreter orifisinin üstte olduğu volkan benzeri görünüme sebep olur. Mukozanın multipl perforasyonundan kaçınılmalıdır ve enjekte edilen kollajenin mesane içine geri kaçışını önlemek için enjeksiyon sonrası iğne 30 saniyeden daha fazla bölgede tutulmalıdır. İlk enjeksiyon için ortalama enjekte edilen kollajen volümü 2.1ml iken (0.7-3.2ml), tekrarlanan enjeksiyonlarda ortalama volüm 1.6ml'dir (1-2.3ml).

Bulgular

Çalışmaya alınan tüm hastalar Uluslararası Reflü Çalışma Sınıflaması'na göre primer grade 2 ve 3 reflüye sahipti. Bütün hastalar postoperatif birinci günde ultrasonografi ile incelendi ve hiçbirisinde enjeksiyona bağlı olarak veziköreteral bölgede oluşan orta derecede geçici obstrüksiyon nedeni ile hidronefroz gözlenmedi.

Hastaların tümüne enjeksiyon sonrası kemoprofilaksi başlandı ve 6. aydaki VCUG değerlendirmesinde reflü olmadığı gözlemlendikten sonra kemoprofilaksi kesildi. Kemoprofilaksisi kesilen hastaların hiçbirisinde takip süresince ateşli üriner sistem enfeksiyonu tespit edilmemiştir.

36 aylık takibi tamamlayan toplam 32 renal ünite çalışmaya dahil edildi. 6. ayda 32 renal ünite 21'inde (%65.6) reflü tespit edilmedi. Kalan 11 üniteye tekrar enjeksiyon yapıldı. Bunlardan 7'sinde ikinci enjeksiyondan altı ay sonra reflü

saptanarak açık operasyon yapıldı. 12 aylık takipte, tek ve bir kez tekrarlanan enjeksiyon sonrası sırasıyla 18 (%56.2) ve 22 (%68.7) renal ünite de halen reflü yoktu. 12. ayda tek enjeksiyon sonrası reflüsü olan 3 üretere tekrar enjeksiyon yapıldı. Bunlardan 2'sinde 18. ayda dirençli reflü görüldü ve açık cerrahi yapıldı. 24 aylık takipte tek enjeksiyon ve bir kez tekrarlanan enjeksiyon sonrası sırasıyla 14 renal ünite de (%43.7) ve 17 renal ünite de (%53.1) reflü gözlenmedi. Kalan 6 renal üniteye üreteral reimplantasyon yapıldı. 36 aylık takibi tamamlayan reflüsü olan 32 renal ünite de genel kür oranı tek enjeksiyonda %31.2 (32 renal ünite den 10'u); bir kez tekrarlanan enjeksiyon sonrası %40.6 bulunmuştur (32 renal ünite den 13'ü). 36 aylık takip sonunda toplam 19 üretere reimplantasyon yapıldı.

Tartışma

Çocuklarda VUR'un optimal tedavisi konusunda birçok görüş mevcuttur. VUR'un endoskopik tedavisi son dekatta minimal invaziv yapısı ve başarılı sonuçları nedeniyle büyük popülarite kazanmıştır. İlk ve en fazla kullanılan materyal politetrafloroetilen'dir (Teflon) (10,11). Bununla birlikte teflonun uzun dönemde güvenliği eleştirilmiştir. Teflon enjeksiyonu sonrası lokal ve metastatik granülom oluşumu tanımlanmıştır (12). Teflon partiküllerinin beyin ve akciğer gibi uzak organlara migrasyonu deneysel çalışmalarla gösterilmiş (13-15) ve bu nedenle alternatif maddeler önerilmiştir. Siloksan, hyalüronik asit içinde dekstronomer ve sığır kollajeniyle çapraz bağlanmış glutraldehit enjeksiyon için yaygın kullanılan maddelerdir. Biyoeşdeğer olması, hiç veya minimal lokal reaksiyon göstermesi, migrasyonunun olmaması (16,17) ve enjeksiyonunun teflondan daha kolay olması (18) nedenleri ile sığır kollajeni istekleri karşılar gibi görünse de ideal hacimleştirici ajan değildir. Reflünün rekürrensine neden olan implantın volüm kaybı; enjekte edilen kollajenin kollajenaz ile enzimatik yıkımı, taşıyıcı maddenin absorpsiyonu ve enjekte edilen maddenin yer değiştirmesi nedeniyle olur (6-9). Frey ve arkadaşları enjeksiyondan 3 ay sonra implante edilen kollajen volümünün yarıya indiğini rapor etmişlerdir (19). Literatürde primer VUR nedeniyle tek enjeksiyon sonrası bir yıldan daha fazla takip edilen hastalarla ilgili sadece birkaç yayına ulaşılabilir.

Çalışmamızda grade 2-3 reflüleri için kollajen enjeksiyonuyla 36 aylık takip sonundaki kür oranı %31.2'dir. Frey (20,21) kollajenin tek enjeksiyonuyla 3 ay takip sonrası kür oranını 1992'deki çalışmasında %59, 1995'teki çalışmasında %63 bulmuştur. Benzer takip süresinde kür oranımız %65.6'dan fazladır ve bir aylık takip sonrası %78 kür oranı belirten Capozza ve arkadaşlarının (22) bildirdikleri oran ile karşılaştırılabilir. Bir yıllık takip sonrası kür oranımız %56.2'dir. Frey (20) de bir yıl sonra kür oranlarının %54'e düştüğünü belirtmiştir. Bu oran Haferkamp ve arkadaşlarının (3) çalışmasında diğer yayınlardan daha düşüktür ve bu çalışmada grade 1-4 reflülü toplam 57 renal üniteye yapılan tek kollajen enjeksiyonu sonrası 37 aylık takipte sadece 5 renal ünite (%9) reflüsüz kalmıştır. Yayınlanmış birçok çalışmada, subüreteral kollajen enjeksiyonu sonrası ilk tedavinin başarısızlığı ve reflü rekürrensi, tekrarlayan enjeksiyonlarla tedavi edilmiştir (21-23). Bizim çalışmamızda bir kez tekrarlanan enjeksiyonla kür oranı 12, 24, 36 aylık takiplerde sırasıyla %68.7, %53.1 ve %40.6'dır.

Uzun dönem kür oranımızın düşüklüğü konusunda bazı muhtemel açıklamalar vardır. Tek enjeksiyon sonrası bir aylık takipte reflülü renal üniteleri çalışmamıza dahil etmediğimiz için bu işlemi uygulayan cerrahın tecrübesinin önemli bir faktör olduğunu düşünmedik. En muhtemel açıklamanın literatürde de belirtildiği gibi implantın volüm kaybı olduğuna inanmaktayız (6-9,19). Frey ve arkadaşları (19) kollajen konsantrasyonu 65mg/ml olan glutraldehit çapraz bağlı kollajen kullanarak tedaviyi geliştirmeyi denemişlerdir. Çalışmalarında enjeksiyondan hemen sonra tüm üreterler reflüsüzdü. GAX 65 ile tedavi edilen 16 üreterin 14'ü (%87.5) 3 aylık takipte reflüsüzdü. Postoperatif 3. ayda ortalama implant volümünün 1/3 arttığını ultrasonografi ile tespit ettiler. Bununla birlikte, GAX 35 kullanılan 12 üreterden %59,3'ünde reflü tedavi edilmiştir ve enjeksiyondan ortalama 3 ay sonra implant volümü yarıya inmiştir. Ancak kesin bir sonuç çıkarmak için bu serilerin uzun dönemde değerlendirilmesi gerekir.

Primer VUR'un uzun dönemli tedavisinde endoskopik olarak tek kollajen enjeksiyonunun etkili bir alternatif tedavi olmadığını düşünmekteyiz. Birçok hasta birden fazla prosedüre gerek duyar. Frey (21), Capozza (22) ve bizim çalışmamızda

gösterildiği gibi tekrarlanan enjeksiyonlar bile VUR'un düzeltilmesinde etkisizdir. Reunanen (23), Lipsky (24) ve De Grazia (25) kollajen enjeksiyonu ile uzun dönemde başarılı sonuçlar rapor etmişlerdir. Ancak Reunanen ve Lipsky bazı hastalarda enjeksiyonun birden fazla sayıda tekrarlandığını belirtmektedir.

Sonuç olarak; çocuklarda kollajen enjeksiyonunun uzun dönemde başarılı olduğunu bildiren az sayıda yayın mevcuttur. Uzun dönemde etkinliğin kanıtlanması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle uzun dönem

takipte tekrarlanan VCUG'lar ve eğer reflü görülürse enjeksiyonun tekrarlanması için daha fazla anestezi gerekecektir. Önceki başarısı kesin olmayan negatif incelemeler sonrası birçok hastada tekrarlayan reflü görülebileceğinden kemoprofilaksiyi ne zaman keseceğimizi ve bu çocukları nasıl takip edeceğimizi henüz bilmemekteyiz. Uzun takip süreli daha fazla çalışma ve belki yeni materyaller, hangi hacimleştirici ajanın VUR tedavisinin uzun dönem başarısında en iyi olduğunu saptamaya yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Matouscheck E. Die Behandlung des vesikore-nalen refluxes durch transurethrale Einsprit-zung von Teflon paste. *Urologe* 1981; 20: 263-4.
2. O'Donnell B, Puri P. Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1986; 58: 601-4.
3. Haferkamp A, Contractor H, Mohring K ve ark. Failure of subureteral bovine collagen injec-tion for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long term follow-up. *Urol* 2000; 55: 759-63.
4. Haferkamp A, Mohring K, Staehler G ve ark. Pitfalls of repeat subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of vesi-coureteral reflux *J Urol* 2000;163: 1919-21.
5. Capozza N, Patricolo M, Lais A ve ark. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux: Twelve years experience. *Urol Int* 2001; 67: 228-31.
6. Joyner B, Atala A. Endoscopic substances for the treatment of vesicoureteral reflux. *Urol* 1997; 50: 489-94.
7. Kershen RT, Atala A. New advances in injectable therapies for the treatment of vesi-coureteral reflux. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 81-94.
8. Haferkamp A, Mohring K, Staehler G ve ark. Long term efficacy of subureteral collagen injection for endoscopic treatment of vesi-coureteral reflux in neurogenic bladder cases. *J Urol* 2000;163: 274-7.
9. Frankenschmidt A, Katzenwadel A, Zimmer-hackl LB. Endoscopic treatment of reflux by subureteric collagen injection. Critical review of 5 years' experience. *J Endourol* 1997;11: 343-8.
10. Puri P, O'Donnell B. Correction of experimen-tally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Brit Med J* 1984; 289: 5-7.
11. O'Donnell B, Puri P. Treatment vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Brit Med J* 1984; 289: 7-9.
12. Mittleman RE, Marraccini JV. Pulmonary Teflon granulomas following periurethral Teflon injection for urinary incontinence. *Arch Path Lab Med* 1983; 107: 611-2.
13. Malizia AA, Rieman HM, Myers RP ve ark. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of Polytef (Teflon) *JAMA* 1984; 251: 3277-81.
14. Malizia AA, Ruhston HG, Woodard JR ve ark. Migration and granulomatous reaction after intravesical/subureteric injection of Polytef. *J Urol*, part2 1987, 137: 122A, abstract 74.
15. Rames RA, Aaronson IA. The migration polytef paste to the lung and brain following intravesi-cal injection for the correction of reflux. *Ped Surg Int* 1991; 6: 239-40.
16. Frey P, Curschellas E, Kaeslin M. Long term histological results following glutaraldehyde cross-linked collagen injection into the sub-ureteral space of the mini-pig bladder. *Ped Surg Int* 1991; 6: 252-60.
17. Kempter F, Mohring K, Bersch W. Results of endoscopic subureteral collagen injection for reflux correction in pigs and dogs. *Ped Surg Int* 1991; 6: 261-8.
18. Reunanen MS, Toikkanen S, Viljanto J. Long-term follow-up of tissue reactions caused by Teflon paste and cross-linked collagen in rats. *Ped Surg Int* 1991; 6: 241-50.
19. Frey P, Gudinchet F, Jenny P. Gax65: a new injectable cross-linked collagen for the endo-scopic treatment of vesicoureteral reflux- a double-blind study evaluating its efficiency in children. *J Urol* 1997;158: 1210-2.
20. Frey P, Berger D, Jenny P ve ark. Subureteral collagen injection for the endoscopic treat-ment of vesicoureteral reflux in children. Follow-up study of 97 treated ureters and his-tological analysis of collagen implants. *J Urol* 1992; 148: 718-23.
21. Frey P, Lutz N, Jenny P ve ark. Endoscopic sub-ureteral collagen injection for the treatment of vesicoureteral reflux in infants and children. *J Urol* 1995; 154: 804-7.

22. Capozza N, Caino P, DeGennaro M ve ark. Endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux and urinary incontinence: technical problems in the pediatric patients. *Br J Urol* 1995; 75: 538-42.
23. Reunanen M. Correction of vesicoureteral reflux in children by endoscopic collagen injection: a prospective study. *J Urol* 1995; 154: 2156-8.
24. Lipsky H. Long-term outcome of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Urologe A* 2000; 39: 246-50.
25. De Grazia E, Cimador M. Long-term follow-up results of vesico-ureteral reflux treated with subureteral collagen injection (SCIN). *Minerva Pediatr* 2000; 52: 7-14.