

# Vezikoüreteral reflü çocuklarda sistoskopik subüreteral injeksiyon

Abdurrahman ÖNEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

## Öz

Vezikoüreteral reflü (VUR) ülkemizde çocuklardaki son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir. Ateşli İYE hemen tedavi edilip skar oluşumu önlenmelidir. Yakın dönemdeki teknolojik ilerlemeler çocuklardaki VUR'un tedavi protokolünde dramatik değişikliklere neden olmuş ve daha az invazif endoskopik yaklaşımları popüler hale getirmiştir. Bu nedenle, sistoskopik subüreteral injeksiyon hem medikal tedavinin hem de ureteroneostostominin yerini almaya başlamıştır. Bu sayede çocukların çoğunda VUR günübirlik olarak kolayca ve başarı ile giderilebilmektedir. Böylece, uzun yıllar boyunca koruyucu antibiyotik verilme gereksinimi ve invazif tetkiklerle sık takip ihtiyacı büyük oranda azalmıştır.

Sistoskopik injeksiyon amacıyla kullanılan pek çok farklı madde vardır. Mevcut tüm materyallerin kısa dönem başarı oranları yüksektir. Uygun seçilmiş olgularda, bebeklerdeki yüksek evreli VUR'lar dahil, sistoskopik subüreteral injeksiyon tedavisi belirgin yararlı olmaktadır. Uzun süreli stabilite gösteren, enjeksiyon yerinde kalıp zaman içinde kaybolmayan materyaller yeğlenmelidir. Başlıca dezavantajı, başarı oranının ureteroneostostomiden daha düşük olması ve farklı yaklaşımlara göre İSUG ile VUR'un geçtiğinin onaylanmasının gerekebilmesidir. Subüreteral injeksiyon materyalinin fazla tutulmasına bağlı olarak nadir de olsa obstrüksiyonlar gelişebilir. İnjeksiyon sonrası karşıda kontralateral reflü gözlemlenebilir. Ayrıca, halen uzun dönem etkileri konusunda yeterli kanıtı dayalı veri bulunmamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, vezikoüreteral reflü, VUR, tedavi, sistoskopik subüreteral injeksiyon, minimal invazif girişim

## Abstract

### Cystoscopic subureteral injection in children with vesicoureteral reflux

Vesicoureteral reflux is one of the major cause of end-stage renal disease in children in our country. Febrile UTI with should be treated immediately to prevent renal damage. Due to recent developments in endoscopic techniques, there has been a remarkable change in the treatment protocols of VUR in children, and minimally invasive interventions have gained popularity. Therefore, cystoscopic subureteral injection has become to replace medical treatment as well as ureteroneocystostomy. So in most of the children, VUR now can be easily, and successfully treated on an outpatient basis, and thus avoiding need for proscripting prophylactic antibiotics for years and serial invasive follow-up exams.

Many different materials have been used for cystoscopic injections. All have increased short-term success rates. Cystoscopic subureteral injections have marked benefits in selected cases including young babies with high grade VURs. Long-lasting stable materials that do not disappear with time should be selected. Its main disadvantages include lower success rates when compared with ureteroneocystostomy, and the requirement of confirmation of resolution of VUR based on postoperative VCUG. Though rarely obstructions may develop due to prolonged retention of subureteral injection material. Contralateral reflux may be observed after injection. In addition, sufficient evidence-based data related to its long-term effects are not still available.

**Keywords:** Children, vesicoureteric reflux, VUR, treatment, cystoscopic subureteral injection, minimal invasive procedure

## Giriş

Normalde üreterin mesaneye girip birleştiği bölgede mesaneye inen idrarın yine geri kaçmasını önleyen fizyolojik bir kapak mekanizması vardır. Bu mekanizmada rol oynayan faktörler; üreterin mesaneye giriş açısı, mesaneye giriş yeri, mesane duvarı içindeki uzunluğu, ağzının morfolojisi ve arkasındaki detrusor kas desteğinin yeterli olup olmamasıdır<sup>(1)</sup>. Çeşitli

nedenlerle bozulan antireflü mekanizmaları sonucu gelişen vezikoüreteral reflü (VUR)'nün takip ve tedavisi için tanımlanmış pek çok kılavuz ve algoritmalar mevcuttur. Sistoskopik subüreteral injeksiyon tedavisi güvenliği çok iyi ortaya konmuş, basit ve günübirlik bir tedavi yaklaşımıdır<sup>(2)</sup>. Deneyimli ellerde tek injeksiyonla %80, iki injeksiyonla %90 civarında başarılı bir yaklaşımdır. Ancak, reflü derecesi arttıkça başarı oranı azalmaktadır.

**Yazarların ORCID IDs bilgileri:** A.Ö. 0000-0003-1671-4094

**Alındığı tarih:** 06.03.2018

**Kabul tarihi:** 28.03.2018

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. Abdurrahman Önen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 21280 - Diyarbakır - Türkiye

**e-mail:** aonenmd@gmail.com

VUR'da cerrahi tedavi tipini ve başarısını etkileyen en önemli faktörler hastanın yaşı, VUR nedeni ve derecesi, renal skar durumu, iki taraflı olması, mesane anatomisi, mesane içi üreteral tünel uzunluğu, ek mesane patolojisi (paraüreteral divertikül, çift sistem, üreterosel, yüksek basınçlı mesane, mesane-bağırsak-sfinkter disfonksiyonu)'dir. Uygun seçilmiş komplike mesanelerde bile belirgin başarı oranına sahiptir.

Günümüzde VUR'un cerrahi tedavisinde iki temel yaklaşım mevcuttur; biri sistoskopik subüreteral madde injeksiyonu (varolan tünelin açısını ve kısmen uzunluğunu düzeltmek), diğeri ise açık veya kapalı (laparoskopik, pnömomezoskopik, robotik) cerrahi ile üreteroneosistostomi yani mesane içinde yeterli uzunlukta bir yeni submukozal tünel oluşturmaktır. Tüm yöntemlerde temel hedef, üreterin arkadan detrusor desteği alması ve submukozal tünel uzunluğunun artırılmasıdır. Bu derlemenin konusu sistoskopik subüreteral injeksiyon olduğu için yalnızca bu yöntem değerlendirilecektir.

### Avantajları

Sistoskopik subüreteral injeksiyon yönteminin uzun yıllar önce geliştirilmesi ile VUR'un cerrahi tedavisi çok popüler hale gelmiştir <sup>(1)</sup> ve sistoskopik injeksiyon tedavisi, halen VUR tedavisinde ilk seçenek olan medikal tedavinin sorgulanmasına yol açmıştır <sup>(3)</sup>. Toplam 5527 hasta (8101 üreter)'nin meta-analiz sonucu sistoskopik subüreteral injeksiyon tedavi başarı oranının %85, pyelonefrit oranının %1'den düşük ve renal skar oranının çok düşük olduğunu göstermiştir <sup>(4)</sup>. Diğer cerrahi yöntemlerle karşılaştırıldığında, çok daha az invazif olan bu yaklaşım sayesinde, uzun yıllar boyunca invazif tetkiklerle konservatif takip edilen VUR'lu çocuklar basit, riski az bir şekilde ve hızlı bir işlemlerle tedavi edilebilmektedir <sup>(1-3,5,6)</sup>. Bu yöntemin en önemli avantajı, kısa süreli bir anestezi ile işlemin kolayca uygulanıp ameliyattan birkaç saat sonra çocuğun hastaneden çıkabilmesidir <sup>(7-9)</sup>. Girişim sonrasında ciddi komplikasyon riski çok düşüktür.

Sistoskopik subüreteral injeksiyon ile ilgili geniş meta-analizde tek injeksiyonla materyal türlerine göre başarı oranı teflonda %67, kollajende %57, defluxta® %69, makroplastikte %77 olarak belirlenmiştir <sup>(4,10)</sup>. Aynı meta-analizde karşılaştırılan farklı geniş serilerde Dextranomer Hyaluronic Asit (Dx/HA) kopolimer

ile VUR'da sistoskopik subüreteral injeksiyon başarı oranı %69-86 arasında saptanmıştır <sup>(4,10)</sup>.

Sistoskopik injeksiyonun önemli avantajlarından biri de özellikle kız çocuklarda büyük yaşlara kadar geçmeyen VUR'da, uzun yıllar süren medikal tedavi ve invazif tetkiklerle takip yerine kısa yoldan tedavinin sağlanabilmesidir. Ayrıca, yineleyen ateşli İYE atakları, skar ve bilateral yüksek dereceli seyreden VUR'lu bebeklerde, üreteroneosistostominin uygun olmadığı ilk 1 yaşta uzun süre riskli konservatif takip yerine erken dönemde subüreteral injeksiyon ile riskler belirgin azalmaktadır <sup>(11)</sup>.

### Dezavantajları

En önemli dezavantajı başarı oranı diğer cerrahi girişimler kadar yüksek değildir. Ayrıca, başarısızlık riski %20'leri aştığı için bu işlem sonrası dönemde işeme sistoüretrografisi (İSUG) kontrolü gereklidir. Son yıllarda bazı injeksiyon materyallerine (özellikle Vantaris) bağlı olarak üreter alt ucunda ciddi obstrüksiyon bildirilmiştir <sup>(11)</sup>. Teflon materyalinin uzak dokulara göçü gibi geç dönem komplikasyonlar veya kollajen kullanımına bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir <sup>(12)</sup>.

Her ne kadar subüreteral injeksiyon sonrası başarısızlık durumunda üreteroneosistostomiye ciddi engel oluşturmaya da başarısız injeksiyon sonrası üreteroneosistostomi gereken çocuklarda üreterin mesaneden serbestleştirilmesini zorlaştırdığını, ameliyat süresini kısmen uzattığını belirtilen yayınlar mevcuttur <sup>(11)</sup>. Ayrıca, üreteroselli veya diğer bazı kompleks üreter anomalilerinin eşlik ettiği reflülerde sistoskopik injeksiyon başarı oranı daha düşüktür <sup>(11)</sup>.

### İnjesiyon materyalleri

Günümüzde VUR'un tedavisinde en sık başvuru olan cerrahi tipi olan sistoskopik subüreteral madde injeksiyonu için kullanılan maddeler teflon, kollajen, silikon, dekstranomer, koaptit ve otolog doku ekstraktları (kıkırdak, kas, yağ, kollajen, kan vb.) şeklindedir. İnjesiyon materyalinden beklenen özellikler; kolay kullanım, iyi doku toleransı, dayanıklılık, enjesiyon yerinde kalıp göç etmeme ve başarının yüksek olmasıdır.

**Teflon (Politetrafloretilen-PTFE) (Polytef®):** Teflon, 20. yüzyılın ortalarına doğru ilk kullanıldıktan sonra kanserojen olduğu ileri sürülerek uzun süre terk edilmiştir. Ancak, hiçbir çalışmada teflonun kanserojen etkisine rastlanmamıştır. Vasküler greft, kalp kapakçığı ve doku yamaları gibi pek çok alanda kullanılan bir biyomateryaldir. Başarı oranı yüksektir <sup>(13)</sup>. 1980'lerin başlarında, O'Donnel ve Puri antireflü cerrahisine alternatif olarak sistoskopik subüreteral teflon injeksiyonu yöntemini tanımlamışlardır <sup>(1)</sup>. Teflon, enjekte edildiği yerde ince bir fibröz kapsülle çevrelediği için verildiği yerdeki şeklini ve pozisyonunu korumaktadır. Teflonun retiküloendotelial sistem tarafından fagosite edilerek uzak organlara migrasyon olabileceği iddia edilmiştir. Malizia ve ark. <sup>(14)</sup> köpek ve maymunlarda granülom formasyonu, akciğer, beyin ve lenf nodlarına migrasyon bildirmişlerdir. Bu nedenle, ilk popülaritesi kaybolmuştur.

**Kollajen (Gluteraldehit çapraz bağlı sıgır kollajeni) (Zyplast®, Contigen®, Zyderm®, GAX 35®, GAX 65®):** Kalp kapakçığı ve hemostatik ajan üreticileri gibi medikal alanda yoğun kullanılmaktadır. İçindeki kollajenin denatürasyonunun önlenmesi için madde- nin 2-8 derece arasında saklanması gerekir. Allerjik reaksiyon riski nedeniyle subüreterik injeksiyon öncesinde deri testi yapılması önerilmektedir. Kollajenin özellikleri nedeniyle uygulanan madde miktarı diğerlerinden daha yüksektir (her ureter için 4.8 ml). Uzun dönem takiplerde enjekte edilen kollajenin zamanla yok olduğu ve başarısının zamanla belirgin azaldığı görülünce popülaritesi azalmıştır. Kollajen injeksiyonundan sonra ilk birkaç ayda başarı oranı %90'ın üzerinde iken, 3 yıldan sonra bu başarı dramatik azalmaktadır (%10'un altına) <sup>(15-17)</sup>.

**Silikon (Polidimetilsiloksan+Polivinilpirolidon) (Macroplastique®):** Fiziksel özellikleri teflon ile benzerdir. Yüzde 40 silikon (polidimetilsiloksan) partikülü ve %60 povidon jeli (polivinilpirolidon) karışımından oluşur. Deneysel çalışmalarda, bu maddenin enjeksiyondan 4 ay sonra silikon partiküllerinin akciğer, beyin, böbrekler ve lenf nodüllerine göç ettiği gösterilmiştir <sup>(14)</sup>. Migrasyonda partikülün büyüklüğü önemlidir. 100 µm'dan büyük partiküller makrofajlar tarafından fagosite edilmemekte, buna karşılık 70 µm'dan küçük partiküller makrofajlar tarafından retiküloendotelial sistem içinde uzak organlara taşınabilmektedir. Buna karşılık, teflona nazaran daha az

inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır. Solid, elastomerik silikon partikülleri 80-100 µm'dir. Uzun dönem başarı oranı %77-84 olarak bulunmuştur <sup>(18,19)</sup>.

**Otolog dokular (kondrosit, kas, yağ, kollajen, kan):** VUR'lu çocuğun kendi kulak kepçesinden alınan kıkırdak dokusu 6 hafta içinde kültürde büyütülmektedir. Ayrıca, hastanın suprapubik bölgesinden liposakşınla alınan deri altı yağ dokusu, derisinden elde edilen kollajen ve kan da subüreterik enjeksiyon materyali olarak kullanılmıştır. Otolog kıkırdak kültürlerinden elde edilen materyaller ile subüreteral injeksiyon gelecek vaad eder gibi görünmektedir <sup>(11)</sup>. Ancak, birinci yıl sonrası başarı oranı düşük ve rekurrens yüksek bulunmuştur.

**Koaptit (Kalsiyum Hidroksiapatit) (Coaptite®):** 75-125 µm çaplı kalsiyum hidroksilapatit küreleridir. Sentetik kemik olarak da bilinir. Ortopedi ve diş için yoğun kullanılan biyouyumlu bir implant materyalidir. Mevorach ve ark.'nın <sup>(20)</sup> çalışmasında, 2 yıllık kür oranları %66-72 olarak saptanmıştır. Ancak, küçük hasta grubu ve kısa takip süresi nedeniyle tam bir değerlendirme yapılamamaktadır.

**Pirolitik karbon kaplı zirkonyum oksit (Durasphere®):** VUR'da kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır ve bu konudaki çalışmalar daha çok fekal inkontinansa yöneliktir.

**Dekstranomer-Hyaluronik Asit (Deflux®, Dixel®):** Hyaluronik asit solüsyonuyla karıştırılmış 80-250 µm çapında dekstranomer mikrokürelerinden meydana gelmiştir. FDA onayı vardır. Başarı oranı oldukça yüksektir. Hydrodistention Implantation Technique (HIT) tekniği ile bu oran daha da yükselmektedir <sup>(21)</sup>. Sistoskopik subüreteral injeksiyon ile ilgili geniş meta-analiz sonuçlarına göre materyal ayırımı olmadan tek injeksiyon ile VUR'un düzelme oranı evre-1,2'de %79, evre-3'te %72, evre-4'te %63 ve evre-5'te %51 olarak bulunmuştur <sup>(4,10)</sup>. Uygun olgularda ikinci uygulama ile başarı şansı belirgin yükselmektedir <sup>(2)</sup>. Özellikle, double HIT tekniği ile başarının %90'a yaklaştığı bildirilmektedir <sup>(21)</sup>.

**Poliakrilat Polialkol Kopolimer (Vantris®):** Sentetik orijinli non-biyoyıkılabilir bir materyaldir. Biyouyumlu olan bu materyalin molekül ağırlığı çok yüksektir. Ortalama partikül boyutu 320 µm'dır. İmp-

lante edildikten sonra partiküller fibrotik bir kapsülle kaplanır. Böylece, stabil ve uzun dönemde kalıcı özelliktedir. Düşük dozlarla oldukça etkin olan bu materyalin başarı oranı evreye göre değişmekle birlikte oldukça yüksektir <sup>(22,23)</sup>. Ancak, son yıllarda UV bileşkede girişim gerektiren ciddi obstrüksiyonlar bildirilmiştir <sup>(11,24)</sup>.

### İnjesiyon teknik detayları

**Preoperatif hazırlık dönemi:** Ameliyat öncesinde idrarın steril olduğu kanıtlanmalıdır.

**Perop dönem (sistoskopi öncesi) (genel anestezi altında):** İndüksiyon öncesi veya sırasında koruyucu antibiyotik yapılır. Litotomi pozisyonunda, sistoskopi işlemine başlamadan önce, özellikle kızlarda vulva ve vaginanın incelenmesi ektopik bir üreter açılımını değerlendirmek açısından yararlı olabilir.

**Sistoskopi işlemi:** Subüreteral injeksiyon için uygun boyutta sistoskop önemlidir. Sıfır veya 30 derecelik lens kullanılabilir. İSUG normal bile olsa sistoskopi sırasında üretra detaylı incelenmeli, erkek çocuklarda valv, siringosel gibi anatomik patolojiler araştırılmalıdır. Sistoskopik inceleme ile her iki üreter orifisinin şekil ve konumları ile submukozal tünel uzunluğu ve üreter genişliği hakkında bilgi edinilmelidir. Mesane boynu, trigon, mesane duvarı ve mukoza yapısı, trabekül, paraüreteral divertikül, duplikasyon anomalileri (çift sistem üreteri), ektopik üreter açılımı (mesane boynu, kızlarda vagina, vb.) ve küçük üreterosele açısından detaylı incelenmelidir. Böylece, girişim tipi ve başarısı hakkında önemli fikir edinilir.

**Subüreteral injeksiyon (STİNG) işlemi:** Subüreteral injeksiyon işlemi öncesinde mesane fazla şişirilmemeli ve yarı dolulukta olmalıdır. Fazla sıvı vermeden sorunlu orifis bulunmalı, orifise gelince içine doğru serum hızla verirse orifis genişliği arttırılabilir. Kateterin arkasına 1 ml'lik materyal dolu enjektör takılır. Üreter ağzı rahatça görülmeden enjeksiyona başlanmamalıdır. İğnenin tam hedefi bulması çok önemlidir. Mukoza veya üreterin yırtılması enjekte edilen maddenin dışarı kaçmasına neden olur ve işlem başarısızlıkla sonuçlanır. İğne ucu yukarıya bakmalıdır. Enjektördeki madde materyale göre değişen miktarda yavaşça enjekte edilir. Tümsek oluşmaya başlarsa birkaç milimetre daha ileri gidilip materyalin çeşidine

ve üreterin intramural bölgesinde tümseğin yeterli gelişme durumuna göre kalan madde verilebilir. Doğru yerde belirgin bir tümsek görünümü oluşturulmalıdır. Enjeksiyon sonunda, pastanın dışarı kaçmaması için iğne yaklaşık 1 dk. kadar aynı pozisyonda tutulur ve daha sonra yavaşça geri çekilir. Enjeksiyonun ardından üreter tabanında bir tümsek oluşur. Duruma göre geçici olarak mesaneye bir sonda bırakılabilir. Hasta aynı gün taburcu edilebilir.

Orifis yapısı ve lateralize olması ile enjekte edilecek materyalin hacmi ve injeksiyon yöntemi arasında bir ilişki vardır. Bazı tip materyallerin daha zor enjekte edilebildiği, bazılarının enjektörün sıkılmasından hemen sonra değil de bir süre sonra tümsek oluşturduğu (Vantris) unutulmamalıdır.

Tek taraflı reflülerde karşı üreter de sistoskopide iyi değerlendirilmeli ve karşı tarafta olası reflü gelişeceğini düşündüren bulgular araştırılmalıdır. Sistoskopide karşı üreter konumunun lateralize olduğu, orifisin stadium, golf çukuru gibi şüpheli durumlarda, ameliyat sonrası kontralateral VUR gelişme olasılığı nedeniyle karşı tarafa da koruyucu amaçlı subüreterik injeksiyon yapılabilir.

**İnjesiyon iğne tipi:** Metal gövdeli iğne kullanılırsa hafif hareketlerde bile iğne mukoza altından daha derinlere hatta mesane arkasına ilerleyip yaşamsal damarları veya bağırsakları delebilir. Bu nedenle, metal gövdeli iğneleri pek yeğlemeyiz. Bükülebilir iğneler daha çok yeğlenmektedir, 3-5 Fr olarak değişen bu kateter şeklindeki yumuşak sondanın ucunda 8-10 mm uzunluğunda düz bir iğne bulunur.

**İnjesiyon yöntemleri:** Özellikle ciddi reflünün olduğu, tüneli çok kısa ve dilate üreterlerde HIT veya double HIT yöntemleri endoskopik başarı şansını yükseltebilir <sup>(21,25)</sup>.

- **Klasik Teknik (STİNG):** Subüreteral teflon injeksiyonu (STİNG) adı verilen bu yöntemde üreter orifisinin 3-4 mm aşağısından (dışından) saat 6 hizasında orifis içine mukoza altına 5 mm derinliğe ve ileriye doğru iğne ilerletilerek materyal enjekte edilir.
- **Hidrodistsiyonlu İmplantasyon Tekniği (HIT):** Özellikle üreter ağzının golf çukuru şeklinde çok geniş olduğu IV. ve V. derece reflülerde üreter ağzının aşağısı yerine doğrudan orifisin 1-2 mm

içerisinden saat 6 hizasında iğne üreter altına batırılıp 2-3 mm daha ilerletilerek materyal enjekte edilmeye başlanır ve yavaşça geri çekilerek injeksiyon devam ettirilir.

- **Çift Hidrodistanسیونlu İmplantasyon Tekniği (Double HIT):** Günümüzde özellikle ABD’de en sık uygulanan tekniktir <sup>(26)</sup>. İki ayrı injeksiyon yapılır. İlki orifisin 3-4 mm kadar içerisinden saat 6 hizasından enjekte edilir. İkincisi, klasik yöntemdeki gibi, orifis girişinin biraz aşağısından (dışından) yine saat 6 hizasında subüreteral alana enjekte edilir.
- **Periüreteral injeksiyon tekniği (PIT):** Subüreteral bölgeye saat 5 ve 7 hizasında 2 adet paralel injeksiyon şeklinde yapılır. Bu şekilde yüksek dereceli reflülerde bile başarı oranının yükseldiği belirtilmektedir <sup>(27)</sup>.

**Yaş-Zamanlama:** Sistoskopik subüreteral injeksiyon tedavisi için genellikle asemptomatik çocuklarda VUR’un 3-4 yaşına kadar sebat etmiş olması beklenir. Ancak, Puri ve ark. <sup>(8)</sup>, yüksek dereceli infant reflülerinde erken tedavi ile  $\frac{2}{3}$  oranında rezolüsyon sağlanabildiğini göstermişlerdir. Böbreğinde skar oluşan, ailenin medikal tedavi ve takibe uyum göstermediği, yineleyen ateşli İYE’nun olduğu bilateral evre 4-5 VUR’lu bebeklerde erken sistoskopik injeksiyon kabul görmeye başlamıştır <sup>(11)</sup>. Ayrıca, konservatif olarak takip edilen VUR’lu çocuklarda herni, hidrosel, inmemiş testis, tonsillektomi, biyopsi, tüp takılması gibi başka bir nedenle anestezi uygulanacak ise bu esnada ailenin de onayıyla sistoskopik VUR injeksiyonu yapılabilir <sup>(28)</sup>.

**İnjesiyon miktarı:** Teflon için 0.2-0.3 ml injeksiyon genellikle yeterli olmaktadır. Ancak, özellikle hyaluronik asid/dekstronomer bileşimi olan maddelerin injeksiyondan kısa bir süre (birkaç ay) sonra hacim yitirebildikleri gösterildiği için duruma göre değişmek kaydıyla genelde 1 ml civarında madde kullanımı gerekli olabilmektedir <sup>(29)</sup>. Buna karşın “Poliakrilat kopolimer-vantris” için 0.3-0.4 ml’nin yeterli ve etkili olduğu hatta daha fazla miktarda injeksiyon olduğunda ciddi obstrüksiyon nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

#### **Başarısız injeksiyonun en önemli nedenleri**

- Teknik nedenler:
  - o Mesanenin aşırı dolu olması

- o Orifisin aşırı geniş veya çok lateralize olması
- o Üreterosel, çift sistem, paraüreteral divertikül, reimplante edilmiş üreter, trabeküle mesane
- Mesane ile ilgili nedenler:
  - o Mesane içi basıncı arttıran durumlar: Nöropatik mesane, mesane çıkış obstrüksiyonu, disfonksiyonel işeme
  - o Hasta mesane tedavi edilmeden injeksiyon yapılması
  - o Evre 4 ve 5 VUR
- Deneyim ile ilgili nedenler:
  - o Materyalin subüreterik, submukozal bölüme enjekte edilmemesi
  - o Materyalin derine detrusor kası içine veya mesane arkasına enjekte edilmesi
  - o Uygun yere enjekte edilmeyen materyalin mesane duvarı içinde yer değiştirmesi
- Materyal ile ilgili nedenler:
  - o Zamanla materyalin doku içinde azalması, küçülmesi, kaybolması: Teflonda gliserol, dekstranomerde hyaluronik asid, kollajende naturel kollajen kaybı, kondrositte alginat, Ca hidroksiapatitte sıvı jelin azalması. Ayrıca, otolog yağ, kondrosit, kas gibi materyallerde greftin zamanla küçülmesi, ölmesi.
  - o İnflamatuvar yanıt
  - o Materyalin viskozitesi
  - o Zamanla materyalin yer değiştirmesi (migrasyonu)

#### **Özel durumlar**

**Bebeklerde (<1 yaş) girişim gereken VUR:** Medikal takip altındaki VUR’lu çocukların %58’inde yaşamın ilk yılında yineleyen İYE geliştiği bildirilmiştir <sup>(3)</sup>. Konservatif takip edilen evre 4-5 VUR’lu küçük çocuklarda yineleyen İYE’nda renal hasar oranı yüksektir <sup>(30)</sup>. Bunlarda antibiyotiğe dirençli İYE oranı da yüksektir. Puri ve ark. <sup>(8)</sup> evre 3-5 VUR olan 411 infantta tek injeksiyon ile %69 oranında düzelme sağlamıştır; yalnızca Deflux uygulanan grupta bu başarı %79,9’a yükselmiştir. Büyüktünal ve ark. <sup>(11)</sup> 1 yaşından küçük, çoğu bilateral 38 çocukta yineleyen İYE, evre 4-5 VUR, skar gelişimi, ailenin medikal tedaviyi uygulamaması veya tek böbrek nedeniyle erken dönemde ortalama 5.3 aylık iken sistoskopik subüreteral injeksiyon uygulamışlar. Yaklaşık 3 yıllık takip sonunda, tek injeksiyonla çocukların %50’sinde VUR’da tam düzelme, %18.4’ünde ise azalma bildir-

mişlerdir. Aynı çalışmada, başarısız olan 13 (%34,2) olguya uygulanan ikinci injeksiyondan sonra 5 olguda VUR düzelmiş, 2 olguda azalmıştır. Mesanenin gelişimi nedeni ile genellikle erken yaşta (<1 yaş) üreteroneosistostomi riski yüksek kabul edilmektedir. Bu küçük bebeklerde medikal tedavi ile kontrol sağlanamayan yüksek dereceli VUR, yineleyen ateşli İYE ve renal skar gelişmişse sistoskopik subüreteral injeksiyon ile tedavi makul gibi görünmektedir.

**Üreteroneosistostomi sonrası VUR sebat etmesi:** Üreteroneosistostomi sonrasında aynı tarafta VUR nüksü varsa sistoskopik subüreteral injeksiyon ilk yeğlenmelidir. Buna karşın, üreterin yeni konumu nedeniyle, Cohen ameliyatından sonra reflüli orifise subüreteral injeksiyon yapılması daha zordur. Bu tür hastalarda, injeksiyonun orifisin altına değil de üreterin son bölümünün altına yapılması veya bükülebilir sistoskop kullanılarak sorun giderilebilir. Ancak, bunlarda en etkili yol sistoskopik görüntü eşliğinde perkütan olarak mesaneye girişle subüreteral injeksiyon uygulanmasıdır.

**Girişim sonrası karşı tarafta VUR gelişmesi:** Özellikle tek taraflı evre 5 VUR, çift sistem, üreterosele ve paraüreteral divertikül olan çocuklarda ameliyat sonrasında nadir de olsa karşı tarafta yeni reflü gelişebilir (32). Bunlar genellikle düşük derecelidir ve birkaç yıl içinde kendiliğinden geriler. Bu reflüler gerilemez veya semptom verirse subüreteral injeksiyonla tedavi edilebilir. VUR olmayan taraftaki üreter orifisi, yeri ve tünel yapısı sistoskopi sırasında normal görülürse o tarafa girişim önerilmez, ancak karşı üreter VUR gelişmesi açısından şüpheli görülürse koruyucu amaçla eşzamanlı olarak karşı üretere de subüreteral injeksiyon yararlı olabilir.

**Dupleks sistem ve VUR:** Başarı nispeten daha düşük olsa da sistoskopik injeksiyon birçok hastada etkili olmaktadır. Hatta farklı materyallerle yapılan injeksiyon sonuçları ile diğer VUR'ların başarı oranları benzer bulunmuştur (32,33). Yakın geçmişte yapılan bir çalışmada, komplet çift sistemlerdeki orta ve yüksek dereceli reflülerde bile başarı oranı oldukça yüksek bulunmuştur (34). Özellikle double HIT yönteminin başarısı yüksektir.

**Üreterosele ve VUR:** Üreterosele açılmasından (ponksiyon) sonra sebat eden veya ortaya çıkan ipsilateral

ya da kontralateral VUR'da özellikle üreter orifis tabanının sağlam görüldüğü olgularda sistoskopik injeksiyon ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (11). Ancak, belirgin tüneli ve tabanında ciddi detrusor desteği yoksa başarı çok düşük olacaktır.

**Paraüreteral divertikül ve VUR:** Bu olguların  $\frac{2}{3}$ 'ünde paraüreteral divertiküle rağmen, injeksiyon ile VUR'un düzeldiğini veya azaldığını belirten yayınlar vardır (7). Ancak, ciddi anatomik defekt varlığında başarının düşük olacağı çok açıktır.

**Üreter güdüğü ve VUR:** Nefroüretrektomi uygulanan olgularda, distalde kalan üreter güdüğüne reflü sonucu yineleyen İYE olursa riskli bir cerrahi yerine güdük ağzının sistoskopik girişimle kapatılması etkili olabilmektedir (7,35).

**PUV ve VUR:** PUV ablasyonu sonrasında etkin mesane tedavisine rağmen, sebat eden VUR'da, sistoskopik injeksiyon ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (8). Ancak, trabeküle ve yüksek basıncın devam ettiği mesanelerde ciddi yarar beklenmemelidir.

**Nöropatik mesane ve VUR:** Mesane rehabilitasyonu sağlanmış olgularda sebat eden semptomatik VUR'da medikal tedaviye ek olarak injeksiyon tedavisi ile reflülerin çoğu düzelmektedir. Ancak, nöropatik mesanelerdeki en büyük sorun yoğun trabekülasyon ve pek çok küçük divertikül nedeniyle sistoskopi sırasında üreter orifisi bulunamayabilir (13,14).

**İşeme Disfonksiyonu ve VUR:** Löckgren ve Stenberg, işeme disfonksiyonu olan çocukların %77'sinde injeksiyon ile reflünün yanı sıra işeme sorunlarının da belirgin bir şekilde azaldığını gözlemiştir (11). Ancak, Capozza'nın serisinde en fazla nüks işeme disfonksiyonlu hastalarda gözlenmiştir (36). Bu nedenle ciddi işeme disfonksiyonu olan VUR'lu çocuklarda cerrahi girişim öncesinde mesanenin rehabilite edilmesi yüksek başarı için önemlidir (37,38).

**Transplantasyon ve VUR:** Reflü nefropatisi nedeniyle transplantasyon adayı olan hastalarda, nakil öncesinde çoğunlukla nefrektomi yapılmamaktadır. Bu tür durumlarda reflüye bağlı yineleyen İYE geliyorsa nefrektomi yapılmadan yalnızca sistoskopik injeksiyonla da VUR giderilebilir (39).

## Komplikasyonlar

Sistoskopik injeksiyon sonrasında pek komplikasyon gelişmez. Erken dönemde hafif dizüri ve geçici hematurî olabilir. En sık komplikasyon üreter orifisinde obstrüksiyon, yineleyen VUR, İYE ve sepsistir. Partikül çapı küçük olan materyallerin uzak dokulara (beyin, akciğer gibi) migrasyonu halen tartışmalı bir konudur. Uzun dönemde injekte edilen materyale bağlı malignite riski bilinmemektedir.

**Üriner Enfeksiyon ve Sepsis:** VUR'da cerrahinin birinci amacı pyelonefrit ve reflü nefropatisini önlemektir. Üriner enfeksiyon ameliyat öncesinde tedavi edilmeli ve ameliyattan önce idrar kültürü negatif olmalıdır. Yoksa İYE varlığında cerrahi yapılsa mevcut üriner enfeksiyona bağlı olarak sepsis gelişebilir. Aynı tarafta VUR sebat etmesi (nüks-başarısızlık): Primer VUR nedeniyle ameliyat edilen hastalarda postoperatif dönemde sebat eden VUR nadir, ameliyat öncesine göre daha düşük dereceli ve çoğu 1-2 yıl içinde kendiliğinden düzelmektedir. Löckgren'nin deflux serisinde 5 yıllık takipte yapılan İSUG kontrollerine göre 221 çocukta toplam %13 nüks gelişmiştir (40). Elder'in metaanalizinde tüm materyalleri içeren seride %8 nüks saptanmıştır (4). VUR'un sebat etmesinin en önemli nedeni hasta mesane, yetersiz submukozal tünel ve cerrahi deneyimdir.

**Karşı tarafta VUR ortaya çıkması:** Tek taraflı VUR'un düzeltilmesinden sonra karşı tarafta daha önce olmayan bir reflünün ortaya çıkma riski vardır. Bu risk, eskiden reflüye sahipken sonradan düzelmiş olgularda, duplike sistemlerde, yüksek dereceli reflülerde artmaktadır. Bu reflüler genellikle düşük derecelidir ve düzenli işeme ile 1-2 yıl içinde çoğu

kendiliğinden kaybolmaktadır.

**Obstrüksiyon:** Ameliyat sonrası erken dönemde, submukozal tünel veya üreter orifisinde oluşan ödeme bağlı hafif-orta derecede bir obstrüksiyon ve oligüri görülebilir. Erken obstrüksiyonun nedeni şiddetli mesane spazmı veya yeni üreteral mea üzerine bası yapan Foley sonda olabilir. Bu durumda, kabaca 8 saatte geçmesi beklenen oligüri veya anüri uzayabilir. Foley kateterinin çıkarılması ve antikolinergik ile klinik düzelebilir. Ancak, nadir de olsa özellikle bazı materyallere bağlı olarak üreter alt ucunda girişim gerektirecek düzeyde ciddi tıkanıklık gelişebileceği kesinlikle akılda tutulmalı ve postoperatif takip ciddiye alınmalıdır. Elder'in metaanaliz raporunda cerrahi girişim gerektiren obstrüksiyon politetrafloroetilende %0,9, kollagende %0, polidimetilsiloksanda %1,2 ve dekstronomerde ise %0,7 olarak bulunmuştur (4). Bu tür ciddi durumlarda, öncelikle sistoskopik olarak obstrüksiyon gelişen üreter 1-2 ay kateterize (JJ-stent) edilmelidir. JJ-stent çıkarılmasından sonra sorun devam eder ve yine ciddi tıkanıklık gelişirse üreteroneostomi gerekebilir.

**Diğerleri:** Ayrıca, teflona bağlı migrasyon ve tümör riski, makroplastike bağlı migrasyon ve bağ doku hastalığı, kollajene bağlı allerjik reaksiyon ve bağ doku hastalığı riski bildirilmektedir.

## Postoperatif takip

Sistoskopik injeksiyon sonrasında olası komplikasyonlar açısından düzenli takip önemlidir. Postoperatif erken dönemde semptomu olmayan çocuklarda bir ay sonra USG ile üriner sistem değerlendirilmelidir. Hafif bir hidronefroz veya hafif hidroüreteronefroz

Tablo 1. Sistoskopik subüretal injeksiyon tedavisi sonrası takip yaklaşımımız.

Postop	USG	Profilaksi	İSUG/VUR Sintigrafisi	Renal Sintigrafisi	Yorum
1 ay	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Üriner sistemde hafif dilatasyon olabilir. Ciddi patoloji olmadığının görüldüğü bu zamana kadar profilaksi verilebilir.
3 ay	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	İYE ve/veya üriner sistemde ciddi dilatasyon olmadığı sürece invazif tetkiklere ve antibiyotiğe gerek yoktur.
6 ay	Evet	Hayır	Hayır ?	Hayır	İYE ve/veya üriner sistemde ciddi dilatasyon olmadığı sürece invazif tetkiklere ve antibiyotiğe gerek yoktur.
12 ay	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	İYE ve/veya üriner sistemde ciddi dilatasyon olmadığı sürece invazif tetkiklere ve antibiyotiğe gerek yoktur.
18 ay	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	İYE ve/veya üriner sistemde ciddi dilatasyon olmadığı sürece invazif tetkiklere ve antibiyotiğe gerek yoktur.
24 ay	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	İYE ve/veya üriner sistemde ciddi dilatasyon olmadığı sürece invazif tetkiklere ve antibiyotiğe gerek yoktur.

görülebilir. Ciddi bir obstrüksiyon veya patolojinin olmadığı görüldüğü bu zamana kadar koruyucu antibiyotik verilebilir. Çocuğun yeterli sıvı alımı, yaşı uygunsa düzenli mesane boşaltımı ve kabızlığın önlenmesi önemlidir.

Postoperatif takip yaklaşımımız Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların enjeksiyon sonrası takipleri periyodik USG ile yapılmalıdır. Üriner enfeksiyon veya USG’de üriner sistemde ciddi dilatasyon gelişmediği ve normal böbrek büyüme gelişmesi devam ettiği sürece postoperatif dönemde İSUG, VUR sintigrafisi veya renal sintigrafisi gibi invazif tetkiklere gerek olmadığını düşünüyoruz. VUR şüphesi varsa nükleer İSUG (VUR sintigrafisi) daha uygun olabilir.

Sonuç olarak, subüreteral enjeksiyon dışında düzenli mesane ve bağırsak boşalması sağlanmalıdır. Mesane dolumunda hacim yetersizliği, duvarında kalınlaşma, trabekülasyon varsa antikolinergik ile esnekliği artan yeterli kapasitede mesane sağlanmalıdır. Mesane boşalmasında sorun varsa sık işeme, tiroterapi, gerekirse TAK yapılarak mesane tam boşalımı sağlanmalıdır.

**Çıkar çatışması:** Bu makalenin yazarı herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirir.

## Kaynaklar

- Puri P, O’Donnell B. Corection of experimentally produced vesicoureteric reflux in piglets by the intravesical injection of Teflon. Br Med J. 1984;289:5-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6436.5>
- Radmayr C. Vesicoureteric reflux, in Wilcox DT, Godbole PP, Koyle MA (eds): Pediatric Urology: Surgical Complications and Management, Wiley-Blackwell, USA, 2008, pp:111-116. <https://doi.org/10.1002/9781444304183.ch15>
- Hensle TW, Hyun G, Grogg AL, et al. Examining pediatric vesicoureteral reflux: a real-world evaluation of treatment patterns and outcomes. Curr Med Res Opin. 2007;4:7-13. <https://doi.org/10.1185/030079907X226221>
- Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, et al: Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta analysis. I.Reflux resolution and urinary tract infection. J Urol. 2006;175:716-22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00210-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00210-7)
- Yeung CK, Sihoe JD, Borzi PA. Endoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation under carbondioxide bladder insufflation:a noval technique. J Endourol. 2005;19:295-9. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.295>
- Peters CA, Woo R. Intravesical robotically assisted bilateral ureteral reimplantation. J Endourol. 2005;19:618-21. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.618>
- Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Hensle TW, et al. Endoscopic treatment with hyaluronic acid/dexstronomer for complex cases of VUR. J Urol. 2004;172:1614-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000139013.00908.1c>
- Puri P, Menezes M. Endoscopic treatment of VUR. In Gearhart J, Rink R, Mariquand P: Pediatric Urology, Second Edition, Saunders, 2010, pp:322-9.
- Watters ST, Sung J, Skoog SJ. Endoscopic treatment of VUR: How important is technique? J Pediatr Urol. 2013, pp:146-9.
- Elder JS, Peters CA, Arant BS, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol. 1997;157:1846. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64882-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64882-1)
- Büyükünal SNC. Veziköüretal reflülerde cerrahi yaklaşım. Çocuk Cerrahisi Dergisi. 2016;30(Ek2):94-105.
- Önen A. Veziköüretal reflü, in Önen A (ed): Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Ürolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri. 2006, pp:373-381.
- Dewan PA, Guiney EJ. Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux in children with spina bifida. Br J Urol. 1990;65(6):646-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1990.tb14838.x>
- Malizia AA, Reiman HM, Myers PP, et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon). J Am Med Ass. 1984;251:3277-81. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03340480059030>
- Yokoyama O, Ishiura Y, Seto C, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in patients with myelodysplasia. J Urol. 1996;155(6):1882-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66038-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66038-5)
- Reunanen M: Correction of vesicoureteral reflux in children by endoscopic collagen injection: a prospective study. J Urol. 1995;154(6):2156-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66720-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66720-X)
- Haferkamp A, Contractor H, Möhring K, et al. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. Urology. 2000;55:759-63. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00494-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00494-5)
- Van Capelle JW, De Haan T, El Sayed W, et al. The long-term outcome of the endoscopic subureteric implantation of polydimethylsiloxane for treating vesicoureteric reflux in children: a retrospective analysis of the first 195 consecutive patients in two European centres. BJU International. 2004;94:1348-51. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05172.x>
- Aubert D. Vesico-ureteric reflux treatment by implant of polydimethylsiloxane (Macroplastique): Review of the literature. Prog Urol. 2010;20(4):251-9. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2009.10.017>
- Mevorach RA, Hulbert WC, Rabinowitz R, et al. Results of a 2-year multicenter trial of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with synthetic calcium hydroxyapatite. J Urol. 2006;175(1):288-91. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00013-3)
- Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA. The modified STING procedure to correct VUR: Improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. J Urol. 2004;171:2413-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000127754.79866.7f>

22. Kocherov S, Ulman I, Nikolaev S, et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using Polyacrylate-Polyalcohol Bulking Copolymer (Vantris). *Urology*. 2014;84:689-93. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.033>
23. Corbetta JP, Bortagaray JI, Weller S, et al. The use of polyacrylate-polyalcohol copolymer hydrogel in the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in children. *J Pediatr Surg*. 2015;50:485-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.07.001>
24. Alizadeh F, Mazdak H, Khorrami MH, et al. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris). *J Pediatr Urol*. 2013;9(4):488-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.11.007>
25. Fujimato T, Suwa T, Ishii N. Modified STING procedure for high grade VUR in children: intraureteral injection with ureteral orifice reposition technique. *Pediatr Surg Int*. 2012;28:847-50. <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3135-1>
26. Kirsch AJ, Arlen AM, Lackgren G. Current trends in Dextranomer Hyaluronic acid Copolymer (Deflux) injection technique for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Urology*. 2014;84:462-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.032>
27. Asgari SA, Asl AS, Safarinejad MR, et al. High success rate with new modified endoscopic treatment for high-grade VUR: A pilot study with preliminary report. *J Pediatr Urol*. 2015;25.
28. Tamarkina E, El-Sherbiny M, Jednak R, et al. The incidental anesthetic opportunity for endoscopic correction of VUR in children. *Can Urol Assoc J*. 2009;3:225-8. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1078>
29. Sorensen MD, Koyle MA, Cowan CA, et al. Injection volumes of dextranomer/hyaluronic acid are increasing in the endoscopic management of VUR. *Pediatr Surg Int*. 2010;26:509-13. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2558-9>
30. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179-86. <https://doi.org/10.1001/jama.298.2.179>
31. Hoening DM, Diamond DA, Rabinowitz R, et al. Contralateral reflux after unilateral ureteral reimplantation. *J Urol*. 1996;156(1):196-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65996-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65996-2)
32. Bartoli F, Niglio F, Pastore V, et al. Polymethylsiloxane injection for VUR in duplex ureters: a comparison with single renal systems. *J Pediatr Urol*. 2011;7:516-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.09.002>
33. Moliterno JU jr, Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic injection of dextranomer hyaluronic acid copolymer for the treatment of VUR in duplex ureters. *J Pediatr Urol*. 2008;4:372-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.01.216>
34. Hunziker M, Mohanan N, Puri P. Dextranomer/hyaluronic acid endoscopic injection is effective in the treatment of intermediate and high grade vesicoureteral reflux in patients with complete duplex systems. *J Urol*. 2013;189(5):1876-81. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.048>
35. De Caluwe D, Chertin B, Puri P. Long-term outcome of the retained ureteral stump after lower pole heminephrectomy in duplex kidneys. *Eur Urol*. 2002;42(1):63-6. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00223-3](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00223-3)
36. Capozza N, Lais A, Nappo S, Caione P. The role of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a 17-year experience. *J Urol*. 2004;172(4):1626-8. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000138381.75175.b9>
37. Önen A. Mesane Sfinkter Disfonksiyonu ve Veziköüreteral Reflü. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2014;10(1):49-54.
38. Önen A. Mesane Fonksiyon Bozuklukları, in *Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Ürolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri. 2006, pp:411-7.
39. Aygün C, Ozer C, Dirim A, et al. Renal transplantation experience following endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Transplant Proc* 2004;36(1):68-70. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.11.025>