

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARDA Tc 99m DMSA
SİNTİGRAFİSİ İLE SAPTANAN RENAL SKAR İLE PRİMER VEZİKOÜRETERAL
REFLÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. BİLGİ YAĞCI AKYOL

TRABZON - 2011

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARDA Tc99m DMSA
SİNTİGRAFİSİ İLE SAPTANAN RENAL SKAR İLE PRİMER VEZİKOÜRETERAL
REFLÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN PRIMARY VESICoureTERAL REFLUX AND
RENAL SCAR DETECTED BY Tc 99m DMSA SCINTIGRAPHY IN CHILDREN
WITH URINARY TRACT INFECTION**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. BİLGİ YAĞCI AKYOL

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. BİRCAN SÖNMEZ

TRABZON - 2011

ÖNSÖZ

Nükleer Tıp eğitimim süresince, gerek bilgi birikimi ve tecrübeleri ile gerekse, anlayış ve hoşgörüsüyle her açıdan gelişmeme destek olan, tez çalışmalarım esnasındaki yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam sayın Yrd.Doç Dr. Bircan Sönmez'e saygılarımla teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağına sahip olduğum Yrd. Doç Dr. İsmail Doğan'a teşekkür ederim.

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki emeği geçen tüm hocalarıma ve Nükleer Tıp Bölümü tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen aileme ,eşime, çocuklarım Başak ve Berk'e sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

A-AO: Anterior-Anterior oblik

APN: Akut pyelonefrit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DMSA: Dimerkaptosuksinik asit

DTPA: Dietilentriaminpentaasetik asit

DÜSG: Direk üriner sistem grafisi

E.Coli : Eschericha Coli

İVP: İntravenöz pyelografi

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MBq: Mega Becquerel

mCi: mili Curie

mGy: miliGray

mSv: mili Sievert

P-PO: Posterior-Posterior oblik

RNC: Radyonüklid Sistografi

SPECT: Single photon emission computerized tomography

USG: Ultrasonografi

VSUG: Voiding Sistoüretrografi

VUS:Voiding Ürosonografi

VUR: Veziköüreteral reflü

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	
ÇOCUKLUK ÇAĞI İDRAR YOLU ENFEKSİYOLARI	2
RENAL KORTİKAL SİNTİGRAFİ	9
VEZİKO ÜRETERAL REFLÜ	12
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	21
ÖRNEK OLGULAR	27
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	34
TÜRKÇE ÖZET	35
İNGİLİZCE ÖZET	36
KAYNAKLAR	37

GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağında üst solunum enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlardan biridir (1). Çocukluk çağı boyunca kız çocukların %3-5'i, erkek çocukların %1-2'si en az bir kez semptomatik İYE geçirirler. İYE zamanında teşhis ve tedavi edilmezse kalıcı böbrek hasarı (skar) gelişebilir. Ülkemizde çocukluk çağı hipertansiyonu ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi olarak vezikoüreteral reflü (VUR) zemininde gelişen İYE gösterilmektedir. Bu nedenle İYE geçiren çocuklarda VUR ve buna bağlı gelişen renal skarın erkenden tespit edilmesi gelişebilecek komplikasyonların azaltılması açısından çok önemlidir.

Teknesyum 99m ile işaretli dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile yapılan böbrek sintigrafisi böbrek parankim hasarının saptanmasında sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. DMSA sintigrafisi akut üst İYE esnasında veya hemen sonra yapıldığında sıklıkla segmental bir kortikal pefüzyon defekti izlenir. Akut enfeksiyondan 4-6 ay sonra tekrarlanan DMSA sintigrafisinde kortikal defektin devam etmesi böbrekteki kalıcı hasarın varlığına işaret eder.

Tc99m DMSA böbrek sintigrafisinde rutin görüntülemelerde posterior – posterior oblik (P-PO) pozisyonlarda görüntüler kullanılır. Çift başlı gama kameralarda P-PO görüntüleme esnasında, ek bir zaman kaybedilmeden, anterior – anterior oblik (A-AO) görüntüler kolaylıkla alınabilmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı İYE geçiren çocuklarda Tc 99m DMSA ile saptanan renal skar ile primer vezikoüreteral reflü arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve Tc 99m DMSA böbrek sintigrafisinde defekt değerlendirilmesinde A-AO görüntülerin katkısını ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

ÇOCUKLUK ÇAĞI İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI

İYE; üretra, mesane, üreter, toplayıcı sistem veya böbrek parankiminde enfeksiyon ve inflamasyon varlığı olarak tanımlanır. Çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlardan biri olan İYE kalıcı böbrek hasarı ile bu hasara bağlı kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi uzun dönemde gelişen komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle enfeksiyonu hızlı ve uygun şekilde tedavi etmek, tekrarı önlemek, varsa altta yatan anatomik ve fonksiyonel bozuklukları saptamak ve tedavi etmek amaçlanmaktadır (4,5).

Tanımlamalar

1. Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu (Üst İdrar Yolu Enfeksiyonu): Üreter (üreterit), renal pelvis (pyelit) veya renal pelvis - renal parankimde (pyelonefrit) oluşan enfeksiyonları ifade eder.

2. Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu (Alt İdrar Yolu Enfeksiyonu) : Üretra (üretit) ve mesane (sistit) enfeksiyonlarını ifade eder.

3. Semptomatik Üriner Sistem Enfeksiyonu: İYE'nin klinik belirtileri ile birlikte idrar kültüründe üreme olan durumları ifade eder.

4. Asemptomatik Bakteriüri (ABU): İYE'nin klinik belirtileri olmadan idrar kültüründe üreme olan durumları ifade eder.

Epidemiyoloji

Çocuklarda semptomatik ve asemptomatik bakteriüri prevalansı yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir. İYE çocukluk çağı boyunca kız çocukların %3-5'inde, erkek çocukların ise %1-2'sinde ortaya çıkar (1-3).

Yenidoğan döneminde İYE erkek çocuklarda daha sık görülür. Bunun nedeni erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomalilerinin sıklığının yüksek olmasıdır. Bir yaş üzeri erkek çocuklarda İYE sıklığı %1.9'a gerilerken kız çocuklarında bu oran %8.1'e kadar yükselir. Sünnetsiz erkek çocuklarda İYE riski sünnetli çocuklara göre 3-7 kat artmıştır (1,6,7).

Yenidoğan dönemi dışında tüm yaş gruplarında İYE kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. Bunun nedeni ise kızlarda üretranın daha kısa oluşu ve fekal bulaşma ile assendan enfeksiyonun kolaylıkla oluşmasıdır. İlk enfeksiyondan sonra erkek çocukların %20-30'unda, kız çocukların %40-60'ında İYE'lerin tekrarlama riski bulunmaktadır (8).

İYE'nin uzun dönemde gelişen en önemli komplikasyonu renal skar oluşumudur. Lokalizasyonu tam olarak belirlenemeyen İYE'de renal skar oluşma olasılığı kızlarda %1.3, erkeklerde %5'tir. Ancak bu akut pyelonefrit (APN) tanısı alan çocuklarda %43'e çıkmaktadır (2).

Etyoloji

İYE'lerde en sık izole edilen mikroorganizma Escherichia Coli (E.Coli)'dir (9,10). Bunun yanında proteus, enterokok, stafilokok ve pseudomonas da özellikle tekrarlayan ve idrar yolu anomalisi olan çocuklarda daha fazla olmak üzere İYE'ye sebep olabilir (9,10). Çocuklarda İYE nin etyolojisi Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonunun Etiyolojisi

- Escherichia coli (ilk enfeksiyonların %80-90'ı)
- Proteus mirabilis
- Klebsiella
- Staphylococcus saprophyticus

Daha az virulan bakteriler (tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, malformasyon ve mesane disfonksiyonunda daha yaygın)

- Enterococci
- Pseudomonas
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermidis
- Grup B streptococci
- Haemophilus influenzae

Diğer mikroorganizmalar

- Mycobacterium tuberculosis
- Leptospira icterohaemorrhagiae
- Schistosoma haematobium
- Echinococcus granulosus
- Candida albicans

Patofizyoloji

Bakterilerin üriner sisteme taşınması üç yolla olmaktadır. Bunlar assendan, hematojen ve lenfatik yoldur. İYE'lerin %99'u mikroorganizmaların assendan yolla üriner sisteme invazyonu sonucu gelişirler. Üriner enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar sıklıkla perineyi kolonize eden fekal flora bakterileridir. Vajinal mukoza ve sünnet derisine yapışan fekal flora bakterileri üretra çevresinde kolonize olur sonra üretra yoluyla mesaneye ulaşırlar. Mesaneye ulaşan bakteri burada çoğalır, ardından üreter, renal pelvis ve parankime doğru ilerler. Bu hareketlilik VUR varlığında daha belirgin olmaktadır. Gram negatif bakterilerin

salgıladıkları endotoksinler üriner peristaltizmi engelleyerek retrograd yayılımı kolaylaştırır. Assendan enfeksiyondaki en önemli faktör bakterinin üroepitelyal hücrelere yapışma yeteneğidir. Bunu ise bakterinin virulansı yanında konağın savunma mekanizmasındaki yetersizlik belirlemektedir (11).

Hematojen yol ile yayılım sıklıkla yenidoğan döneminde ve bakteriyemiye bağlı olarak gelişir. Mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşmasının diğer bir yolu olduğu düşünülen lenfatik yolun önemine dair yeterli kanıt bulunamamıştır (12). İYE gelişiminde etkili faktörler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. İYE patogenezinde etkili faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Üretra çevresindeki bakteri florası• Bakteriye ait hastalık oluşturan (virulans) özellikler<ul style="list-style-type: none">– Üroepitelyal hücrelere yapışma (fimbriya)– Endotoksin oluşturabilme (O antijen)– Bakteriyel direnç oluşturabilme(K antijeni)• Konakçı Direnci<ul style="list-style-type: none">– Mesane savunma mekanizmaları– Yapışmayı engelleyen mekanizmalar <p style="text-align: center;">Sekretuar Ig A, Tamm-Horsfall glikoprotein , kan grubu</p>

Bakterinin virulans özellikleri İYE oluşumunda önemlidir. Az virulan bakterilerin çok virulan bakterilere göre daha fazla hasar oluşturma riskine sahip olduğu görülmektedir. P fimbriyalı E.Coli üriner kanal mukozasına daha iyi yapışır ve sıklıkla daha ciddi enfeksiyonlar yapar. Pyelonefritli hastalardan izole edilen E.Coli türlerinin %80’den fazlası P fimbriyalıdır.

Buna karşın sistitli hastalardan izole edilenlerin ise sadece %30'u P fimbriyalıdır. VUR olan hastalarda bakteri virulans faktörlerinin önemli derecede az bulunması VUR varlığında virulans faktörlerine daha az ihtiyaç olduğunu göstermektedir. VUR varlığı ve periüretal floranın bozulması İYE riskini artırır. Yine sünnetsiz erkek çocuklarında prepisiumun altına bakteriyel kolonizasyon sonrasında semptomatik İYE oluşabilir. Erken dönemde yapılan sünnet İYE gelişimini önleyebilir (13,14).

İşeme sonrası mesanede rezidü idrar kalması İYE riskini kolaylaştıran bir başka faktördür. Bu durum tekrarlayan İYE'si olan çocuklarda yaygındır ve genellikle mesane disfonksiyonunu gösterir. Mesanenin yetersiz boşalması sfinkter ile detrüsor kas aktivitesi arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanabilir. Kabızlık da mesane fonksiyonunu etkileyebilir ve rezidü idrar kalmasına sebep olabilir. Enkoprezisin varlığı perineal bölgede fekal bakteri sayısında artışa sebep olur ve İYE riski artar. İnfravezikal obstruksiyon, mesane divertikülü ve taş da enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlerdir. Çocuklarda kataterizasyon veya sistoskopi işlemleri sonrasında bu işlemler esnasında antibiyotik alsalar bile İYE görülebilir (15,16).

Klinik

Pyelonefritli küçük çocuklarda (2 yaş altı) belirtiler genellikle nonspesifiktir (17). Çoğu çocukta genel bir kötülük hali ile birlikte sadece ateş vardır. Hayatın ilk haftasında doğum ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi veya takip eden aylarda yeterli ağırlık artışının olmayışı İYE'ye işaret edebilir. İYE'li çocuklarda belirtiler nonspesifik olduğu için, vücudun başka bir yerinde ciddi enfeksiyon bulgusu olmayan ateşli bir çocukta idrar kültürü ile birlikte idrar analizi yapılması doğru tanı konulmasında oldukça önemlidir.

Daha büyük çocuklarda semptomlar İYE'yi göstermeye daha yatkındır. İşeme sırasında ağrı (dizüri), sık işeme, gündüz veya gece idrar tutamama, karın ağrısı, mesane

bölgesine veya böğür kısmına lokalize ağrı, yine palpasyonla mesane üstünde veya böbrek bölgesinde hassasiyet İYE'yi düşündüreren belirti ve bulgulardır.

Enfeksiyonun seviyesine göre belirti ve bulgular farklılık gösterir. Başka bir bölgede enfeksiyon bulgusu olmaksızın 38 °C'nin üzerinde ateş, C-reaktif protein düzeyinde yükselme, böbrek konsantrasyon yeteneğinde azalma pyelonefriti desteklerken, işeme belirtilerinin olması (ağrılı işeme, sık işeme, idrar tutamama) daha çok sistit lehinedir. Sistitte ateş yoktur veya hafifçe artmıştır, C-reaktif protein normal veya hafifçe artmış, böbrek konsantrasyon yeteneği ise normaldir.

Laboratuar Yöntemleri

İYE şüphesinde rutin olarak yapılan incelemeler idrar mikroskopisi ve idrar kültüründen oluşmaktadır. Bunun yanında daha nadiren Lökosit Esteraz ve Nitrit Testi'de tanıda kullanılabilir. Ancak bu iki yöntemin yalancı negatiflik oranları yüksektir.

1. İdrar Mikroskopisi: İYE tanısı için ilk kullanılacak olan en önemli tetkik idrarın mikroskopik incelemesidir. Bu inceleme için uygun temizlikten sonra alınacak orta akım idrarı kullanılmalıdır. Örnek santrifüj edilmeden incelemenin yapılması uygundur. Normal idrarda lökosit bulunmaz, milimetreküpte 10'dan fazla lökosit bulunması piyüri olarak değerlendirilir (18,19).

2. İdrar Kültürü: Kesin tanı koydurucu yöntemdir. Kültür için orta akım idrarı alınabileceği gibi idrar torbası, kateter ya da suprapubik aspirasyonla elde edilmiş idrar kullanılabilir. Pratikte en çok kullanılan orta akım idrarıdır. 2 kez orta akım idrarında 10^5 /mL ve daha fazla bakteri üremesi %95 tanı koydurucudur. Bekletilmeden ekilen kültürde üreme olursa değeri %95, üreme olmazsa değeri %100'dür. Ancak APN başta olmak üzere bazı klinik durumlarda daha az sayıda bakteri üremesi de rastlanılan bir durumdur. Bu nedenle

semptomları İYE ile uyumlu hastalarda bilinen bir mikroorganizma için 10^2 - 10^4 CFU/ml bakteri üremesi de anlamlı olarak kabul edilir (20).

Görüntüleme Yöntemleri

İYE'de görüntüleme yöntemleri, hasar açısından kritik organ olan renal parankim ile ilgili enfeksiyon mevcudiyetini ve tutulumun şiddetini göstermek amacıyla kullanılmaktadır.

1. Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG): Üriner sistemde enfeksiyona yatkınlık oluşturan nefrokalsinozis mevcudiyeti hakkında fikir verir. DÜSG özellikle bilinen radyoopak taşları olan hastaların takibinde kullanılır.

2. Ultrasonografi (USG): İYE geçiren çocuklarda radyasyon içermemesi ve noninvaziv olması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek boyutları, şekli ve toplayıcı sisteme ait anatomik defektler hakkında fikir verir. Enfeksiyon esnasında, USG'de hafif değişiklikler görülebileceği gibi normal de olabilir. Ancak skar, kist ve tümör gibi oluşumları göstermede değerlidir (21).

3. İntravenöz Pyelografi (İVP): Böbrek boyutu, pelvikaliksiyel sistem, parankim ve üreter morfolojisini gösterir. İVP ile görüntülenebilir renal skar oluşumu için yaklaşık 8-24 ay geçmesi gerekmektedir. Genel olarak enfeksiyonu tanımda duyarlılığı USG ve renal kortikal sintigrafiden düşüktür. Küçük çocuklarda uygulamanın zor olması ve alınan radyasyon dozu en önemli dezavantajlarıdır (22,23).

4. Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT komplike renal enfeksiyonun tanınmasında değerli bir yöntemdir. Alınan radyasyon dozu renal kortikal sintigrafiden daha yüksektir. İyot kontrast alerjisi olan bireylerde ve çocuklarda kullanılmamaktadır (24,25).

5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Renal patolojiyi göstermek için godolonyum sonrası yapılan MR görüntülemesi renal kortikal sintigrafi ile önemli derecede korelasyon göstermektedir. Bunun yanında APN odağının ve renal skarın erken dönemde saptanması açısından MR'ın daha üstün olduğu bildirilmiştir. Rutin olarak henüz kullanılmamaktadır (25, 26).

6. Renal Kortikal Sintigrafi: Renal parankim hasarının saptanması açısından en güvenilir tanı yöntemidir.

Tedavi

Tedavinin amacı enfeksiyona sebep olan etkenlerin tespit edilerek uygun tedavi yöntemlerini uygulamak ve kalıcı böbrek hasarının oluşumunu engellemektir. Akut ataklar bol hidrasyon ve antimikrobiyal ilaçlar ile tedavi edilir. Kalıcı böbrek hasarını ve oluşabilecek tekrarlayan enfeksiyonları engellemek amacıyla uygun antimikrobiyal profilaksi yapılır. Eğer enfeksiyona sebep olan anatomik bozukluk ve işeme disfonksiyonu var ise cerrahi tedavi uygulanır (27).

RENAL KORTİKAL SİNTİGRAFI

Renal kortikal sintigrafi, İYE'li çocuklarda böbrek hasarını tanımlamada, iyileşmeyi ve/veya kalıcı hasarı belirlemede en yaygın kullanılan yöntemdir. Kortikal sintigrafi amacıyla genellikle asidik PH'da Tc-99m perteknetat ile işaretli dimerkaptosüksinik asid (DMSA) kullanılmaktadır. Bunun yanında renal ekskresyon hakkında da bilgi veren Tc99m ile işaretli glukohptonat (GHA) bu amaçla kullanılabilir (28,29).

Tc99m-DMSA intravenöz enjeksiyondan sonra % 90 oranında plazma proteinlerine, % 0-5 oranında eritrositlere bağlanma gösterir. Kandan tubüler absorbsiyon ile temizlenir.

Enjekte edilen dozun %50'si bir saat sonra, %70'i 24 saat sonra böbrekler tarafından tutulur. Tc-99m DMSA'nın enjeksiyonundan 14 saat sonra %6-9'u kanda bulunur. Otoradyografik çalışmalarda DMSA'nın büyük bir kısmının proksimal tubulus hücrelerinin sitoplazmasında yoğunlaştığı, daha az miktarda mikrozomlara ve nukleusa yerleştiği gösterilmiştir. Distal tubuluslarda ve Henle kulbunda da az miktarda aktivite tutulumu bulunur. Normal bir böbrekte renal korteks / medulla tutulum oranı yaklaşık olarak 22/1'dir. Tc-99m DMSA'nın maksimum kortikal tutulumu radyofarmasötüğün enjeksiyonundan 2 - 4 saat sonra gerçekleşir (28).

DMSA görüntülerinde radyofarmasötüğün dağılım şekli renal korteksin morfolojisini yansıtır. Böbrek parankimi normal olan hastaların DMSA böbrek sintigrafisinde, renal kortekste homojen DMSA dağılımı gözlenir. Kortikal renal kan akımı ve proksimal tübüler hücre membran transport fonksiyonunun herhangi birinde veya her ikisinde gelişen bir patoloji DMSA'nın fokal veya yaygın olarak azalmış tutulumu ile sonuçlanır (29,30).

Kullanım Alanları

DMSA böbrek sintigrafisi; fokal renal parankimal anomaliler, akut pyelonefrit, renal skar tanısı için sıklıkla kullanılır. Ayrıca çift toplayıcı sistem, atnalı böbrek, ektopik yerleşimli böbrek, böbrek agenezisi, nonfonksiyone multikistik displastik böbrek değerlendirmesinde de kullanılır (30).

Hasta hazırlığı

Sedasyona nadiren ihtiyaç duyulur. Yeni doğan ve küçük yaştaki çocukların uykusuz bırakılmaları ve görüntülemeden önce beslenerek uyumaları sağlanarak, görüntüleme hareketsiz bir biçimde gerçekleştirilebilir. Radyofarmasötik enjeksiyonu öncesi yapılacak

işlemlerin aileye ve anlayabilecek yaştaki çocuğa açıklanması, hem güveni artırır hem de iletişim sağlayarak enjeksiyon ve görüntülemeyi kolaylaştırır (31).

Görüntüleme protokolü ve işleme

İntravenöz enjeksiyon için Tc99m DMSA dozu kiloya göre (hasta kilosu / 70kg x yetişkin dozu) veya 0.04 - 0.05 mCi/kg (1.5–1.9 MBq/kg, minimum 0.3 mCi- maksimum 3.0 mCi) olacak şekilde verilmelidir. Bu dozlar kullanılarak yapılan DMSA böbrek sintigrafisinde tüm yaş gruplarında maruz kalınan radyasyon dozu çalışma başına 0.9 mSv'dir.

Görüntüleme enjeksiyondan 2-3 saat sonra yapılmalıdır. Bazen geç görüntüler alınabilir. Böbrek derinlik farkını ve hasta hareketini en aza indirebilmek için hasta sırtüstü olarak görüntüleme masasına yatırılır. Yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatör takılı gama kamera hastanın arkasına yerleştirilir. Görüntüleme 256x256 matriks ve vücut büyüklüğüne göre değişen 1-2 büyütme faktörü kullanılarak en az 300.000 sayım veya 5 dakikalık görüntüler elde edilir. Rutin görüntüleme posterior, bilateral posterior oblik pozisyonlardan planar görüntüler alınır. Yeni doğanlarda görüntü çözünürlüğünü artırarak değerlendirmeyi kolaylaştırmak amacıyla pinhol kolimatör kullanılabilir. Planar görüntüleme ile izlenemeyen defektlerin SPECT görüntüleme ile ayırt edilebildiği bildirilmiştir (30,31).

Alınan görüntülerden böbreklerin ve zemin aktivitenin üzerine ilgi alanları çizilerek yapılan kantitatif değerlendirme ile her bir böbreğin toplam böbrek fonksiyonuna katkısı (diferansiyel böbrek fonksiyonu – DBF) hesaplanabilir. Bu metod böbrek yetmezliği vakalarında yanlış sonuç verebilmektedir. Ektopik yerleşimli böbrekte ön ve arka pozisyonlarda alınan görüntülerden yapılan hesaplamaların geometrik ortalaması alınarak DBF hesaplanır. Normal split fonksiyon değerleri % 44-56 arasında değişmektedir (32).

Yorumlama

Renal kortikal sintigrafi değerlendirmesinde yanlış yorumlamaya neden olabileceğinden normal varyantların bilinmesi önemlidir. Yenidoęanlarda üçgen böbrek görünümü, dalak basısına bağlı olarak böbrek üst lateral kesimin düzleşmiş bir görünümü, böbrek üst polündeki kısa transvers aksa bağlı armut şeklinde böbrek görünümü, Bertini kolonlarının farklı sayı ve büyüklüğü, fetal lobulasyon sıklıkla izlenen normal anatomik varyasyonlardandır. Fetal lobulasyonda böbrek kontürlerinde düzensizlik izlendiğinden skardan ayırte edilmesi bazen zor olabilir (29,31).

Görüntülerin yorumlanması sırasında lezyonların sayısı, büyüklüğü, hacim kaybının olup olmadığı, böbrek konturlarının durumu değerlendirilir.

APN'de DMSA sintigrafisinde renal kontürlerin bütünlüğünün korunduğu ancak azalmış aktivite tutulumu gösteren fokal alanlar sıklıkla izlenir. Skarda ise asıl bulgu volüm kaybıdır (fokal/yaygın olabilir). Kortekste kama tarzında defekt, incelme ve düzleşme görülebilir. APN'nin düzelmesiyle birkaç ay içerisinde sintigrafi normale dönebilir. Ancak DMSA sintigrafisiyle APN'ye bağlı gelişen kalıcı skarın ayırt edilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır (33).

VEZİKO ÜRETERAL REFLÜ

Üreterin mesaneye giriş açısı, yeri ve mesane duvarı içindeki uzunluğu pasif bir fizyolojik kapak (valv) mekanizması oluşturmaktadır. Bu mekanizma idrarın mesaneye rahatça akmasına izin verirken, işeme sırasında mesane içi basınç artmasına rağmen idrarın böbreklere doğru kaçışını engellemektedir. Yetersiz valvüler mekanizmaya bağlı olarak idrar yapma esnasında idrarın mesaneden böbreklere kaçış VUR olarak adlandırılır.

Etyoloji

VUR etyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer VUR; vezikoureteral birleşim bölgesindeki deformite ve malformasyonlar sonucu ortaya çıkan reflüdür. Primer VUR'da altta yatan herhangi bir nöromüsküler bozukluk ya da obstrüktif hastalık yoktur. Üreterin mesaneye açılışından önce submukoza altındaki kısmının kısa olması esas patolojidir. Oluşumunda genetik bir mutasyon sonucunda üreteral tomurcuğun anormal gelişiminin rol oynadığı düşünülmektedir. Sekonder VUR'da ise üreterovezikal anatomi normaldir. Bu gruptaki VUR'lar mesanenin fizyolojik boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın yükselmesine neden olan nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu obstrüksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenlere bağlıdır (34,35).

İnsidans

Sağlıklı küçük çocuklarda VUR sıklığı % 1 civarındadır. İYE tanısı alan çocuklarda ise % 12-50'dir. Günümüzde üreterovezikal bileşke anatomisinin kalıtsal geçiş gösterdiği ve reflünün ailevi özellikleri bilinmektedir. VUR'lu hastaların kardeşlerinin incelendiği bir çalışmada % 36.5 oranında VUR saptanmış ve bunların % 4.7'sinde renal skar olduğu belirlenmiştir (36,37).

VUR submukozal üreterin kısalığı nedeniyle küçük çocuklarda daha sık görülür. Yaşla birlikte üreterin uzunluğunun artması ile bu duyarlılık azalır. Yeni doğan döneminde erkeklerde VUR kızlara göre daha sık izlenir. Bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesi buna neden olabilir. VUR, İYE nedeniyle araştırılan çocuklar içinde kızlarda daha sık görülmektedir. 6 aylıktan sonra reflü ile enfeksiyon birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir (38,39).

Fizyopatoloji

İdrarın üreterlere geri kaçışını engelleyen temel yapı, üreterlerin mesane içindeki kas ile mukoza arasındaki seyridir. İşeme esnasında mesane basıncı artar, detrussor kası kasılır, böylece üreter orifisi kapanır. Bu yapının bozulduğu durumlarda (üreterotrigoal yetmezlik) reflü oluşmaktadır. Eğer üreterik tomurcuk mesaneye daha yakın bir yerden köken alırsa sonuçta daha kısa bir submukozal tünel oluşarak reflüye zemin hazırlanır (36).

Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi

VUR Uluslararası Reflü Çalışma Komitesinin derecelendirme sistemine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (Şekil 1) (40).

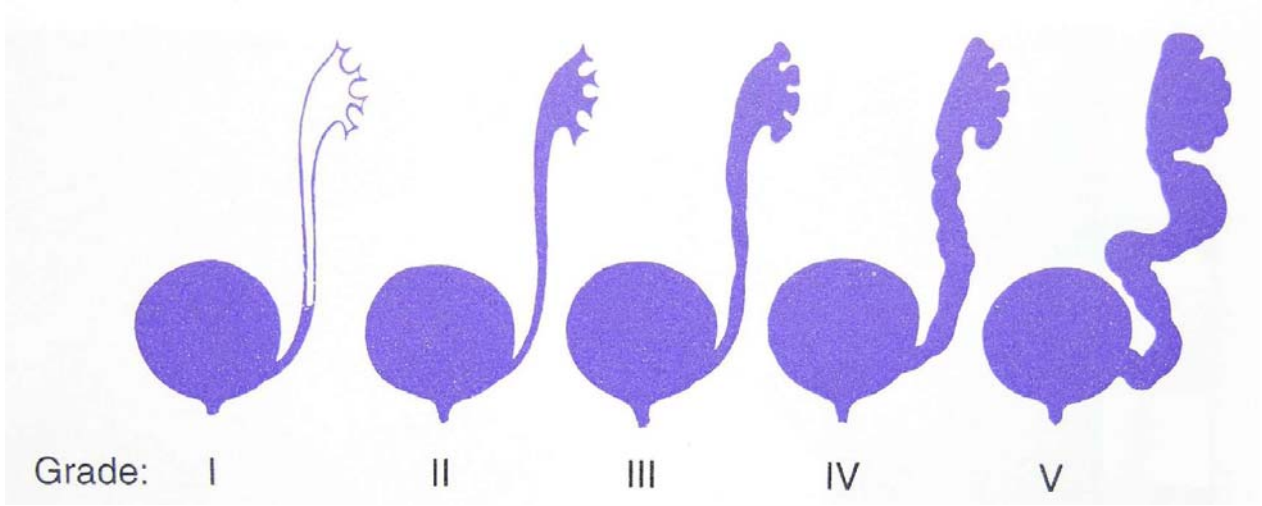
Grade I: Reflü sadece distal üreterdedir.

Grade II: Reflü renal toplayıcı sisteme ulaşır fakat dilatasyon yoktur.

Grade III: Reflü renal toplayıcı sisteme ulaşır. Pelvis ve kalikslerde minimal dilatasyon ve minimal üreteral kıvrılmalar vardır.

Grade IV: Reflü renal toplayıcı sisteme ulaşır. Pelvis ve kalikslerde orta derecede dilatasyon ve üreterde orta derecede kıvrılmalar vardır.

Grade V: Renal toplayıcı sisteme ciddi reflü vardır. Üreterlerde ileri derecede dilatasyon ve kıvrılmalar mevcut olup pelvis ve kaliksler ileri derecede dilatedir.



Şekil 1: Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama

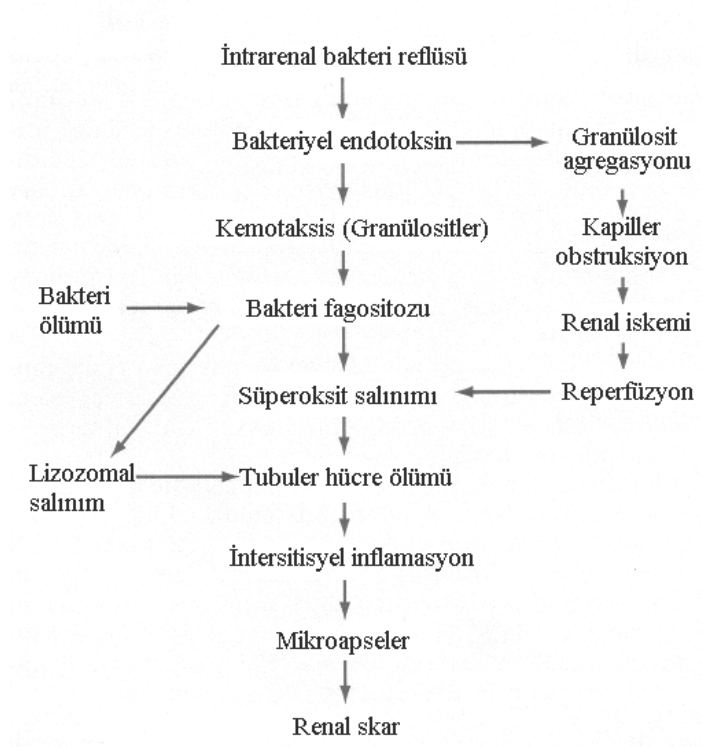
VUR Nefropatisi

VUR'lu hastalarda idrar yaptıktan sonra üriner yolda rezidüel idrar kalır, bu da bakteriyel çoğalmayı kolaylaştırır. Bundan başka VUR enfekte mesane idrarının yukarı böbrek pelvislerine ve papillaların ucundaki açık kanallar yoluyla böbrek parankiminin içine doğru (intrarenal reflü) itilebileceği hazır mekanizma oluşturur. VUR'a bağlı bakterinin aşağı üriner yolla (asendan yolla) böbreklere ulaşmasıyla APN atakları ve buna bağlı olarak pyelonefritik skar gelişebilir (Şekil 2) (41).

VUR'un en önemli uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi VUR'a sekonder gelişen renal parankimal skar oluşumunu ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı ifade eder. VUR vakalarının %30-60'ında reflü nefropatisi rapor edilmiştir Bunun yanında yapılan deneysel çalışmalarda steril VUR ve yüksek basıncın da renal skara yol açabileceği gösterilmiştir (36,42,43).

Reflü nefropatisi uzun dönemde hipertansiyon, son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), büyüme - gelişme geriliği ve kız çocuklarda ileride gebelik sırasında problemlere

neden olabilir. SDBY, reflü nefropatisinin en ciddi sonuçlarından biridir. Jacobson ve arkadaşları 27 yıllık izlemde vakaların %10'unda SDBY geliştiğini bildirmiştir (44). Ülkemizde ise Şirin ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada KBY tanısı ile izlenen çocukların etyolojisinin %32'sinden reflü nefropatisinin sorumlu olduğu saptanmıştır (45).



Şekil 2 : Piyelonefritik skar patogenezi

Görüntüleme Yöntemleri

1. Radyonüklid Sistografi (RNS): RNS için direkt ve indirekt metodlar kullanılır. Direkt RNS floroskopik voiding sistoüretrografinin sintigrafik olarak eşdeğeridir. Kateterizasyon işlemi invaziv bir yöntemdir. 1-2 mCi Tc-99m perteknetat, Tc-99m sülfür kolloid ya da Tc-99m DTPA (dietilentriamin pentaasetik asit) hazırlanır ve serum fizyolojik içinde 70cm yükseklikten serbest akım şeklinde üriner kateter aracılığı ile mesaneye verilir. Mesane dolumu ve işeme sırasında gama kamera ile görüntü alınır. İndirekt RNS' de ise

Tc-99m DTPA ya da Tc99m MAG3 (merkaptasetil-triglisin) böbrek sintigrafisi ile böbreklerin kanlanması ve fonksiyonu değerlendirildikten sonra radyoaktif maddenin böbreklerden tamamen temizlenmesi beklenir. Bu esnada mesane su içirilerek doldurulur ve işeme esnasında ardışık görüntüler alınır. İndirekt RNS kateterizasyon gerektirmeyen noninvaziv olarak alternatif ancak duyarlılığı düşük bir sintigrafik yöntemdir. RNS ile hastaya verilen radyasyon yükü overlerde 0,05 mGy, testislerde 0,01-0,02 mGy'dir ve bu miktar VSUG ile alınan dozun yaklaşık %1'i kadardır (46) .

VUR'un RNS ile sınıflaması radyolojik yöntemlere göre farklılık gösterir (46,47):

Grade I veya hafif derecede reflü: Yalnızca üreterlerde sınırlı reflü,

Grade II veya orta derecede reflü: Renal pelvise ulaşan ancak dilatasyonun izlenmediği reflü,

Grade III veya ileri derecede reflü: Renal pelvis ve üreterlerin dilate görünüm aldığı reflü olarak sınıflandırılır.

2. İntravenöz Pyelografi (İVP): Böbrek toplayıcı sistemleri yanında üreter, mesane morfolojisini değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Reflüye sekonder toplayıcı sistemlerdeki değişiklikleri gösterebilmekle birlikte direkt olarak reflünün varlığını ortaya koymaz. Alınan dozun yüksekliği nedeniyle çocuklarda genellikle kullanılmaz (48).

3. Voiding Ürosonografi (VUS): Bazı merkezlerde, VUR tanısında rutin kullanıma girmiş olan VUS iyonize radyasyonun kullanılmadığı yeni ve alternatif bir görüntüleme yöntemidir. VUS, genel olarak eko-kontrast maddenin transüretal yerleştirilmiş bir kateter ile mesane içine verilip, dolun ve işeme fazlarının USG ile 'realtime' değerlendirilmesi ve kayıt alınması esasına dayanır (49).

4. Voiding Sistoüretrografi (VSUG): VUR'un değerlendirilmesi için en değerli tanı yöntemidir. Mesane morfolojisi (üretrosel, divertikül, trabekülasyon) ve fonksiyonları (mesane kapasitesi, boşalma yeteneği) ve üretra morfolojisi hakkında bilgi verir. İYE esnasında enfeksiyonun üst üriner sisteme taşınması riski ve enflamasyona bağlı ortaya çıkabilecek sekonder VUR oluşma riski nedeniyle akut dönemde görüntüleme yapılmamalıdır. Şikayetler kaybolduğunda, kontrol idrar kültürü negatif ise VSUG çekilebilir. Enfeksiyondan sonra ise genellikle 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Görüntüleme için mesane kateterizasyonu ve kontrast madde ile dolumu gerekmektedir. Yüksek dozda radyasyon gerektiren bu yöntemde gonadların korunmasına dikkat edilmelidir (50).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

Aralık 2005 –Mayıs 2010 tarihleri arasında DMSA sintigrafisi ile skar değerlendirmesi amacıyla kliniğimize yönlendirilen, 4-6 ay önce idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş, vezikoüretal reflülü 17 yaş ve altındaki 179 hastanın (349 üreterorenal ünite) verileri retrospektif olarak incelendi. Posterior üretral valv, nörojenik mesane, hidronefroz, megaüreter öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Voiding bulguları Uluslararası Reflü Çalışma Komitesinin tavsiyesine göre sınıflandırıldı. Hastalar yaşa göre 3 gruba ayrıldı (Grup1 = 0-2 yaş; Grup2= 2-5 yaş; Grup3 = 5 yaş üzeri).

DMSA görüntüleme protokolü ve değerlendirme

Görüntüleme tavsiye edilen standart bir prosedüre göre yapıldı. Tc99m DMSA enjeksiyon dozu kiloya göre (hasta kilosu / 70kg x yetişkin dozu) belirlendi. Kooperasyon sağlanamayan hastalar sedasyon yapılmadan, uyutularak görüntülemeye alındı. Görüntüleme intravenöz enjeksiyondan ortalama 2-3 saat sonra, çift başlı gama kamera (Siemens E.cam Dual Head, USA) ile gerçekleştirildi. Böbreklerden anterior-posterior, bilateral posterior oblik ve anterior oblik pozisyonlarda olmak üzere 256x256 matrikste 300.000 kount'luk (minimum 5 dakika) sayımlar elde edildi.

Böbreklerin total fonksiyonlara katılım (TFK) oranlarının hesaplanmasında uygun proçes programı kullanıldı. Anterior ve posteriordan alınan görüntülerden böbrek ilgi alanları çizildi. Aritmetik ortalamalar % cinsinden hesaplandı. (Arkaplan düzeltmesi kullanılmadı). Hesaplanan TFK değeri % 44'ün altında ise azalmış rölatif fonksiyon olarak kabul edildi.

Görsel DMSA değerlendirmesinde her bir böbrek şekil, lokalizasyon, pozisyon, boyut ve parankim açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Bunlardan böbrek kontur düzenini bozan (tek ya da çok sayıda) fokal parankim defektleri ile düzensiz kontur yapısı ve azalmış rölatif fonksiyonun eşlik ettiği global aktivite tutulumundaki bozulma yada volüm kaybı, renal skar olarak tanımlandı. Böbrekte 3 ya da daha fazla skar alanın olması, total völüm / fonksiyon kaybı izlenmesi durumunda bu defektler global defektler olarak sınıflandırıldı. DMSA görüntülemesinde skar dışında anormal olarak gözükten, yetmezlik ve konjenital anomali saptanan 26 böbrek yorumlamadaki zorluklar nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı.

Verilerin değerlendirmesinde skar oluşumu ile ilişkili olan faktörler incelendi. Ek olarak anterior ve anterior oblik pozisyonlarda alınan görüntülerin rutin olarak kullanılan posterior ve posterior oblik görüntüler ile uyumuna bakıldı.

Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından (07/06./2010 tarih ve 2010-23 sayılı) onaylandı.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Veriler frekans dağılım özellikleri ile ifade edildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Skar oluşumu ile ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 166 hastanın 114'nü (%68.7) kız, 52'ni (%31.3) erkek hastalar oluşturdu. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalaması kızlarda 8.0 ± 4.2 , erkeklerde 5.9 ± 4.9 idi ($P<0.005$) (Tablo 1).

VUR, her iki böbreği mevcut olan 157 hastanın, 64'ünde (%40.8) bilateral, 93'ünde (%59.2) unilateraldi. Değerlendirilen 323 (157 çift ve 9 tek) üreterorenal üniteden 137 ünite (%42.5) yüksek dereceli (Grade III, IV, V) VUR saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

Yaş grupları	Kız	Erkek	%
< 2 yaş	9	10	11.4
2 – 5 yaş	25	19	26.5
> 5 yaş	80	23	62.0
Toplam	114	52	

Tablo 2. VSUG sonuçlarına göre üreterorenal ünitelerdeki reflü dereceleri

VUR	n=üreterorenal ünite	%
Reflü izlenmedi	94	29.1
Grade I	43	13.3
Grade II	49	15.2
Grade III	82	25.4
Grade IV	38	11.8
GradeV	17	5.3
Toplam	323	

DMSA sintigrafisinde skar 87 (%26.9) böbrekte saptandı. Bunların 38'i (%43.7) sağda, 49'u (%56.3) solda yerleşim göstermekteydi. Skar saptanan böbreklerin 35'inde (%40.2) global defekt, 52'sinde (%59.8) fokal parankim defekti mevcuttu. Global defektlerin 16'sı (%45.7) sağ böbrekte, 19'u (%54.3) sol böbrekte izlendi. Fokal defektlerin 22'i (%42.3) sağ böbrekte, 30'u (%57.7) sol böbrekte yerleşim gösterdi. Bu lezyonların büyük kısmı (%51.9) üst pole lokalize idi (Tablo 3). Fokal defektli böbreklerin 31'de (%59.6), global defektli böbreklerin 26'sında (%74.2) yüksek dereceli reflü izlendi.

Tablo3. DMSA sintigrafisinde izlenen fokal parankim lezyonlarının yerleşimleri

	Sol	Sağ	%
Üst pol	15	12	51.9
Orta pol	5	2	13.5
Alt pol	4	3	13.5
Birden fazla	6	5	21.1
Toplam	30	22	

VSUG’da düşük dereceli VUR saptanan 92 üreterorenal ünitenin sadece 24’ünde (%26.1) DMSA sintigrafisinde skar mevcut iken, geriye kalan 68 (%73.9) üreterorenal ünite de skar saptanmadı. VSUG’da yüksek dereceli VUR saptanan 137 üreterorenal ünitenin 57’sinde (%41.6) DMSA sintigrafisi skar pozitif (p<0.05). Reflü izlenmeyen 94 üreterorenal ünite den 6’sında (%6.4) skar izlendi.

Tablo 4. Veziköüreteral reflü ve skar ilişkisi

	Skar	Normal
Düşük dereceli VUR	24	68
Yüksek dereceli VUR	57	80
	$\chi^2= 5.8; p<0.05$	

Kız hastalara ait 222 üreterorenal ünitenin 57'inde (%25.7) DMSA sintigrafisinde skar mevcut idi. Erkek hastalara ait 101 üreterorenal ünitenin 30'unda (%29.7) DMSA sintigrafisinde skar pozitif (P>0.05).

Tablo 5. Cinsiyet ve skar ilişkisi

	Skar	Normal
Kız	57	165
Erkek	30	71
	$\chi^2= 0.6; p>0.05$	

2 yaş altındaki hastalara ait 38 üreterorenal ünitenin yalnızca 3'ünde (%7.9) DMSA sintigrafisinde skar mevcut idi. 2 yaş ve üzerindeki hastaların değerlendirilen 285 üreterorenal ünitenin 84'ünde (%29.5) DMSA sintigrafisinde skar pozitif ($\chi^2=10.9; p<0.005$). 2 yaş altında skarlı hastaların hepsi erkek iken, 2 yaş üzerindeki hastaların 27'si (%32.1) erkek idi.

Tablo 6. Yaş ve cinsiyete göre skar dağılımı

Yaş grupları	Skar		Normal	
	Kız	Erkek	Kız	Erkek
< 2 yaş	0	3	18	17
2 – 5 yaş	14	16	33	19
> 5 yaş	43	11	114	35
Toplam	57	30	165	71

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre renal skar oluşumunu belirleyen en önemli risk faktörlerinin yüksek dereceli reflü mevcudiyeti ($p<0.01$) ile tanısında 2 yaş üzeri hasta yaşı ($p<0.01$) olduğu saptandı (Tablo7).

Tablo 7. Vezikoüretal reflülü çocuklarda renal skar açısından risk faktörlerinin analizi

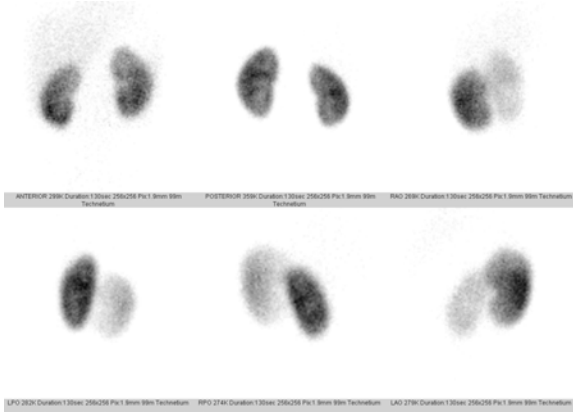
	Göreceli olasılık oranı	p değeri	95% Güven aralığı
Yaş			
<2 yaş	1.0	-	-
2 – 5 yaş	8.0	0.002	(2.1 - 30.2)
>5 yaş	5.7	0.008	(1.6 – 20.6)
Cinsiyet			
Kız	1.0	-	-
Erkek	0.9	0.909	(0.5 – 1.9)
Voiding derecesi			
Düşük dereceli	1.0	-	-
Yüksek dereceli	2.5	0.001	(1.2 – 5.1)

A-AO pozisyonunda izlenen defektler, fokal ve global skar açısından P-PO pozisyonunda alınan görüntülerle uyumluydu. P-PO pozisyonunda saptanan 35 global defektin 34'ü (%97) A-AO görüntülerde izlendi. İleri derecede ağır hasarlı bir böbrek A-AO görüntüde saptanamadı. Değerlendirmeye giren diğer 288 böbreğin 64 segmentinde P-PO görüntüde fokal defekt mevcuttu. Bunlardan 44'ü (%69) A-AO görüntülerde izlendi. Ancak A-AO görüntülerde, P-PO görüntülerde saptananların dışında, başka bir fokal yada global defekt tanımlanmadı (Tablo 8).

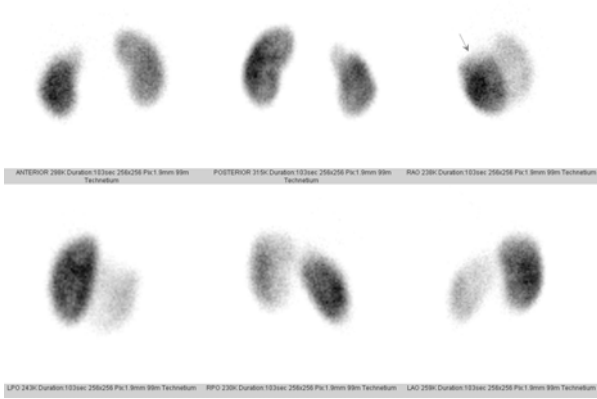
Tablo 8. Görüntüleme pozisyonlarına göre segmental defektlerin dağılımı

		Posterior Posterooblik						
		Üst		Orta		Alt		Total
Anterior Anterooblik		Normal	Skar	Normal	Skar	Normal	Skar	
	Normal	250	10	276	7	274	3	864
	Skar	0	28	0	5	0	11	44
		250	38	276	12	274	14	

ÖRNEK OLGULAR



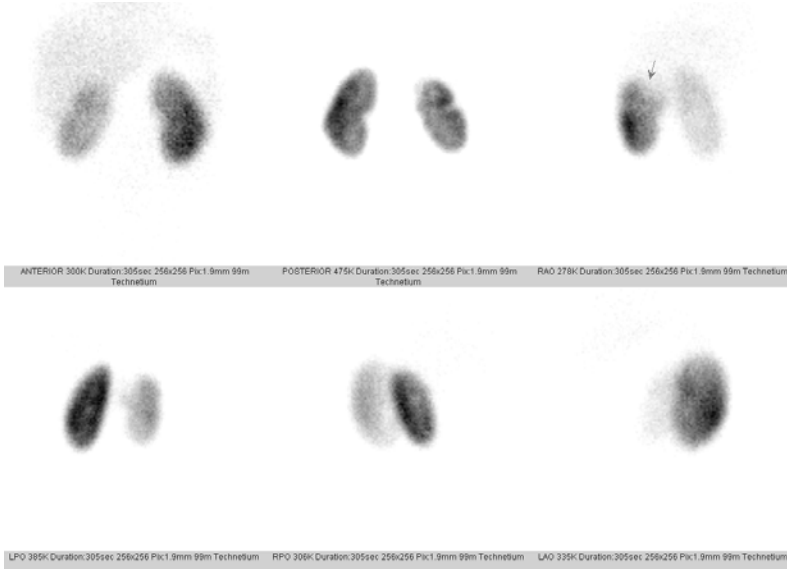
Olgu 1. Normal DMSA sintigrafisi.



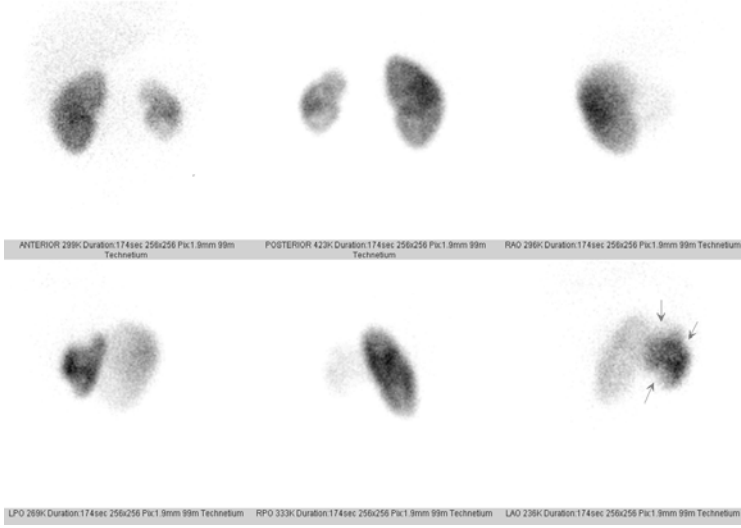
Olgu 2. Sağ böbrek üst kesimde kontur düzenini bozan fokal skarla uyumlu hipoaktif alan izlenmektedir. Sağ AO görüntüde fokal defekt ayırtedilmektedir.



Olgu 3. Sağda küçük kortikal aktivite tutulumu genel olarak azalmış böbrek.



Olgu 4. Sağ böbrek üst kesimde volüm kaybı oluşturan skarla uyumlu fokal defekt posterooblik görüntülemelerde ayırtedilemezken, anterooblik görüntüde belirgin olarak izlenmektedir.



Olgu 5. Solda çok sayıda fokal defektleri mevcut olan boyutları küçük böbrek izlenmektedir.

TARTIŞMA

DMSA sintigrafisi akut piyelonefrit sonrası kalıcı renal skarın en duyarlı tanı metodudur. Akut dönemde yapılan DMSA sintigrafisinde saptanan parankimal lezyonların bir kısmında zamanla düzelme görüldüğü ve bir kısmının tamamen kaybolduğu bilinmektedir (33,51,52). Uygun tedaviyle düzelme oranı artmaktadır. Goldraich ve arkadaşlarına göre üçüncü ayda hala devam eden sintigrafik değişikliklerin düzelme olasılığı yoktur (53). Çalışmamızda akut enfeksiyondan en az dört ay sonra DMSA sintigrafisi yapılmıştı ve izlenen defektler kalıcı hasarı göstermekteydi.

VUR idrar yolu enfeksiyonlu çocuklarda yüksek olarak izlenmektedir (54). Yapılan klinik çalışmalarda ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda kalıcı renal hasarın VUR ile yakından ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Ajdinovic B ve arkadaşlarının idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda yaptığı retrospektif bir çalışmada VUR oranı %39.5 olarak izlenirken reflülü böbreklerin %29.7'sinde, reflü izlenmeyen böbreklerin %5.8'inde DMSA sintigrafisinde renal skar tespit etmişlerdir (55). Lee JH ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada akut enfeksiyondan 6 ay sonra yapılan DMSA sintigrafisinde renal ünitenin %47.9'unda skar geliştiği saptanmıştır (56). Buna karşılık yapılan bazı çalışmalarda VUR olmadan da idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda sintigrafide renal skar saptanmış ve VUR varlığının renal defektlerin gelişmesinin zayıf bir göstergesi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (57,58). Bizim olgularımızda da VUR'lu hastalarda DMSA sintigrafisinde izlenen skar sıklığı literatürle uyumluydu. Ayrıca VUR'lu renal ünitelerde reflü izlenmeyen renal ünitelere göre daha yüksek oranda skar saptadık.

VUR derecesinin idrar yolu enfeksiyonlu çocuklarda skar gelişimine etki eden önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yüksek dereceli reflünün düşük dereceli reflüye göre daha yüksek oranda skar gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (55,59). Goldman M ve arkadaşları iyi seçilmiş homojen bir hasta popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada erkek infantlarda ve VSUG ile grade III ve üzerinde VUR saptanan hastalarda skar gelişiminin daha yüksek olduğu bu nedenle yalnızca bu hasta grubunda DMSA böbrek sintigrafisinin yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (60). VUR'un derecesi ile DMSA sintigrafisinde izlenen diffüz skar gelişiminin korele olduğu da rapor edilmiştir (61). Diğer taraftan VUR derecesine göre renal skar sıklığında önemli bir farklılığın bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (56). Çalışmamızda kendi başına ve diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde reflünün derecesinin skar gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu saptandı. DMSA sintigrafisinde yüksek dereceli reflülü renal ünitelerde global defekt fokal defektlere göre daha fazlaydı.

Yaş küçüldükçe böbreklerin enfeksiyona duyarlılıklarının arttığı bu nedenle küçük yaşlarda VUR zemininde gelişen idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda parankimal hasar riskinin daha yüksek olduğu ve ilerleyen yaşlarda yeni bir skarın gelişmeyeceği bildirilmektedir (62,63). Vachvanichsanong P ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 5 yaş üzeri erkek çocuklarda VUR'un skar gelişimi açısından bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir. Renal skarın ileri yaşlarda ortaya çıkmasının hastaların farkında olmadan daha önce geçirdiği idrar yolu enfeksiyonuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (64). Çalışmamızda yapılan iki yaşından küçük hastalarla iki yaşından büyük olanlar arasında DMSA sintigrafisinde skar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ve yaşı büyük olan grupta skar oranı daha yüksek bulundu.

Cinsiyetin skar gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı konusunda literatürde tam bir görüş birliği yoktur. Crabbe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal skarlı hastaların büyük bir kısmının 1 yaşın altındaki erkek çocuklardan oluştuğu rapor edilmiştir (65). Buna karşılık yapılan bir başka çalışmada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu mevcudiyetinin kızlarda daha sık olduğu ve buna bağlı olarak kız cinsiyetin renal skar açısından yüksek risk oluşturduğu bildirilmiştir (66). Çalışmamızda kendi başına ve diğer risk faktörleri ile birlikte incelendiğinde, cinsiyetin skar gelişimi açısından belirleyici bir bağımsız faktör olmadığı görüldü. Ancak 2 yaşın altında skar saptanan sınırlı sayıdaki hastaların tümünü erkekler, 2 yaş ve üzerindeki hastalarımızın büyük çoğunluğunu ise kız hastalar oluşturmaktaydı.

İdrar yolu enfeksiyonunda VUR dışında bakteriyel virulans, defans faktörleri, immunolojik ve inflamatuvar reaksiyon gibi etkenlerin skar oluşumunda risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (67,68). Ayrıca karşı taraf böbrekte ayırt edilemeyen geçici VUR'un olabileceği bildirilmektedir (69). Bizde reflü ayırt edilmeyen üreterorenal ünitelerin 6'sında DMSA sintigrafisinde skar saptadık.

Hastalarda DMSA sintigrafisinde skarın dağılımına baktığımızda her iki böbrekte de üst pollerde daha fazla tutulum olduğunu gördük. Orta zon ve alt poller benzer oranda tutulmuştu. Literatürde İVP ile yapılan çalışmalarda üst ve alt pollerin daha fazla tutulduğu bildirilmesine rağmen (70), daha duyarlı bir yöntem olan DMSA sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda parankimal hasar dağılımının tüm bölgelerde eşit ya da üst pollerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60,71,72).

SPECT DMSA ile yapılan sintigrafilerin parankimal tutulumu saptama açısından planar DMSA sintigrafisinden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (73). Buna karşılık SPECT görüntülemenin ek bir katkısının olmadığı, değerlendirme açısından planar DMSA sintigrafisinde böbreklerin posterior - posterior oblik pozisyondan görüntülenmesinin yeterli olduğu da ileri sürülmektedir(74). Anterior - anterior oblik görüntülerde yumuşak doku

atenüasyonuna bağlı olarak düşük sayımlar elde edileceği için böbreklerin net olarak değerlendirilemeyeceği bu nedenle bu görüntülerin at nalı böbrek, pelvik yerleşimli böbrek gibi böbreklerin ön kesime lokalize olduğu durumlarda ve böbrek fonksiyonlarının hesaplanması için yalnızca kullanılabilençeği düşünölmektedir (75). Çalışmamızda skar dağılımını göstermek açısından anterior - anterior oblik pozisyondan alınan görüntüler posterior-posterior oblik pozisyondan alınan görüntülerle uyumluydu. Ancak anterior - anterior oblik görüntülerde rutin görüntülerdeki defektlere ek yeni bir parankimal defekt saptanmadı.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. DMSA sintigrafisinde VUR saptanan üreterorenal ünitelerde skar oranının VUR saptanmayan karşı taraf üreterorenal üniteye göre yüksek olarak izlendiği bir kez daha gösterilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda VSUG ve DMSA sintigrafisinin yaygınlaşması bu hasta grubunda takip stratejilerinin geliştirilmesinde ve komplikasyonların azaltılmasında yeni yaklaşımlar ve algoritmalar ortaya çıkarabilir.

2. DMSA sintigrafisi bulgularına göre idrar yolu enfeksiyonu geçiren vezikoüreteral reflülü çocuklarda yüksek dereceli (III-V) reflü ve tanı anında 2 yaş üstü hasta yaşı skar gelişiminde önemli risk faktörlerindedir.

3. DMSA sintigrafisinde anterior-anterior oblik pozisyonda alınan görüntüler defekt değerlendirilmesinde ek bir katkı sağlamamaktadır. Ancak çift başlı gama kamera kullanılan bölümlerde ek bir zaman kaybı olmaksızın alınacak olan anterior-anterior oblik görüntüler rutin görüntüleme bulguları desteklemek açısından önemlidir.

ÖZET

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonu ile birlikte bulunabilen vezikoüreteral reflü ve renal skarlaşmanın araştırılması ileride gelişebilecek hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların önlenmesi bakımından önemlidir. Bu çalışmanın amacı İYE'li çocuklarda DMSA sintigrafisi ile saptanan renal skar ile primer VUR arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve DMSA böbrek sintigrafisinde defekt değerlendirilmesinde anterior-anterior oblik görüntülerin katkısını ortaya koymaktır.

Gereç- Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya DMSA sintigrafisi ile skar değerlendirmesi amacıyla kliniğimize yönlendirilen, 4-6 ay önce idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş ve voiding sistoüretrografi çalışmasında VUR saptanan 179 hasta dahil edildi.

Bulgular: DMSA sintigrafisinde 87 (%26.9) böbrekte skar saptandı. Skar saptanan böbreklerin 35'inde (%40.2) global defekt, 52'sinde (%59.8) fokal parankimal defekt mevcuttu. Her iki böbrekte skar dokusu üst polde (%51.9) daha sık olarak izlendi. VSUG'da düşük dereceli (grade I-II) VUR saptanan 92 üreterorenal ünitenin sadece 24'ünde DMSA sintigrafisinde skar mevcut iken yüksek dereceli (III-V) VUR saptanan 137 üreterorenal ünitenin 57'sinde (%41.6) skar mevcuttu. Cinsiyet ile reflüye bağlı skar gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). 2 yaş altındaki hastalara ait 38 üreterorenal ünitenin yalnızca 3'ünde (%7.9) skar izlenirken 2 yaş ve üzerindeki hastalara ait üreterorenal ünitenin 84'ünde (%29.5) skar izlendi. DMSA sintigrafisinde posterior- posterior oblik pozisyonda saptanan 35 global defektin 34'ü (%97), 64 fokal defektin 44'ü (%69) anterior - anterior oblik pozisyonda saptandı. Posterior-posterior oblik görüntüde izlenen defekte ek bir defekt anterior-anterior oblik görüntüde saptanmadı. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde renal skar oluşumunu belirleyen en önemli risk faktörlerinin yüksek dereceli reflünün mevcudiyeti ile tanı anında 2 yaş üzeri hasta yaşı olduğu saptandı ($p<0.01$).

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonu geçiren VUR'lu çocuklarda DMSA sintigrafisi bulgularına göre reflünün derecesi ve yaş skar dokusu gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. DMSA sintigrafisinde alınan anterior-anterior oblik görüntüler parankimal defekt değerlendirilmesinde rutin görüntülemeledeki bulgulara ek bir katkı sağlamamaktadır.

SUMMARY

Objective: The investigation of renal scarring associated with vesicoureteral reflux and urinary tract infection (UTI) is important for the prevention of complications such as hypertension and renal failure may develop in the future. The aims of this study were to evaluate the relationship between the renal scar detected by DMSA scintigraphy and primary VUR in children with UTI and to reveal the contribution of anterior-anterior oblique images in the assessment of defect in DMSA scintigraphy.

Material- Method: This retrospective study has included 179 patients who were referred to our clinic for evaluation of scar by DMSA scintigraphy that VUR on VCUG and had a urinary tract infection for 4-6 months ago.

Results: Renal scar was detected in 87 (26.9%) kidneys on DMSA scintigraphy. There were global defect in 35 (40.2%) and focal paranchymal defect in 52 (59.8%) of scarred kidneys. Renal scarring was more frequent in the upper parts (51.9%) of both kidneys. 24 of 92 ureterorenal units with low-grade (grade I-II) VUR on VCUG had renal scar on DMSA scintigraphy while 57 (41.6%) of 137 ureterorenal units with high-grade (III-V) VUR on VCUG had renal scar on DMSA scintigraphy. The statistically significant difference was not found between gender and the development of renal scar due to VUR ($p > 0.05$). Renal scar was observed only in 3 (7.9%) of 38 ureterorenal units in children under 2 years of age while renal scar was observed in 84 (29.5%) ureterorenal units in children over 2 years of age. 34 (97%) of 35 global defects were identified in posterior-posterior oblique positions and 44 (69%) of 64 focal defects were identified in anterior-anterior oblique positions on DMSA scintigraphy. An additional defect identified in the posterior-posterior oblique image wasn't observed in the anterior-anterior oblique image. The most important risk factors for renal scarring were detected as presence of high grade VUR and over two years of age at diagnosis by multivariate logistic regression analysis ($p < 0.01$).

Conclusion: The degree of reflux and age were the important risk factors in the development of renal scarring in children with VUR who had UTI according to the findings of DMSA scintigraphy. Furthermore, anterior-anterior oblique images not provide an additional contribution to the routine DMSA imaging findings.

KAYNAKLAR

1. Emre S. Üriner Sistem Enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T, ed. Pediatri. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.1203 – 8.
2. Elder JS. Urinary Tract Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p.1785-90.
3. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. In: Webb N, Postlethwaite R, eds. Pediatric Nephrology. 3th ed. New York: Oxford University; 2003. p.197-221.
4. Prajapati BS, Prajapati RB, Patel PS. Advances in management of urinary tract infections. Indian J Pediatr 2008;75:809-14.
5. Vachvanichsanong P. Urinary tract infection: one lingering effect of childhood kidney diseases--review of the literature. J Nephrol 2007;20:21-8.
6. Shaikh N. Circumcision reduces rate of urinary tract infection especially for high-risk boys. J Pediatr 2006;148:419.
7. Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P, Mantz E, Roy LP. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. J Pediatr 1996;128:23-7.
8. Hellerstein S. Urinary tract infections. Old and new concepts. Pediatr Clin North Am 1995;42:1433-57.
9. Lewczyk E, Drulis-Kawa Z, Doroszkiewicz W, Jankowski S. Etiological factors of urinary tract infections in children. Pol Merkur Lekarski 2001;11:422-4.
10. Spahiu L, Hasbahta V. Most frequent causes of urinary tract infections in children. Med Arh 2010;64:88-90.
11. Tawajj M. Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors. Perspectives in Public Health 2000;120:220-6.

12. Özsüt H, Çalangu S. İdrar Yolu Enfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Kitabevi;1996. s.921-6.
13. Berk B, Ozgu A, Semih T, Tarkan S. Circumcision: Pros and cons. Indian J Urol 2010;26:12-15.
14. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2008;27:302-8.
15. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Pediatr (Phila) 2003;42:43-9.
16. Kasirga E, Akil I, Yilmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evaluation of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation. Turk J Pediatr 2006;48:340-3.
17. White CT, Matsell DG. Children's UTIs in the new millennium. Diagnosis, investigation, and treatment of childhood urinary tract infections in the year 2001. Can Fam Physician 2001;47:1603-8.
18. Yıldız A. Tam idrar tahlilinin infeksiyon hastalıklarının tanı ve izlemine katkısı. Ankem Derg 2005;19:85-6.
19. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. Am Fam Physician 2011;83:409-15.
20. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw K N. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. Clinical Microbiology Reviews 2005;18:417-22.
21. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? Arch Dis Child 2004;89:466-8.
22. Huang FY, Huang YC, Tsai TC, Lee HC, Shih SL. Is IVP necessary in children with urinary tract infection? Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 1992;33:257-63.

23. Ataei N, Madani A, Habibi R, Horasan M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1439-44.
24. Browne RF, Zwirowich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol* 2004;3:168-83.
25. Kawashima A, LeRoy AJ. Radiologic evaluation of patients with renal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:433-56.
26. Kovanlikaya A, Okay N, Cakmakci H, Ozdoğan O, Degirmenci B, Kavukcu S. Comparison of MRI and renal cortical scintigraphy findings in childhood acute pyelonephritis: preliminary experience. *Eur J Radiol* 2004;49:76-80.
27. Schlager TA .Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatr Drugs* 2001;3:219-27.
28. Müller Suur R, Prigent A. Radiopharmaceuticals: Their intrarenal handling and localization. In: Ell PJ, Gambhir SS, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. Philadelphia: Chuchill-Livingstone; 2005. p.1501-15.
29. Treves ST , Harmon WE, Packard AB, Kuruc A. Kidneys. In: Treves ST, ed. *Pediatric Nuclear Medicine/PET*. 3th ed. New-York: Springer Verlag; 2007. p.239-86.
30. Oei HY, Oei YC. Dynamic and static renal imaging. In: Ell PJ, Gambhir SS, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. Philadelphia: Chuchill-Livingstone; 2005. p.1517-35.
31. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, Sixt R, van Velzen J. Guidelines for ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in children. *Eur Nucl Med* 2001;28:37- 41.
32. Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, Dirik A, Erbaş B ve ark. Çocuklarda Kortikal Sintigrafi Kılavuzu. *TJNM* 2001;10:167-70.

33. Sayıt E, Yılmaz I, Yorulmaz I, Kut Ö, Yürekli Y, Türkmen M, Kavukçu S Durak H. Tc-99m DMSA Scintigraphy in recurrent urinary tract infection in children. *T Klin J Med Res* 2000;18:17-21.
34. Greenfield SP, Wan J. The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000;10:607-10.
35. Hassan JM, Pope JC, Brock JW , Adams MC. Vesicoureteral reflux in patients with posterior urethral valves. *Urol* 2003;170:1677-80.
36. Hatch DA, Ouwenga MK. Pediatric Urology. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay GL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM, eds. Philadelphia: Mosby-Elseiver; 2006. p.1089-107.
37. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, Zurakowski D, Share JC, Bar-Sever Z, Mitchell KD, Bauer SB. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997;157:2287-90.
38. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1750-4.
39. Arena F, Romeo C, Cruccetti A, Centonze A, Basile M, Arena S, Romeo G. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir* 2001;23:31-4.
40. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE . International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
41. Roberts JA: Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol* 1983;129:1102.
42. Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol Suppl* 1975 ;13:1-26.

43. Mendoza JM, Roberts JA. Effects of steril high pressure vesicoureteral reflux on the monkey . J Urol 1983;130:602-6.
44. 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;299:703-6.
45. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge İ, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol 1995;9:549-52.
46. Fettich J, Colarinha P, Fischer S, Frökier J, Gordon I, Hahn K, Kabasakal L, Mann M, Mitjavila M, Olivier P, Piepsz A, Porn U, Roca I, Sixt R, van Velzen J. Guidelines for direct radionuclide cystography in children. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:39-44.
47. Kiratli P, Gökçora N, Alan ÖN, Dirik A, Erbas B, Ergün E, Güngör F, Kabasakal LÖ, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C Ö. Guideline for Radionuclide Cystography In Children. Turk J Nucl Med 2001;10:161-5.
48. Araújo CB, Barroso U Jr, Barroso VA, Vinhaes AJ, Jacobino M, Calado A, Filho MZ. Comparative study between intravenous urography and renal scintigraphy with DMSA for the diagnosis of renal scars in children with vesicoureteral reflux. Int Braz J Urol 2003;29:535-9.
49. Zimbaro G, Ascenti G, Visalli C, Bottari A, Zimbaro F, Martino N, Mazziotti S. Contrast-enhanced ultrasonography (voiding urosonography) of vesicoureteral reflux. Radiol Med 2007;112:1211-24.
50. Summer TE, Auringer ST. Pediatric Uroradiology. In: Resnick MI, Older RA, eds. Diagnosis of Genitourinary Disease. 2nd ed. New-York: Thieme; 1997. p.231-56.
51. Verboven M, Ingels M, Delree M, Piepsz A. 99mTc-DMSA scintigraphy in acute urinary tract infection in children. Pediatr Radiol. 1990;20:540-2.

52. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol* 1992;148:1746-9.
53. Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995;9:221-6.
54. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103:54.
55. Ajdinović B, Jauković L, Krstić Z, Dopuda M. Impact of micturating cystourethrography and DMSA renal scintigraphy on the investigation scheme in children with urinary tract infection. *Ann Nucl Med* 2008;22:661-5.
56. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1281-4.
57. Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998;12:249-56.
58. Taskinen S, Rönholm K. Post-pyelonephritic renal scars are not associated with vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2005;173:1345-8.
59. Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 2004;93:591-5.
60. Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14:385-8.
61. Sorkhi H, Mirbolooki MR, Hashemi M, Esmaelzadeh S. Renal Scarring and Vesico-Ureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infection (UTI). *Kuwait Medical Journal* 2005;37:173-5.
62. Gleeson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 199;66:1282-3.

63. McLaren CJ, Simpson ET. Vesico-ureteric reflux in the young infant with follow-up direct radionuclide cystograms: the medical and surgical outcome at 5 years old. *BJU Int* 2002;90:721-4.
64. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Thongmak S, Lim A. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13:38-42.
65. Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC, Irving HC, Arthur RJ, Smith SE. Use of ^{99m}technetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1229-31.
66. Macedo CS, Riyuzo MC, Bastos HD. Renal scars in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:355-62
67. Jantunen ME, Siitonen A, Koskimies O, Wikström S, Kärkkäinen U, Salo E, Saxén H. Predominance of class II papG allele of *Escherichia coli* in pyelonephritis in infants with normal urinary tract anatomy. *J Infect Dis* 2000;181:1822-4.
68. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1043-53.
69. Polito C, Moggio G, La Manna A, Cioce F, Cappabianca S, Di Toro R. Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14:39-41.
70. Hannerz L, Wikstad I, Johansson L, Broberger O, Aperia A. Distribution of renal scars and intrarenal reflux in children with a past history of urinary tract infection. *Acta Radiol* 1987;28:443-6.
71. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nusslé D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994;124:17-20.

72. Haznedarođlu A, Buyan N, Hasanođlu E, Atasever T, Okudan B, Gökçora N. Çocukluk çağında ilk semptomatik idrar yolu enfeksiyonunun tanısı ve izleminde planar ve SPECT TC-99m DMSA sintigrafisinin önemi. T Klin Pediatri 1997;6:18-23.
73. Brenner M, Bonta D, Eslamy H, Ziessman HA. Comparison of 99mTc-DMSA dual-head SPECT versus high-resolution parallel-hole planar imaging for the detection of renal cortical defects. AJR Am J Roentgenol 2009;193:333-7.
74. Ziessman HA, Majd M. Importance of methodology on (99m)technetium dimercapto-succinic acid scintigraphic image quality: imaging pilot study for RIVUR (Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux) multicenter investigation. J Urol 2009;182:272-9.
75. Bagni B, Orsolon P, Fattori A, Guerra UP. Renal SPECT with Tc-99m DMSA in children with upper urinary tract infections using a triple-headed gamma camera. Clin Nucl Med 1997;22:838-43.