

Çocuklarda vezikoüretoral reflü

Vesicoureteric reflux in children

Nizamettin Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Vezikoüretoral reflü (VUR) idrarın mesaneden üretere geri kaçıdır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayarak son dönem böbrek hastalığı gibi ciddi sorunlar doğurma potansiyeli olan anatomik ve fonksiyonel bir hastalıktır. Renal hasarın engellenmesi tedavinin esasını oluşturmaktadır. (*Türk Ped Arş 2010; 45 Özel Sayı: 80-4*)

Anahtar sözcükler: Çocuklar, vezikoüretoral reflü

Summary

Vesicoureteric reflux (VUR) is the retrograde flow of urine from the bladder into the ureter. It is an anatomic and functional disorder with potentially serious consequences such as recurrent urinary tract infection, which may progress to end-stage renal failure. The principle of the treatment is to prevent renal damage. (*Turk Arch Ped 2010; 45 Suppl: 80-4*)

Key words: Children, vesicoureteric reflux

Giriş

Vezikoüretoral reflü (VUR) idrarın anormal bir şekilde mesaneden üretere ve böbrek pelvisine retrograd olarak geri kaçı olarak tanımlanmaktadır. Hastalığa ait tarihsel bilgi birikimi MS 1. yy'da Galen'in antireflü mekanizmayı göstermesi ile başlamıştır (1,2). Binlerce araştırmacı VUR konusuna ilgi duyarak deneysel ve klinik araştırmalar yapmış ve günümüzdeki VUR kavramının oluşmasına katkıda bulunmuşlardır (2).

VUR, primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak görülebilmektedir. Primer VUR, üreterovezikal bileşkedeki 'flap-valv' mekanizmasının doğumsal yetersizliği sonucunda ortaya çıkmaktadır (3). Sekonder VUR ise sıklıkla posterior üretral valv, anorektal malformasyon ve nöropatik mesaneli olgularda görüldüğü gibi yüksek mesane içi basıncına bağlı olarak üreterovezikal bileşkedeki normal antireflü mekanizmasının bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır (4).

Epidemiyoloji ve genetik

VUR nün normal çocuklarda %1'in altında bir sıklıkta görüldüğüne inanılmaktadır. Reflünün spontan rezölüsyonu söz konusu olduğu için taramanın yapıldığı yaş ile VUR oranı değişkenlik gösterebilmektedir. Reflünün idrar yolu enfeksiyonu hikayesi olmayan sağlıklı kişilerde görülme sıklığı %0,4-1,8 olarak bildirilmektedir (3). Buna karşılık idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklardaki sıklığı ise %20-36 arasında değişmektedir. Çocuğun yaşı ne kadar küçükse VUR olasılığı da o kadar yükselmektedir. 0-12 ay arasında görülen üriner enfeksiyonların %36-70'i VUR ye bağlı olarak görülmekte iken, bu oranlar 1-2 yaş arasında %46, 2-8 yaş arasında %25, 8-12 yaş arasında da %15'e inmektedir (5). Görüntüleme yöntemleri ile pyelonefrite bağlı değişikliklerin gösterildiği üriner enfeksiyonlu çocuklarda ise, VUR insidansı %90'a ulaşmaktadır.

Gebelik takibi esnasında antenatal ultrasonografinin yaygın kullanılmaya başlanması ile prenatal tanı hidronefrozlara sıklığında giderek artış söz konusu olmaktadır. Bu

olguların %10-20 sinde VUR mevcuttur. Prenatal tanıli VUR olgularının derecesi genellikle üriner enfeksiyon sonrası VUR tanısı alan olgulardan daha yüksek olmaktadır. Bu olguların %80'i erkektir ve genellikle ciddi renal skar göstermektedirler (6).

Reflüye genetik bir yatkınlık söz konusudur (3,6). Bazı çalışmalar değişik penetranslı otozomal dominant kalıtım varlığına dikkat çekmekte ise de spesifik bir genetik lokus tanımlanmamıştır. Tek yumurta ikizlerinden birinde VUR var ise diğer ikizde bu durum %80 olasılıkla görülmektedir. Benzer ilişki çift yumurta ikizlerinde %35 sıklıkta görülmektedir (7). Reflülü çocukların kardeşlerinde VUR görülme sıklığı %27-45 arasında değişmektedir. Benzer şekilde reflülü çocukların ebeveynlerinde de reflü görülme olasılığı yüksektir (8).

Patofizyoloji

Üreterlerin mesaneye oblik girmesi ve mesane içerisinde yeterli uzunlukta bir submukozal tünelin olması reflüyü engeller. Bu tünel mesane içerisindeki yüksek basıncın üreter alt ucuna yansması sonucunda intraüreterik basıncın artmasını ve reflünün engellenmesini sağlamaktadır. Bu yapı yetersiz olduğunda reflü ortaya çıkmaktadır (9). Embriyolojik gelişim esnasında üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın nisbeten sabit bir noktasından çıkar. Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın daha distalinden yani urogenital sinuse daha yakın bir noktadan çıkması ile kısa bir ortak boşaltım kanalı gelişir. Kısa ortak kanal, urogenital sinuse emilir, üreter mezonefrik kanaldan ayrıldıktan sonra daha kraniale ve laterale doğru yol alır. Sonuçta geniş bir trigon ve normal lokalizasyonuna göre daha kranial ve süperior yerleşimli, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifis oluşur ve VUR ortaya çıkar (3,9).

VUR sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilmektedir. Nöropatik mesane ve posterior üretral valv gibi mesane içerisindeki basıncı arttıran nedenler reflüye neden olmaktadır (9). İşeme disfonksiyonu gösteren çocuklarda özellikle aşırı etkin detrusor ve detrusor sfinkter uyumsuzluğunun bir arada olduğu durumlarda mesane içi basınç değerleri çok yükselmektedir. Bu olgularda sonuçta VUR ve buna bağlı komplikasyonlara yüksek oranda rastlanılmaktadır (4,10).

Klinik bulgular

VUR birbiri ile ilintili iki klinik durum olan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar gelişimine neden olmaktadır (9). VUR un tedavisi de bu iki klinik durumun gelişiminin engellenmesi üzerine kurgulanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda VUR nün yüksek oranda görülmesi, reflünün idrar yolu enfeksiyonunu kolaylaştırdığına işaret etmektedir (3). İdrar yolu enfeksiyonu olan reflülü çocuklar, enfeksiyon geçiren reflüsüz çocuklara oranla daha fazla renal sintigrafi ile saptanabilen renal hasar göstermektedirler (11).

Reflü nefropatisi renal skar ve reflünün birlikte olduğu klinik durumu izah etmek için kullanılan bir terimdir. Renal hasarın gelişiminin önemli nedenlerinden birisi intrarenal reflü gelişimidir. İntrarenal reflüdeki hidrostatik basınç, renal papillanın konfigürasyonu, ve idrarın enfekte olması skar gelişimini etkileyen önemli bileşenlerdir. Renal skar özellikle küçük çocuklarda tek bir pyelonefrit atağı sonrasında bile görülebilir. Renal papillaların anatomik yapısının idrarın toplayıcı kanallara geri kaçışına izin verebilecek şekilde olmasından dolayı, skarların çoğu böbreğin alt ya da üst kutuplarında gerçekleşmektedir (9,11).

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu sayısı arttıkça skar gelişimi olasılığı da artmaktadır. Renal skarın temel komplikasyonları ise kronik renal yetmezlik ve hipertansiyondur. Reflü ile ilintili renal hasar iki ayrı hasta popülasyonunda farklı klinik özellikler göstermektedir (3,9). Birinci grupta renal skar idrar yolu enfeksiyonundan sonra gelişmektedir. Bu olgular infantil ya da erken çocukluk döneminde bulunan kız çocuklardır. İkinci grup ise aksine daha erken yaşta, sıklıkla erkek bebeklerde bilateral reflü ile birlikte görülmektedir. Bu gruptaki olgular genellikle prenatal tanı alan hidroüreteronefrozu, enfeksiyonun ya da reflünün primer etkisinden çok konjenital renal hasar gösteren olgulardır. İkinci gruptaki olgularda renal hasar tipik olarak global bir şekilde görülürken birinci gruptaki olgularda daha çok fokal skarlar görülmektedir (12).

Reflü nefropatisine bağlı kronik böbrek yetmezliği olan çocukların önemli bir kısmı konjenital renal hasara sahiptir. Reflülü çocuklarda üriner enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkan skar gelişimi sekonder hipertansiyonun ve kronik renal yetmezliğin önemli nedenlerindedir (13). Üriner enfeksiyon sonrası renal skar gelişimi küçük çocuklarda daha sık olmakla birlikte büyük çocuklarda da karşımıza çıkabilmektedir. Renal skar gelişiminde risk faktörleri yüksek dereceli VUR, üriner enfeksiyon tanısı ve tedavisinde gecikmedir (3).

Tanı

Voiding sistoüretrografi (VCUG): VUR'nün kesin tanısının konulmasında voiding sistoüretrogram (VCUG) altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemin en önemli avantajı VUR'un en doğru şekilde derecelendirilmesine olanak sağlamasıdır (12). Bu şekilde prognoz, spontan düzelme ve tedavi şeklinin seçilmesi gibi konularda takip eden hekime büyük olanaklar sunmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, üretranın anatomik yapısının değerlendirilmesine, mesane trabekülasyonu ve paraüreterik divertikül gibi ek oluşumların saptanmasına da katkıda bulunmaktadır. VUR genellikle VCUG yardımı ile Uluslar arası Reflü Çalışma Grubu'nun sistemi kullanılarak derecelendirilmektedir (14).

1. derece: VUR renal pelvise ulaşmaz.

2. derece: VUR renal pelvise ulaşır ancak birlikte pelvik dilatasyon yoktur.

3. derece: VUR renal pelvise ulaşır ve birlikte az veya orta derecede kalisiyel küntleşmeye neden olmayan üreter ve renal pelvis dilatasyonu mevcuttur.

4. derece: Üreter, renal pelvis ve kalikslerde orta derecede dilatasyon mevcuttur.

5. derece: Üreterde ileri derecede dilatasyon ve kıvrınlanma, renal pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon mevcuttur. Kalikslerin birçoğunda papiller impressionlar silinmiştir.

Direkt radyonüklid sistografi: Bu incelemede Tc-99 içeren izotonik serum fizyolojik solüsyonu mesane içerisine verilerek gama kamera altında reflü varlığı araştırılmaktadır. VCUĞ ile karşılaştırıldığında iki önemli avantajı; maruz kalınan radyasyon düzeyinin düşük olması ve reflüyü gösterme açısından daha duyarlı olmasıdır (15). Derecelendirmeye, yandaş anomalilerin saptanmasına ve posterior üretranın incelenmesine olanak vermemesi önemli dezavantajdır. Sıklıkla reflünün izleminde ve kardeşlerin taramalarında kullanılmaktadır (9,12,16).

İndirekt radyonüklid sistografi: Renal fonksiyonların araştırılması için yapılan DMSA, DTPA veya Mag-3 incelemelerinin son aşamasında mesanede biriken radyoaktif maddenin gamma kamera altında izlenmesi esasına dayanır. Direkt radyonüklid sistografi ile karşılaştırıldığında yalancı negatiflik oranının %50 olması, işeme için bekleme süresi esnasında daha fazla gonadal radyasyona maruz kalınması yöntemin önemli dezavantajlarıdır (12,16).

Ultrasonografi (USG): Non invaziv bir inceleme yöntemi olan USG üriner enfeksiyonlu olgularda ilk inceleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Hidronefroz, renal duplikasyon ve belirgin skarların görüntülenmesinde oldukça değerlidir. Üriner enfeksiyonda tarama testi olarak kullanıldığında reflünün tanınmasında yalancı negatiflik değeri yüksektir (3,9,16).

İntravenöz ürografi (İVU): Geçmişte ateşli üriner enfeksiyonları olan çocukların üst üriner sistemlerinin değerlendirilmesinde standart inceleme yöntemi iken yerini DMSA'ya bırakmıştır. En önemli dezavantajları alınan radyasyon düzeyinin yüksek olması ve kullanılan kontrast maddelere karşı ciddi alerjik reaksiyonların görülebilmemesidir. Bunlara rağmen bu inceleme tekniği ile renal parankim, kalisiyel mimari, duplikasyon olup olmaması ve renal atrofi gibi konularda önemli veriler elde edilebilmektedir (3,12,16).

İzotop renografi (DMSA): Diferansiyel renal fonksiyonun ve renal skarın değerlendirilmesinde en hassas inceleme yöntemidir. DMSA eski skarların tanısı ve lokalize edilmesinde olduğu kadar akut pyelonefritte de kullanılmaktadır. Akut pyelonefritin tanınmasında İVU ya da USG'den daha duyarlı bir inceleme yöntemidir (2,3,11,12,16).

Reflünün doğal süreci

Reflünün doğal sürecinde, zaman içerisinde reflü derecesinde azalma ya da spontan düzelme olabildiği bilinmektedir. VUR'un spontan kaybolması ya da devam etmesi büyük ölçüde üreterovezikal bileşkenin lokalizasyonu ya da şekli ile ilgilidir (9). Büyüme ile birlikte intravezikal üreter parçasının da uzaması ile üreter boyu ve çapı oranındaki artış, valv mekanizmasının etkin olmasına neden olarak reflüde spontan iyileşmeye neden olmaktadır (17). Tek taraflı reflülerde spontan düzelme olasılığı iki taraflılardan daha yüksektir. Spontan düzelme olasılığını tahmin etmek için bir çok kriter kullanılabilir. Üreteral dilatasyon varlığı, üreteral orifisin anormal pozisyonu ve konfigürasyonu, paraüreteral divertikül varlığı, özellikle üreterin divertikül içerisine girmesi cerrahi girişim olasılığını akla getirmelidir. Reflünün derecesi spontan gerileme olasılığının en önemli belirteçlerindedir. Reflü derecesi ile spontan düzelme olasılığı arasında ters orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Smellie ve ark. dilatasyon göstermeyen (1. ve 2. derece) olgularda spontan düzelme olasılığının %80 olduğunu, dilatasyon gösteren (3., 4. ve 5. derece) olgularda bu olasılığın %41 olduğuna dikkat çekmişlerdir (18). King ve ark. golf deliği şeklinde üreter orifisi olan olguların hiçbirinde spontan düzelme görmediklerini belirtmişlerdir (19).

Medikal tedavi

VUR tedavisinin temel amaçları; pyelonefrit ve renal skar gelişimini engellemektir (20). VUR'un tedavisi öncelikle hastalığın primer, ya da sekonder nedenlerden hangisine bağlı olduğunun değerlendirilmesi ile başlamalıdır. Sekonder nedenler saptanmış ise o sorunun çözümü öncelik taşımaktadır. Örneğin posterior üretral valvi ve işeme disfonksiyonu olan hastalarda bu nedenlerin tedavisi önemli bir kısım olguda reflünün kendiliğinden kaybolmasını sağlayabilir (16).

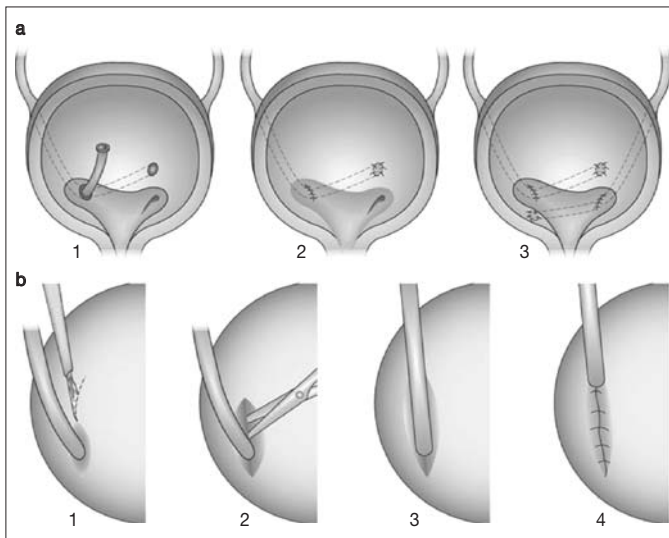
Prospektif çalışmalar, uzun süreli kemoprofilaksi uygulamasının reflü nefropatisini engellemede etkin olduğunu net bir şekilde göstermektedirler. Reflünün medikal tedavisi; sık idrar yapma, konstipasyonun engellenmesi, düşük basınçlı bir işemenin sağlanması ve sorun ortadan kalkana dek sürekli düşük dozda kemoprofilaksi uygulamalarını içermektedir (21-23). Kemoprofilaktik ajanlar yüksek idrar konsantrasyonu sağlayan ve üropatojenlerin büyük bir kısmına etki edecek özellikteki ilaçlar arasından seçilmelidirler. Trimetoprim-sulfamethoxazol (1-2 mg/kg/gün) 1 ay altındaki çocuklarda kontrendikedir. Nitrofurantoin (2 mg/kg/gün) 2 ay altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Cefixime gibi 3. kuşak sefalosporinler daha küçük yaşlarda da güvenle kullanılabilirler.

İdrar yaparken ikili ya da üçlü işemenin sağlanması, özellikle disfonksiyonel işemesi olan olgularda antikolinergiklerin kullanımı ile düşük basınçlı bir işemenin sağlanması da reflünün medikal tedavisinde önemli bir yer oluşturmaktadır. Kabızlık hem perine hijyeninin bozulması nedeni

ile idrar yolu enfeksiyonu olasılığını arttırmakta hem de fekalom oluşturarak mesane basısı nedeniyle işeme disfonksiyonuna neden olmaktadır. Kabızlığın diyet, gayta yumuşatıcılar ve laksatifler ile giderilmesi ve düzenli tuvalet alışkanlığının sağlanması da son derece önemlidir.

Medikal tedavinin ne zaman sonlandırılacağı önemli bir tartışma konusudur. Düzenli tuvalet alışkanlığının yerleşmiş olduğu, mesane boşalımının tam olarak gerçekleştirilebildiği olgularda genel olarak kız çocuklarda 5, erkek çocuklarda 4 yaş civarında profilaksi sonlandırılabilir (3,9,16). VUR tanısını daha ileri yaşlarda alan çocuklarda dökümanite edilmiş son idrar yolu enfeksiyonunun üzerinden 12 ay geçene ve mesane disfonksiyonu başarı ile tedavi edilene dek profilaksiye devam edilmelidir.

Reflünün medikal mi cerrahi yöntemle mi tedavi edilmesi gerektiği ile ilgili çok sayıda makale kaleme alınmıştır (24). Randomize kontrollü klinik çalışmalar medikal ve cerrahi tedavilerin birbirleri ile karşılaştırılmasında birinin diğerine net bir üstünlük göstermediğine vurgu yapmaktadırlar. 'Birmingham Reflü Çalışması' orta ve ağır dereceli reflülü 161 çocuk üzerinde gerçekleştirilmiş ve olgular randomize olarak medikal ve cerrahi gruplara ayrılmışlardır. 161 olgunun 2 yıl, 104 olgunun ise 5 yıl sonraki karşılaştırmalarında iki grup arasında üriner enfeksiyon geçirme, renal fonksiyon, renal büyüme, var olan skarın progresyonu ve yeni skar gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (25). 'The International Reflux Study' (Uluslar arası reflü çalışması) raporunda da genel olarak benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada medikal olarak tedavi edilen olgularda üriner enfeksiyon sıklığı cerrahi gruba göre daha yüksek (%22, %8) bulunurken, yeni skar gelişimi cerrahi grupta daha yüksek bulunmuştur. Ancak glomerüler filtrasyon hızlarında iki grup arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir (26,27).



Şekil 1. Reflünün endoskopik tedavisi

- a) Intravezikal cross-trigonal Cohen tekniği
b) Ekstravezikal Lich-Gregoire tekniği

Reflünün cerrahi değerlendirilmesi ve tedavisi

Cerrahi tedavinin amacı reflüye neden olan üreterleri mesane içerisinde uzun bir submukozal tünel oluşturarak reimplante etmek ve böylece reflüyü durdurmaktır. Bu amaçla çok sayıda teknik tanımlanmış olup güncel cerrahi yöntemlerin başarı oranları %98 civarındadır (3,9,16)

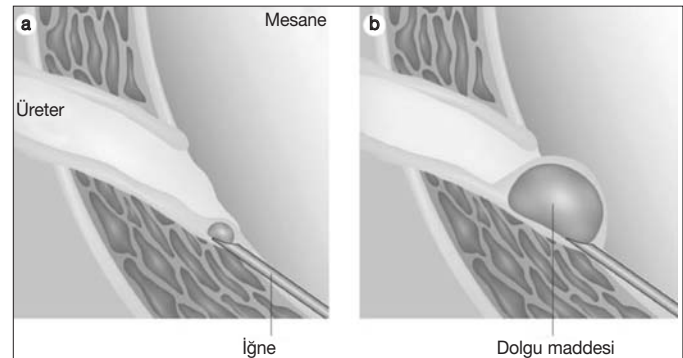
1984 yılında O'Donnell ve Puri reflünün endoskopik enjeksiyon yöntemi ile tedavisi (STING) hakkındaki ilk yayını gerçekleştirmişlerdir (28). İlk yayınlarda enjeksiyon materyali olarak teflon kullanılmış, ancak retroperiton, akciğerler ve beyne migrasyonunun gösterilmesi nedeni ile bu madde ABD'de yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Daha sonraları değişik yapıda birçok madde (makroplastik, kollajen, hidroksiapatit, karbon partikülleri vb.) denenmiştir (3,9,16). Günümüzde ise en çok dextranomer ve hyaluronik asit içeren ürünler bu amaçla kullanılmaktadır. Güvenli, düşük morbiditeli ve yüksek başarı oranlı olması nedenleri ile endoskopik yaklaşım, cerrahi tedavinin endikasyonlarını oldukça genişletmiştir (29).

Klasik cerrahi yöntemler

VUR cerrahi tedavisinde tanımlanmış onlarca teknik bulunmaktadır. Klasik cerrahi tedavilerin ortak amaçları submukozal üreter parçası ile üreter genişlikleri arasında 5/1 civarında bir oran oluşturarak yeni bir 'flap-valv' mekanizması geliştirmektir (Şekil 1). Böylece mesane dolumu ile içerideki idrarın üreter alt ucuna basısı geri kaçıışı engelleyecektir (30). Bu işlemler mesane içerisinden (intravezikal) ya da dışarıysından (ekstravezikal) gerçekleştirilebilir. Ekstravezikal teknikler düşük morbidite ve hastanede kalış süresinin kısa olması nedenleri ile daha fazla popülerize olmaktadır (3,9,16). Laparoskopisi, çocuklarda kullanımının artması ile son yıllarda VUR cerrahisinde de uygulama alanı bulmaya başlamıştır.

Endoskopik tedavi

1984 yılında O'Donnell ve Puri tarafından endoskopik enjeksiyon yönteminin tanımlanmasını takiben yöntem özellikle Avrupa'da yaygın bir kullanım alanı bulmuştur (28). Başlangıçta teflon kullanılırken, migrasyon sorunu nedeni ile başka



Şekil 2. Reflünün endoskopik tedavisi

- a) Subüretterik bölgede iğnenin ilerletilmesi
b) Kullanılacak dolgu maddesinin enjekte edilmesi

maddeler kullanıma girmiştir. Günümüzde bu amaçla en çok dextranomer ve hyaluronic asit içeren ürünler kullanılmaktadır. Bu yöntemde kullanılan materyal, sistoskop içerisinden ince bir kateter yardımı ile submukozal olarak üreter alt ucuna saat 6 hizasından enjekte edilmektedir (Şekil 2). İşlem günübürlük olarak uygulanabilmekte ve gerektiğinde tekrarlanabilmektedir. 8332 çocuk ve 12251 renal ünite üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada tek enjeksiyon ile başarı oranı %75 olarak bulunmuştur (12,31).

Uygulama kolaylığı, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları, uzun yıllar ilaç kullanımı ve radyolojik inceleme yapılmasını gereksiz hale getirmesi gibi nedenlerle hekimler ve aileler tarafından pratik bir çözüm olarak görülmekte ve konservatif tedaviye alternatif olarak ta sunulmaktadır (29).

Prognoz

VUR'lu hastaların uzun dönem tedavi sonuçlarındaki en önemli parametre renal skar gelişimidir. Renal skar gelişen olgular hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı riskini de taşımaktadırlar. Hipertansiyon ile daha çok yaygın ve iki taraflı skar olan olgularda karşılaşılmaktadır (11,12). Uzun süreli takip edilen skarlı olgularda erişkin yaşlardaki hipertansiyon olasılığı %20 civarındadır. Hipertansiyonu ya da son dönem böbrek hastalığı olan erişkinlerin birçoğunda çocukluk döneminde de böbrek fonksiyon bozukluğu ya da hipertansiyon bulunmaktadır.

Çocukluk çağındaki böbrek yetmezliği olgularının halen en önemli nedeni VUR ve ona bağlı ortaya çıkan reflü nefropatisidir. Erken tanındığı ve uygun bir şekilde tedavi edildiği takdirde reflü seyrek olarak renal hasara neden olmaktadır. Bu nedenlerle reflülü olgularda cerrah ve çocuk sağlığı uzmanının multidisipliner olarak çalışması ve olguların yakın takibi ile renal hasarın engellenmesi tedavinin esasını oluşturmaktadır.

Kaynaklar

- Ashcraft KW. Vesicoureteric reflux. In: Ashcraft KW: Pediatric Urology. Chap:7, Philadelphia: Saunders Company, 1990: 151-8.
- Ander AH. Vezikoureteral reflü. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005; 1: 5-11.
- Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. Pediatr Clin North Am 2006; 53: 413-27. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Kılıç N, Balkan E. Anorektal malformasyonlu olgularda nörovezikal disfonksiyon. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005; 1: 19-23. (Abstract)
- Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 499-512. (Abstract) / (PDF)
- Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. Radiology 1993; 187: 157-60. (Abstract) / (PDF)
- Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. J Urol 1992; 148: 1739-42. (Abstract)
- Kaefer M, Curan M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multi gestation births. Pediatrics 2000; 105: 800-4. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Kramer AS. Vesicoureteral reflux. In: Belman AB, King LR, Kramer AS (eds). Guide to clinical Pediatric Urology. Martin Dunitz, 2002: 235-66.
- Greenfield SP, Wan J. The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux. Curr Opin Urol 2000; 10: 607-10. (Abstract)
- Tekgöl S. Vesicoureteric reflux. In: Caione P, Merlini E, Tekgöl S. Update on pediatric urology. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2007: 55-65.
- Rickwood AMK. Urinary infection. Chap:4, In: Thomas DFM, Rickwood AMK, Duffy PG (eds). Essentials of Pediatric Urology, Martin Dunitz, 2002: 35-43.
- Novak TE, Mathews R, Martz K, Neu A. Progression of chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux: The North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies Database. J Urol 2009; 182: 1678-81. (Abstract) / (PDF)
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol 1985; 15: 105-9. (Abstract) / (PDF)
- Willi UV, Treves ST. Radionuclide voiding cystography. In: Treves ST (ed). Pediatric Nuclear Medicine. New York, Springer-Verlag, 1985; 105-20.
- Thomas DFM: Vesicoureteric reflux. In: Thomas DFM, Rickwood AMK, Duffy PG. Essentials of pediatric urology Martin Dunitz 2002. Chap:5, 45-55,
- Verrier Jones K. Vesico-ureteric reflux: a medical perspective on management. Pediatr Nephrol 1996; 10: 795-7. (Abstract) / (PDF)
- Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. Lancet 2001; 357: 1329-33. (Abstract) / (PDF)
- King LR, Kazmi SO, Belman AB. Natural history of vesicoureteral reflux. Outcome of a trial of nonoperative therapy. Urol Clin North Am 1974; 1: 441-55. (Abstract)
- Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med 2009; 361: 1748-59. (Abstract) / (Full Text)
- Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. BJU Int 2003; 92: 285-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Fisch N, Ashkenazi S, Davidovits M. Prophylactic antibiotics and evaluation scheme following febrile urinary tract infection in children: a nationwide Israeli survey. Isr Med Assoc J 2009; 11: 677-82. (Abstract)
- The management of primary vesicoureteral reflux in children. The AUA Pediatric Vesicoureteral Reflux Clinical Guidelines Panel, 1996.
- Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. J Urol 1992; 148: 1667-73. (Abstract)
- Birmingham Reflux Study Group: Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: Five years' observation. Brit Med J 1987; 295: 237-41. (Abstract) / (PDF)
- Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. J Urol 1992; 148: 1674-5. (Abstract)
- Tamminen-Möbius T, Brunier E, Ebel KD, et al. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. J Urol 1992; 148: 1662-6. (Abstract)
- O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289: 7-9. (Abstract)
- Söylet Y. Vezikoureteral reflünün sistoskopik tedavisi. Çocuk Ürolojisi Derneği, Vezikoureteral reflü Kursu, Kurs Notları, (25 Ekim 2004, İzmir): 29-30.
- Wallace DMA, Rothwell DL, Williams DI. The long term follow up of surgically treated vesicoureteral reflux. Br J Urol 1978; 50: 479-84. (Abstract)
- Puri P, Ninan GK, Surana R. Subureteric teflon injection (STING). Results of a European survey. Eur Urol 1995; 27: 71-5. (Abstract)