

Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral Reflüde Antibiyotik Profilaksisi

Primer vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere retrograd akımı olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı hasta popülasyonunda VUR insidansı <1% iken, ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda bu insidans çok daha yüksektir. Bu durum, VUR'un rekürren idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE), pyelonefritlere ve buna bağlı olarak renal skar oluşumuna neden olduğunu düşündürmüştür.

VUR tedavisinde temel amaç pyelonefrit riskini azaltarak renal fonksiyonu mümkün olduğunca korumaktır. Reflünün spontan düzelmeye doğal bir yatkınlığı vardır. Büyümeyle birlikte submukozal üreterin boyu uzar, üreterovezikal bileşke yeniden şekillenip antireflü mekanizma sağlamlaşır ve mesane dinamikleri düzelir. VUR tedavisinde günümüzdeki tedavi seçenekleri; cerrahi tedaviler ya da antibiyotik profilaksi verilmesidir. Konservatif yaklaşım gözlem (yalnızca İYE geçirdiğinde İYE tedavisi), intermitten ya da devamlı antibiyotik profilaksisini (DAP) ve alt üriner sistem disfonksiyonu olanlarda mesane rehabilitasyonunu içerir. Konstipasyon diyeti, hidrasyon, zamanlı defekasyon ve düzenli işeme ile İYE sıklığı azalır; reflünün düzelmesine yardımcı olur. VUR'de antibiyotik profilaksi verilmesinin amacı; idrarı steril tutarak pyelonefrit riskini azaltmak ve pyelonefrite sekonder yeni renal skar oluşumunun önüne geçmektir. Literatürde antibiyotik profilaksisinin koruyucu etkisi üzerine farklı hasta popülasyonlarında yapılmış ve birbirinden farklı sonuçlar bulunmuş randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, antibiyotik profilaksisi verilmesinin VUR'da rekürren İYE gelişimi ve yeni renal skar oluşumu üzerine koruyucu etkisi üzerine son 10 yıl içerisinde yapılmış randomize kontrollü çalışmalar sistematik bir şekilde derlenmiştir.

YAKIN ZAMANDA DEVAMLIL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR:

DAP ana problemler; etkinliğinin gösteren kanıtların olmadığına dair kaygılar, hastanın ilaç kullanımına uyumunun kısıtlı olduğuna dair yapılan bazı çalışmalar, ve bu tedavinin antibiyotik dirençli organizmaların ortaya çıkmasına neden olabileceğine dair kaygılar öne çıkmaktadır.

Son 10 yıl içerisinde VUR'da antibiyotik tedavisinin etkinliğini sorgulayan ve farklı sonuçlar bulan çeşitli çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. Tablo 1 bu çalışmaları özetlemekte ve bu çalışmalarda alınan hasta popülasyonunun özellikleri ve her kriterde buldukları sonuçlardaki farklılıklar vurgulanmaktadır.

VUR'da antibiyotik profilaksisini başarıyla bulan çalışmalara bakıldığında görece daha düşük riskli; düşük dereceli reflüsü olan, daha önce sadece 1 kez idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş, ve eğer araştırılmışsa düşük renal hasarı olan hastaların çalışmaya dahil edildiği görülmektedir. İYE tanısı konulmasında kullanılan "poşet" spesmenler kullanılması ve erkek çocukların sünnetsiz olması ya da sünnet durumunun bilinmiyor olması, artan yüksek İYE oranlarına katkıda bulunmuş olabilir.

Roussey-Kesler ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada, antibiyotik profilaksisini başarısız bulan çalışmaların sonuçlarını da sorgulamak amacıyla düşük dereceli reflüsü olan (Grade I-III) 1 ay-3 yaş arası ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonu sonrası voiding sistoüretrografi (VCUG) ile tanı konan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada antibiyotik profilaksisi sadece grade III VUR olan erkek hastalarda enfeksiyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmayı sağladığı gösterilmiştir (4). Bunun yanında İsveç reflü çalışmasında, yüksek reflülü (Grade III-V) olan, rekürren İYE ve renal skar gelişim riski açısından kız ve

erkek cinsiyetler arasındaki farka dikkat çekilmiştir. Bir-2 yaş arası II- IV derece reflülü 203 çocuğun katıldığı bu çalışmada DAP, endoskopik enjeksiyon ve yalnızca gözlemin etkinliği karşılaştırılmıştır. DAP grubundaki 43 kız hastanın 8'inde (% 19), enjeksiyon yapılan 43 kız hastanın 10'unda (% 23) ve gözlem grubundaki 42 kız hastanın 24'ünde (% 57) ateşli İYE gözlenmiştir. DAP grubundaki kızlarda hiç yeni skar oluşumu görülmezken, endoskopi grubundaki 5 hastada ve gözlem grubundaki 8 hastada yeni skar tespit edilmiştir. Erkeklerde ise İYE tekrarı veya renal hasar açısından bir farklılık bulunmamıştır (5). Daha önce en az 1 kez ateşli İYE geçiren 576 hastanın alındığı (Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts) PRIVENT çalışmasında en az bir kez İYE geçiren 576 çocuk 12 ay boyunca günlük trimetoprim-sulfametoksazol veya plasebo almak üzere iki gruba ayrılmış ve hastaların %42'inde VUR izlenmiştir. Plasebo grubunda hastaların %19'unda ve trimetoprim-sulfametoksazol grubunda ise hastaların %13'ünde İYE geliştiği gözlenmiştir. Fakat antibiyotiklerin ateşli İYE gelişmesini önleyen bu etkisinin yaş, cinsiyet, reflü durumu ve reflü derecesi gibi değişkenler den etkilenmediği ve yeni renal skar oluşumunda 2 grup arası bir fark olmadığı görülmüştür (6). Başka bir kontrollü randomize çalışmada ilk ateşli İYE sonrası profilaksi uygulanmayan ve 12 ay boyunca profilaksi uygulanan iki grup karşılaştırılmış ve profilaksi almayan 46 hastanın 9'unda ve profilaksi alan 82 hastanın 10'unda tekrar eden İYE izlenmiştir (7).

NIH (National Institute of Health) tarafınca yapılan çok merkezli, prospektif, randomize bir kontrollü bir çalış- ma olan RIVUR çalışması (Randomized Intervention for Children with Vesico-Ureteral Reflux) ile grade I-IV reflüsü olan hastalarda 2 ay- 6 yaş aralığındaki 607 hastada antibiyotik profilaksisinin etkinliğini araştırılmıştır. 2 yıl takip süresi olan bu çalışmada ateşli idrar yolu enfeksiyonu birincil sonuç olarak değerlendirilirken, antibiyotik tedavisini bırakma ve renal skar oluşumu ise ikincil sonuçlar olarak değerlendirilmiştir. Profilaksi grubunda 302 hasta düşük doz trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) alırken, 305 hasta plasebo ilaç kullanılmıştır. 2 yıl sonunda profilaksi grubunda rekürren ateşli enfeksiyon yüzde 50 daha az bulunurken, renal skar oluşumu oranları arası herhangi bir fark görülmemiştir. Antibiyotik profilaksisinin yararı özellikle mesane disfonksiyonu olanlarda daha belirgin olduğu görülmüş ve %63 oranında antibiyotik direnci ile karşılaşmıştır. Bu çalışma değerlendirilmesinin grade IV VUR olan hasta sayısının az oldu- ğu, daha çok düşük grade reflüsü olan hastaların alındığı, ve de hastaların çoğunluğunun kız olduğu (558/607) göz önünde tutulması gerekir (8).

RIVUR ve diğer çalışmaların sonucunda İYE riski yüksek olduğu için kız çocuklarında, spontan rezolüsyon oranı düşük olan yüksek dereceli ve büyük çocuklardaki reflülerde renal hasar ilerleyebileceği için renal skarı olan VUR'lu çocuklarda DAP tercih edilebilir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar da göstermektedir ki; hasta özellikleri, reflü derecesi ve eşlik eden alt üriner sistem disfonksiyonu gibi durumlar, profilaksi tedavisi ile enfeksiyon rekürrensi arasındaki sonuçların çok farklı çıkmasına neden olmaktadır. Bu da hekimin tedavi planlamasında hastanın bireysel özelliklerini ve kendi deneyimlerini olası sonuçları aile ile tartışarak vermesinin önemini daha da arttırmaktadır.

Kılavuzlar

Literatürdeki verilerin genelde retrospektif ve düşük kanıt düzeyine sahip veriler olması ve birbiri ile çelişen sonuç- lar ortaya koyması nedeni ile kesin hükümler ortaya koyan kılavuzlar ortaya koymak vezikoüreteral reflü açı- sından zordur. Ancak hekimlere pratik bir yaklaşım geliştirmeleri açısından Amerikan (AUA) üroloji kılavuzları ve Avrupa üroloji kılavuzlarının (EAU) vezikoüreteral reflüde antibiyotik profilaksisi üzerine önerilerinden kısa bahsetmek yararlı olacaktır;

EAU: EAU kılavuzları antibiyotik profilaksisinin düşük reflü evreli hastalarda etkinliğinin olmadığı ya da çok kısıtlı etkinliği olduğunu söylemekle birlikte, grade III-IV

reflüde profilaksinin rekürren enfeksiyonu engellediğini çalışmaların gösterdiği söyler ancak ileri renal hasar oluşumunu engellediği kanıtlanmadığını belirtir. Antibiyotik profilaksisi gerekmeyen hastaları seçmek risklidir. Karar vermede genç yaş, alt üriner sistem disfonksiyonu varlığı, kız cinsiyet ve sünnet durumu gibi İYE için risk faktörleri varlığı etkili olabilir. Tuvalet eğitimi tamamlanıp alt üriner sistem disfonksiyonu olmadığı gösterilinceye kadar tüm reflülü çocuklara antibiyotik profilaksisi verilmesini hekimler açısından pratik bir yaklaşım olarak önerir. Ayrıca alt üriner sistem disfonksiyonu olan tüm çocuklara mutlaka verilmesini önerir (9).

SONUÇ Literatürde yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalar farklı hasta popülasyonları alınarak yapılması nedeniyle antibiyotik profilaksisinde kesin hükümler vermeye yetecek kanıt ortaya koyamamaktadır. Kılavuzlarda da belirttiği üzere; özellikle alt üriner sistem disfonksiyonu olan ve yüksek dereceli reflüsü olan hastalarda antibiyotik profilaksisinin rekürren idrar yolu enfeksiyonu riski azaldığı çalış- malarda görülmesine rağmen düşük dereceli reflüsü olan hastalarda rekürren İYE üzerine ortaya konan çalış- malar tartışmalıdır. Antibiyotik profilaksisinin etkinliği üzerine daha yüksek kanıt düzeyli bilgiler ortaya konabilmesi için daha geniş ve homojen hasta popülasyonlarının alındığı ek prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lopez PJ, Celis S, Reed F, et al. Vesicoureteral reflux: current management in children. *Curr Urol Rep.* 2014;15: 447. 2. Hollowell JG, Greenfield SP . Screening siblings for vesicoureteral reflux . *J Urol* 2002; 168: 2138 – 41. 3. Baquerizo BV, Peters CA. Antibiotic prophylaxis and reflux: critical review and assessment. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 104. 4. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol.* 2008; 179: 674-9. 5. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, et al. The Swedish reflux trial in children: I. Study design and study population characteristics. *J Urol.* 2010; 184: 274-9. 6. 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. 7. Montini G, Rigon L , Zucchetta P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008 ; 122 : 1064 – 71. 8. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014 19; 370: 2367-76. 9. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 2012; 62: 534-42. 10. Peters CA, Skoog SJ , Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children . *J Urol* 2010; 184: 1134 – 44. 11. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006; 117: 626-32. 12. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121:1489-94. 13. Hari P, Hari S, Sinha A, et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 479-86.