

Primer vezikoureteral reflüde renal kortikal anormallik ve idrar yolu enfeksiyonu ilişkisinin değerlendirilmesi\*

Assessment of renal cortical anomalies in primary vesicoureteric reflux and its association with urinary tract infections\*

Esmâ Keleş Alp<sup>1</sup>, Ahmet Midhat Elmacı<sup>2</sup>, Muhammet İrfan Dönmez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya

<sup>2</sup>Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Konya

<sup>3</sup>Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Üroloji Kliniği, Konya

Esmâ Keleş Alp orcid.org/ 0000-0003-4525-2159

Ahmet Midhat Elmacı orcid.org/ 0000-0002-4011-6919

Muhammet İrfan Dönmez orcid.org/ 0000-0002-2828-7942

## Öz

**Amaç:** Renal skar, primer veziko-üretal reflü (VUR) hastalarında konjenital veya kazanılmış şekilde gözlenebilir. Renal displazi ise embriyolojik gelişimdeki kusurlar sonucunda ortaya çıkar ve VUR ile birliktelik gösterebilir. Bu çalışmamızda amaç VUR tanısı ile takip edilen hastalarda skar ve displastik böbrek sıklığını ve bunun İYE ile olan ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde 2012-2018 tarihleri arasında primer VUR tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Sekonder VUR tanılı hastalar (Nörojenik mesane, posterior uretral valv vb.) çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, idrar analizi, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ve işeme sistoüretrografi (İSUG) bulguları kaydedildi. Dilate VUR, İSUG'da  $\geq$ grade 3 VUR olarak kabul edildi. Renal skar ve displazinin İYE, VUR derecesi, lateralite ve cinsiyet ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya, kriterlere uyan toplam 121 hasta dahil edildi. Hastaların 66'sı kız (%55) iken 55'i erkek (%45) idi. Ortanca yaş 6 ay (2-42 ay) olarak bulundu. Çalışmamızda 58 hastada (%48) bilateral VUR saptanırken, 78 hastada (%65) dilate VUR tespit edildi. İYE, toplamda 76 hastada (%62,8) saptandı. Tüm hastaların 33'ünde (%27,3) displastik böbrek gözlenirken, 20'sinde (%16,5) renal skar tespit edildi. Displastik böbrekli olgularda İYE sıklığı istatistiksel anlamı oranda daha az ( $p<0,001$ ) saptanırken, kız çocukların erkeklere oranla anlamlı derecede fazla ( $p<0,001$ ) İYE geçirdiği görüldü. Ancak, İYE ve renal skar arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,217$ ). Ayrıca, dilate VUR hastalarında hem renal displazi hem de renal skar oranı dilate olmayan VUR'lu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

**Sonuç:** Renal skar ile İYE arasındaki ilişki multifaktöriyeldir. VUR ve renal displazi varlığında İYE sıklığı daha düşüktür. İYE ile displazi/skar ilişkisi açısından prospektif ve genetik analiz içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Vesikoureteral reflü, skar, displazi, idrar yolu enfeksiyonu, çocuk sağlığı ve hastalıkları

## Abstract

**Objective:** Renal scars may be observed either as congenital or acquired in patients with vesicoureteral reflux (VUR). On the other hand, renal dysplasia occurs due to faulty embryogenesis and may accompany VUR. The aim of this study is to observe the rates of renal scarring and dysplasia in patients with primary VUR and to evaluate its association with urinary tract infections (UTI).

**Material and Methods:** Files of the patients that were followed-up in our clinic with the diagnosis of VUR between 2012 and 2018 were retrospectively reviewed. Those with secondary VUR (Neuropathic bladder, posterior urethral valves etc.) were excluded. Age, gender, diagnosis of UTI, DMSA (dimercaptosuccinic acid) scan and VCUG (voiding cystourethrography) results were noted. VUR  $\geq$ grade 3 were regarded as dilating. The relationships of renal scarring and renal dysplasia with UTI, VUR degree, laterality and gender were assessed.

**Results :** There were 121 patients in the cohort, 66 girls (55%) and 55 boys (45%) with a median age of 6 months (range 2-42 months). VUR was bilateral in 58 (48%) while it was dilating in 78 (65%). UTI was detected in 76 patients (62.8%). Dysplastic kidney was present in 33 patients (27.3%) and renal scars were present in 20 (16.5%). UTI rate was statistically lower in dysplastic kidneys ( $p<0.001$ ) and it was higher in girls ( $p<0.001$ ). However, there was no correlation with UTI and renal scarring ( $p=0.217$ ). In addition, dilating VUR patients showed higher rates of renal dysplasia and renal scarring.

**Conclusions:** Relationship between renal scarring/dysplasia and UTI is multifactorial. UTI rate is lower when dysplasia is presented along with VUR. Prospective studies including genetic analysis are required to assess dysplasia/renal scarring and UTI relation.

**Key words:** Vesicoureteric reflux, scar, dysplasia, urinary tract infection, pediatrics

## Giriş

Primer veziko-üreteral reflü (VUR) çocuklarda sık görülen ürolojik anormalliklerden biridir ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) için önemli bir risk faktörüdür. İYE ve renal skar arasında ilişki bilinmesine rağmen patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (1). Renal skar, VUR olmadan İYE geçiren vakalarda olabildiği gibi VUR olan hastalarda İYE geçirmeden de oluşabilmektedir. Ayrıca prenatal dönemde tanı konan hidronefroz sebebiyle takip edilen ve doğum sonrasında VUR tespit edilen ancak İYE öyküsü olmayan hastaların sintigrafik değerlendirmesinde %30 oranında renal skar tespit edilmiştir. Bunlar da renal skar etiolojisinde İYE'nin rolü hakkında şüpheleri artırmaktadır (2,3). Renal kortikal anormallikler ile VUR birlikteliği oldukça iyi bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek dereceli VUR ile renal displazi ve renal skar arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (4).

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen primer VUR tanılı hastalarda skar ve renal displazi oranları ve bunların İYE ile ilişkisi araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2012-2018 tarihleri arasında primer VUR tanısı ile takip edilen hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Sekonder VUR (nörojenik mesane, PUV vb.) tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, idrar analizi, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ve işeme sistoüretrografi (İSUG) sonuçları kaydedildi. Olgularda VUR tanısı, İSUG ile uluslararası reflü çalışma komitesinin kriterlerine göre konuldu. Dilate VUR grade 3 ve üzeri olarak alındı. Renal displazi, üriner ultrasonografide böbrek boyutunun yaşa göre <2SD (standart deviasyon) olması ve DMSA'da skar olmadan diferansiyel renal fonksiyonun <%40 olması olarak kabul edildi. Renal skar ve displazinin İYE, VUR derecesi, lateralite ve cinsiyet ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Antenatal hidroz derecesi

renal pelvis ön-arka (AP) çapına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı (5).

İstatistiksel analizde sayısal verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösterenler için ortalama±SS, normal dağılım göstermeyenlerde ise medyan (minimum-maksimum) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi, değişkenlerin korelasyonunu incelemeye Pearson korelasyon testi kullanıldı. Renal skar ve displaziyi predikte eden faktörlerin araştırılmasında lojistik regresyon analizi kullanıldı. SPSS v20 kullanılarak yapılan analizde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 121 hasta dahil edildi. Bunların 66'sı kız (%55), 55'i ise erkek (%45) idi. Tüm grubun ortalama yaşı 6 ay (2-42 ay) olarak bulundu. Hastaların 41'inde (%34) antenatal hidronefroz öyküsü mevcuttu. Ayrıca, 58 hastada (%48) bilateral, 78 hastada (%65) ise dilate VUR vardı. İYE 76 hastada (%62,8) saptandı. Hastaların 33'ünde (%27,3) displastik böbrek, 20'sinde (%16,5) renal skar vardı (Tablo 1). Displastik böbreklerde ortalama diferansiyel renal fonksiyon (DRF) %21 (%5-%39) olarak bulundu.

İYE kızlarda, displastik böbrek ise erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı (p<0,001). Ancak iki grup arasında skarlı böbrek açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 2). İYE, displastik böbrekli olgularda anlamlı oranda daha az iken (p<0,001), İYE ve renal skar arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,217) (Tablo 3). Dilate VUR olan olgularda İYE görülme oranı sınırdan anlamlı olarak daha fazla bulundu (p=0,05). Ayrıca, dilate VUR olan hastalarda displastik böbrek sıklığı oranı anlamlı oranda yüksekti (p=0,001), displazi ile VUR lateralitesi (bilateral vs. unilateral) olması arasında anlamlı fark yoktu. Fakat, dilate VUR hastalarında skar anlamlı oranda yüksekti (p=0,002) ve benzer şekilde skar ile reflünün bilateral ve unilateral olması arasında anlamlı fark bulunmadı.

Renal skar ile antenatal hidronefroz arasında pozitif bir korelasyon mevcut iken ( $p=0,032$ ,  $r=0,195$ ) renal displazi ile böyle bir ilişki saptanmadı. Ancak, dilate VUR varlığı ile hem hipoplazi hem de renal skar arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla,  $p=0,001$ ,  $r=0,300$  ve  $p=0,002$ ,  $r=0,284$ ). Lojistik regresyon analizinde ağır derecedeki antenatal hidronefroz ve dilate VUR ile renal skar arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $Ods=14,767$ , %95 CI= 2,166-101,085 ve  $p=0,009$ ,  $Ods=0,57$ , CI=0,007-0,485). Ek olarak, dilate VUR'un aynı zamanda renal displazi ile de ilişkisi mevcuttu ( $p=0,004$ ,  $odds=0,165$ , CI=0,048-0,565).

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	n	%
Erkek	55	45
Kız	66	55
Antenatal hidronefroz	41	34
İdrar yolu enfeksiyonu	76	62,8
VUR durumu		
Bilateral vezikoüreteral reflü	58	48
Dilate vezikoüreteral reflü	78	65
DMSA sintigrafisi bulguları		
Displastik böbrek	33	27,3
Displastik böbrek	20	16,5

VUR: vezikoüreteral reflü, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit

**Tablo 2.** Cinsiyete göre hastaların klinik özellikleri.

	Kız	Erkek	p
İYE	53 (%80,3)	23 (%41,8)	<0,001
VUR durumu			
Bilateral VUR	30 (%45,5)	28 (%50,9)	0,550
Dilate VUR	39 (%59,1)	39 (%70,9)	0,176
Renal Skar			
Skar yok	48 (%72,7)	21 (%38,2)	<0,001
Skar var	10 (%15,2)	10 (%18,2)	0,655
Displastik	8 (%12,1)	25 (%45,5)	<0,001

VUR: vezikoüreteral reflü, İYE: idrar yolu enfeksiyonu

**Tablo 3.** İdrar yolu enfeksiyonu ile sintigrafi bulgularının karşılaştırılması.

Sintigrafi bulgusu	İdrar Yolu Enfeksiyonu		
	Var (%)	Yok (%)	p
Skarlı böbrek	15 (19.7)	5 (11.1)	0.217
Displastik böbrek	11 (14.5)	22 (48.9)	<0.001
Normal böbrek	50 (65.8)	19 (42.2)	0.011

## Tartışma

Çocukluk çağında VUR hastalığının önemi tekrarlayan İYE, renal parankim hasarı ve bunun sonucunda proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığına sebep olabilmesidir (2). Tekrarlayan İYE renal skar oluşumu açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Ateşli İYE ile birlikte VUR olan ve olmayan 565 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada skar oranı yaklaşık %16 ve konjenital renal displazi oranı ise %4 olarak bildirilmiştir. Bu hastalar içinde tekrarlayan İYE olan olguların %76'sında da DMSA normal bulunmuştur (6). Çalışmamızda renal skar oranı %16,5 iken renal displazi ise %27,3 gibi daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bunun muhtemel sebebi çalışma grubumuzdaki tüm hastaların primer VUR ile takip edilen hastalar olması olabilir.

Reflü nefropatisi konjenital ve edinsel olarak ikiye ayrılabilir. Konjenital reflü nefropatisi daha çok displazi ile ilişkilidir ve intrauterin dönemde ortaya çıkar. Etiyolojisinde üreter tomurcuğu ile metanefrik blastem indüksiyonundaki problem sorumlu tutulmaktadır ve daha çok erkek çocuklarında görülür. Bu hastalarda VUR genellikle yüksek dereceli ve bilateral olma eğilimindedir. Edinsel reflü nefropatisi daha çok postnatal dönemde ve İYE ile ilişkilidir, genellikle unilateral ve düşük derecelidir (7). DMSA sintigrafisinde yama tarzında periferik skarlaşma ile kendini gösterir. Çalışmamızda displastik böbrek erkek çocuklarda ve dilate VUR olan olgularda anlamlı oranda yüksek bulundu.

Geçmişte VUR ve derecesinin, renal skar oluşumu ve konjenital displazi gelişiminde etkisi tartışma konusu olsa da VUR olan çocuklarda olmayanlara göre akut piyelonefrit riski 1,5 kat, renal skar riskinin ise 2,6 kat arttığı bilinmektedir. Ayrıca yüksek dereceli (grade 3 ve

üzeri) VUR olması durumunda, düşük dereceli VUR'a göre renal skar gelişme ihtimali 2,1 kat daha fazladır (8). Sjöström ve ark. 115 VUR tanılı infantın dahil edildiği çalışmalarında, yüksek dereceli VUR ve böbrek displazi varlığının, hastalardaki İYE riskini artırdığını ve spontan rezolüsyon ihtimalini azalttığını bildirmiştir (4). Bizim çalışmamızda yüksek dereceli VUR, İYE riskini artırmakla birlikte böbrekte displazi varlığında tam tersi bir etki olduğu görülmüştür. Özellikle erkek çocuklarda displazinin daha fazla görülmesine rağmen İYE sıklığının daha az olması displastik böbreklerde papilla yapısında bir farklılık sonucu bu hastaların İYE açısından daha düşük riskli olabileceğini düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada akut piyelonefrit geçiren 161 çocuk incelenmiş ve renal parankimin %25'den daha fazlasında renal skar gelişme riski grade 3 ve 4 VUR'da, grade 1-2'ye göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (9). Bu verilere benzer şekilde, çalışmamızda dilate VUR olan hastalarda skar oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Renal kortikal anormallikler VUR'lu çocuklarda yaygındır, özellikle İYE öyküsü olmayan yüksek dereceli VUR olan hastalarda sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Bir meta analizde her 100 renal ünite için renal anormallik görülme olasılığı grade 1-3 VUR için %6,2 iken grade 4-5 VUR için %47,9 olarak bildirilmiştir (5). Çalışmamızda da dilate VUR olan hastalarda displastik böbrek görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Tüm bu bilgiler, embriyolojik dönemde henüz tam olarak aydınlatılmamış birtakım faktörlerin VUR – İYE – displazi üçgenindeki sıkıntılardan sorumlu olduğu düşündürmektedir.

Geçmişte ilk İYE'nin daha küçük yaşta geçirilmesi ile böbrek hasarı ilişkilendirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda yaş ile böbrek hasarı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (10). Yaşı küçük çocuklarda böbrekte daha yoğun skar olması böbrek hasarının edinilmiş hasardan ziyade doğuştan gelen displazi olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda da yine bunu destekler şekilde displastik böbrekli hastalarda İYE anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda antenatal hidronefrozun ağır olması da daha önceki çalışmalarda ve konsensüs raporlarında bildirildiği üzere renal hasar ile ilişkili bulunmuştur (7). Ancak renal displazi ile bir bağlantı bulunmamıştır.

Özellikle dilate VUR'un hem renal skar hem de renal displaziye predikte edebilmesi klinik pratikte bu çocukların renal hasar açısından yüksek risk grubunda olduğu bilgisini pekiştirmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak primer VUR olan çocuklarda renal skar ve renal displazi kronik böbrek hastalığına sebep olabilen önemli bir klinik problemdir. Mevcut bulgular VUR olan hastalarda renal displazi ve skar gelişiminde sadece İYE değil antenatal dönemde başlayan böbrek gelişim bozukluğunun da etkili olduğunu göstermektedir. İYE ile displazi/skar ilişkisi açısından prospektif ve genetik analiz içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Mattoo TK, Mathews R. Vesicoureteral reflux and renal scarring. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric nephrology. Berlin: Springer; 2009. p. 1311–28.
2. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Adv Chronic Kidney Dis. 2011 Sep;18(5):348-54.
3. Mathew R, Matto TK (2008) Vesicoureteral Reflux. In: Geary DF, Schaefer F (eds) Comprehensive pediatric nephrology, 1st edn. Mosby Elsevier, Philadelphia, pp 499–525.
4. Sjöström S, Sillén U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. J Urol 2010 Mar;183(3):1177-84.
5. Nguyen, H. T., Herndon, C. D., Cooper, C. et al.: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol, 6: 212, 2010.
6. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. J Urol 2010;184:1145-51.
7. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J et al. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: a cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. J Pediatr Urol 2013 Dec;9(6 Pt A):856-63.
8. Thergaonkar RW, Hari P. Current Management of Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. Indian J Pediatr 2019 Dec 11. doi: 10.1007/s12098-019-03099-9.

9. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126:1084-91.
10. Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol* 2005; 173:571-4.
11. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:362-5.