

Veziköüretal Reflüde Antibiyotik Profilaksisi

Antibiotic Prophylaxis in Vesicoureteral Reflux

Onur Telli¹, Barış Esen¹, Tarkan Soygür¹, Berk Burgu¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Primer veziköüretal reflü (VUR) mesane disfonksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu riskinde artışla yakından ilişkili olan çocukluk çağına ait sık ve önemli bir patolojidir. VUR tanısı alan çocukların çoğunda kendiliğinden geçse de, bir kısmında reflü nefropatisi, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve mesane disfonksiyonu gibi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Antibiyotik profilaksisi VUR'lu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilirken son çalışmalara bakıldığında kesin bir görüş birliği olmadığı izlenmektedir. Bu derlemede primer VUR'de antibiyotik profilaksisine güncel yaklaşımlar güncel kılavuzlar eşliğinde değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: **Veziköüretal Reflü, Profilaksi, Antibiyotik**

Vesicoureteral reflux (VUR) which is associated with bladder dysfunction and increased risk of urinary tract infection (UTI), is a common and important urinary system abnormality seen in children. Although VUR spontaneously resolves in most of the cases, it might lead to severe complications including reflux nephropathy, hypertension, UTI and bladder dysfunction. The continuous antibiotic prophylaxis (CAP) in the management of VUR is first choice of therapy. However, controversy exists on CAP in the current studies and some questions have not been properly answered yet. In this paper the recent trends of CAP in VUR is reviewed under current guidelines.

Key Words: **Vesicoureteral Reflux, Prophylaxis, Antibiotic**

Primer veziköüretal reflü (VUR), idrarın mesaneden üretere retrograd akımı olarak tanımlanmaktadır (1). 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), pyeloneritlere ve buna bağlı olarak renal skar oluşumuna neden olduğunu düşündürmüştür (2).

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), intermitan 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 derlemede, 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.

Geliş tarihi : 29.06.2015 • Kabul tarihi: 22.10.2015

İletişim

Uz. Dr. Onur Telli

Tel: 0 312 595 55 64

E-posta: onurtelli@yahoo.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı 06590 Cebeci/Ankara

YAKIN ZAMANDA DEVAMLILIK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR:

DAP ana problemler; etkinliğini 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 (3).

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 popülasyonun özellikleri ve her kriterde buldukları sonuçlardaki farklılıklar vurgulanmaktadır.

VUR' da antibiyotik profilaksisini başarısız 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 edildi-

ği 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.(4) 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 edilmiştir. Bu çalışmada antibiyotik profilaksisi sadece grade III VUR olan erkek hastalarda enfeksiyon riskinde istatistik olarak anlamlı bir azalmayı sağladığı gösterilmiştir. 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 iki 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 bir kez ateşli İYE geçiren 576 hastanın alındığı (Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts) PRİVENT çalışmasında en az bir kez İYE geçiren 576 çocuk 12 ay boyunca günlük trimetoprim-sulfamethoksazol veya plasebo almak üzere iki gruba ayrılmış ve hastaların %42'inde VUR izlenmiştir. Plasebo grubunda hastaların %19'unda ve trimetoprim-sulfamethoksazol grubunda ise hastaların %13'ünde İYE geliştiği gözlenmiştir. Fakat antibiyotiklerin ateşli İYE gelişmesini önleyen bu etkisinin yaş, cinsiyet, reflü durumu ve reflü

Tablo 1: VUR' da antibiyotik tedavisinin etkinliğini sorgulayan ve farklı sonuçlar bulan çeşitli çok merkezli çalışmalar

Çalışmalar	Antibiyotik profilaksisini başarısız bulan yayımlar				Antibiyotik profilaksisini başarılı bulan yayımlar			
	Garin et al (11)	Montini et al (7)	Pennesi et al (12)	Hari et al (13)	Roussey-Kessler et al (4)	Swedish Reflux Trial (Branström et al (5))	PRİVENT Craig et al (6)	RIVUR (Hoberman et al) (8)
Yıl	2006	2008	2008	2014	2008	2010	2009	2014
Hasta yaşı	3 ay-18 yıl	2 ay-< 7 yaş	< 30 ay	1 – 12 yaş	1 ay-3 yıl	12-24 ay	<18 yaş	2 ay-6 yıl
Kız/Erkek hasta sayısı	128/75	234/104	52/48	31/62	156/69	128/75	369/207	558/49
Takip süresi	1 yıl	1 yıl	2 yıl Ab, 4 yıl takip	5 yıl	1.5 yıl	2 yıl	1 yıl	2 yıl
VUR derecesi	0-III	0-III	II-IV	I-IV	I-III	III-IV	0-V	I-IV
Bazal renal skar varlığı %								
DAP(-)	3.4	27.5	18	13	Bilgi yok	57(kız) 69(erkek)	25	3.1
DAP(+)	9	33.1	22	23.4	Bilgi yok	51(kız) 81(erkek)	25	4.1
Yeni Skar oluşumu %								
DAP(-)	3.4	1.9	36	7	Bilgi yok	19(kız) 4(erkek)	8	8.4
DAP(+)	9	1.1	40	10.8	Bilgi yok	0(kız) 0(erkek)	7	8.2
Rekürren ateşli İYE %								
DAP(-)	1.7	19.6	30	3	26	57(kız) 4(erkek)	12.2	37.4*
DAP(+)	12.9	12.1	36	10	13	19 (kız) 8 (erkek)	20.6	25.4**
Odds Ratio	7.38 (0.88-61.97)	1.62 (0.24-1.64)	1.20 (0.54-2.64)	3.33	0.81 (0.38-1.72)	0.39 (0.18-0.88)	0.58 (0.26-1.32)	0.54 (0.35-0.82)

DAP, Devamlı antibiyotik Profilaksisi; VUR, Vezikoüretal Reflü;

* 2 yıllık takipte kayıp verisi olup İYE geçirmiş Kabul edilenler

** 2 yıllık takiplerinde kayıp verisi olup İYE geçirmemiş kabul edilenler

derecesi gibi değişkenlerden 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) tarafından yapılan çok merkezli, prospektif, randomize bir kontrollü bir çalışma olan RIVUR çalışması (Randomized Intervention for Children with Vesico-Ureteral Reflux) ile grade I-IV reflüsü olan hastalarda 2 ay- 6 yaş arasındaki 607 hastada antibiyotik profilaksisinin etkinliğini araştırılmıştır. İki 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-sulfametaksomal (TMP-SMX) alırken, 305 hasta plasebo ilaç kullanılmıştır. İki 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 olduğu, 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 skar 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 sonuçlar ortaya koyması nedeni ile kesin hükümler ortaya koyan kılavuzlar ortaya koymak veziköüretal reflü açısından zordur. Ancak hekimlere pratik bir yaklaşım geliştirmeleri açısından Amerikan Üroloji kılavuzları (AUA) ve Avrupa Üroloji kılavuzlarının (EAU) veziköüretal 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).

AUA:

AUA kılavuzları <1 yaş, grade I-II reflüsü olan, geçirilmiş ateşli İYE olmayan ve renal kortikal anomalisi olmayan hastalarda antibiyotik profilaksisini uygun bir seçenek olarak vermektedir. Bir yaş üstü çocuklarda ise ateşli İYE öyküsü olmayan, mesanebağırsak disfonksiyonu olmayan ve renal kortikal anomalisi olmayan hastalar için profilaksi verilmeden takip edilmesi uygun bir seçenek olarak verilmektedir (10).

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 çalışmalarda görülmesine rağmen düşük dereceli reflüsü olan hastalarda rekürren İYE üzerine ortaya konan çalışmalar 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. Vesico-
reteral 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 preven-
tion of recurrent urinary tract infection in
children with low grade vesicoureteral
reflux: results from a prospective rando-
mized study. *J Urol.* 2008; 179: 674-9.
5. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius
M, et al. The Swedish reflux trial in child-
ren: 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, ran-
domized, controlled, noninferiority trial.
Pediatrics 2008 ; 122 : 1064 – 71.
8. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK,
et al. Antimicrobial prophylaxis for child-
ren 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 Ma-
nagement of Primary Vesicoureteral Ref-
lux in Children . *J Urol* 2010; 184: 1134 –
44.
11. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V,
et al. Clinical significance of primary vesi-
coureteral 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 preven-
ting 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 vesi-
coureteric reflux: a randomized double-
blind placebo-controlled trial. *Pediatr
Nephrol.* 2015; 30: 479-86.