

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN ÇOCUK HASTALARIN RENAL DİFÜZYON AĞIRLIKLIL  
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. RECEP BAYRAM**


**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Ali KOÇYİĞİT**

**DENİZLİ – 2013**

Yrd. Doç. Dr. Ali KOÇYİĞİT danışmanlığında Dr. Recep BAYRAM tarafından yapılan “Veziköüreteral reflülü çocukların renal difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile değerlendirilmesi ” başlıklı tez çalışması gün.22/09/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

  
Prof. Dr. Nezat KARABULUT  
PAÜTF Radyoloji A.D.  
Dip No: 92011141

ÜYE

  
PAU Eğt. İlg. ve Ars. Hast.  
Doç. Dr. A. Baki YAGCI  
Radyoloji A.D.  
Dip No: 93-011-132

ÜYE

  
Yrd. Doç. Dr. Ali KOÇYİĞİT  
Radyoloji A.D.  
Dip No: 013-011-746 Tez No: 70468

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
gün.../ay..../yıl.

10.09.2013

Prof. Dr.  
  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı  


## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında büyük emeği geçen değerli tez danışmanım Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali KOÇYİĞİT'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Nevzat KARABULUT'a, Sn. Prof. Dr. Nuran Sabir AKKOYUNLU'ya, Sn. Doç. Dr. Baki YAĞCI'ya, Sn. Doç. Dr. Yılmaz KIROĞLU'na, Sn. Yrd. Doç. Duygu HEREK'e ve uzmanlık eğitimimin son yılında beraber çalışma fırsatı bulduğum Sn. Yrd. Doç. Dr. Kadir AĞLADIOĞLU'na ve Sn. Doç. Dr. Fahri TERCAN'a sonsuz teşekkülerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmada katkıları bulunan ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji öğretim üyesi Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL'e, asistan arkadaşım Dr. İsmail YILMAZ'a ve Dr. Furkan UFUK'a teşekkür ederim.

Birlikte alıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm radyoloji teknisyen ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Her zaman ve her koşulda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen eşime ve aileme çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

---

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
RESİMLER DİZİNİ.....	X
TABLOLAR DİZİNİ.....	XI
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
EMBRİYOLOJİ.....	3
Böbrek ve üriner sistem embriyolojisi.....	3
ANATOMİ.....	5
Renal anatomi.....	5
VEZİKOÜRETERAL REFLÜ (VUR).....	7
Reflü oluşumunda öne sürülen teoriler.....	10
VUR tanı yöntemleri.....	11
DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME.....	13
Sayısal difüzyon modeli.....	15
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17

---

---

<b>ÇALIŞMA GRUBU.....</b>	<b>17</b>
<b>VSUG DEĞERLENDİRMESİ .....</b>	<b>21</b>
<b>MR ÜROGRAFİK İNCELEME.....</b>	<b>19</b>
<b>RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>20</b>
<b>VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....</b>	<b>21</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>22</b>
<b>OLGULARDAN ÖRNEKLER.....</b>	<b>23</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>43</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>44</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ.....</b>	<b>46</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>

---

## KISALTMALAR

**ADC:** Apparent diffusion coefficient

**BW:** Band width

**DAG :** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

**DMSA:** Dimerkaptosüksinik asit

**DTPA:** Dietilen triaminpenta asetik asit

**EPI:** Echo planar imaging

**FIESTA:** Fast Imaging Employing Steady State Acquisition

**FOV:** Field of view

**GE:** Gradient echo

**IVP:** İntravenöz pyelografi

**LAVA:** Liver Acquisiton Volume Acceleration

**MAG3:** Merkaptasetiltriglisin

**MR:** Manyetik rezonans

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**MRVS:** Manyetik rezonans voiding sistografi :

**NEX :** Number of excitations

**NSF:** Nefrojenik sistemik skleroz

**RAS:** Renal arter stenozu

**RN:** Reflü nefropatisi

**RNS:** Radyonüklid sistoüretrografi

**ROI:** Region of interest

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**SSFSE:** Single Shot Fast Spin Echo

**T1A:** T1 ağırlıklı

**T2A:** T2 ağırlıklı

**TE:** Time to echo

**TR:** Time to repetition

**USG:** Ultrasonografi

**ÜSE:** Üriner sistem enfeksiyonu

**VSUG:** Voiding sistoüretrografi

**VUR:** Vezikoüretal reflü

**VUS :** Voiding ürosonografi

## ŞEKİLLERDİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Nefrik sistem gelişimi	3
Şekil 2 Mezonefrik kanaldan üreteral tomurcuk gelişimi	4
Şekil 3 Normal üreteroveziko-trigonal kompleks	7
Şekil 4 1981 Uluslararası Reflü Çalışması'na göre derecelendirme	9
Şekil 5 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ekoplanar imaging sekansı şeması	15
Şekil 6 Çalışma grubunun şematik gösterimi	18
Şekil 7 Normal böbreklerde ADC ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği	29
Şekil 8 VUR'lu böbreklerde ADC ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği	30
Şekil 9 Normal ve VUR'lu böbreklerde yaş ile ADC değerlerinin ilişkisini gösteren box plot grafiği	30
Şekil 10 Box and whisker grafiğinde VUR hastaları ve hasta grubu	31



## RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

---

Resim 1 Hastalarımızdan örnek VSUG görüntüleri	12
Resim 2 Bilateral grade 4 reflü 7 yaşında kız hasta koronal T2A	23
Resim 3 Sol grade 2 reflülü 7 yaşında kız hasta koronal T2A	24
Resim 4 Sol grade 4 sağ grade 3 reflülü 10 yaşında erkek hastada aksiyal FIESTA	
Resim 5 Bilateral grade 2 reflü 2 yaşında erkek hasta DAG ve ADC	26
Resim 6 Bilateral grade 4 reflü 2 yaşında kız hasta DAG ve ADC	27
Resim 7 Bilateral grade 4 reflü 7 yaşında kız hasta DAG ve ADC	27
Resim 8 Sol grade 3 reflü bulunan 12 yaşında kız hasta DAG ve ADC	28

---

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1</b> Uluslararası Reflü Çalışması'na (International Reflux Study) göre8 VUR derecelendirme sistemi.	
<b>Tablo 2</b> MR ürografik inceleme sekans parametreleri	20
<b>Tablo 3</b> Sintigrafide saptanan skar bulgusunun VUR derecesine göre dağılımı	22
<b>Tablo4</b> Skar tespit edilen VUR'lu böbreklerde MR bulgularının dağılımı	23
<b>Tablo 5</b> Normal ve VUR'lu böbreklerde ortalama ADC değerleri	26
<b>Tablo 6</b> Tüm böbreklerin 0-5, 6-10 ve >10 yaş gruplarında ortalama ADC değerleri	29

## GİRİŞ

Veziköüreteral reflü, çocuklarda üriner sistem infeksiyonunun (ÜSE) önemli bir sebebi olup idrarın mesaneden üreterlere ve renal toplayıcı sisteme geri akımı olarak tanımlanır (1). Çoğu olguda reflü üreterovezikal bileşkenin konjenital anomalilerine bağlıdır. Ayrıca bazı olgularda posterior üretral valf, nöropatik mesane ya da işeme disfonksiyonlarına bağlı oluşan yüksek basınçlı işeme sonucu da VUR ortaya çıkabilir. Üriner sistem infeksiyonu geçiren çocukların %40'ında VUR olduğu bildirilmiştir (2). Diğer yandan normal sağlıklı popülasyonda da %2'den az sıklıkta VUR görülebilir (1). Puberte öncesindeki kızların %3-5'i erkeklerin %1-2'si en az bir kez ÜSE geçirir (3). Çocuklarda yaş arttıkça kızlardaki ÜSE prevalansı da artar ve 7 yaşına kadar kızların %8,4'ü, erkelerin ise %1,7'si en az bir kez ÜSE geçirir (4). Pyelonefrite predispozan bir faktör olan VUR, reflü nefropatisi (RN) olarak da tanımlanan renal zedelenme ya da skar ile sonuçlanabilir. Reflü nefropatisinin en ciddi geç dönem sonucu kronik böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek hastalığıdır. Kronik böbrek yetmezliği bulunan çocukların %3,1-25'inde, erişkinlerin %10-15'inde etyolojinin RN olduğu bildirilmiştir (5). Difüzyon ağırlıklı magnetik rezonans (MR) görüntüleme biyolojik dokuda su moleküllerinin mikroskopik hareketlerini (Brownian hareket) ölçen bir tekniktir. Günümüzde difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme böbreklerin fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılmakta (6-11) ve erken dönem parankimal değişiklikleri ortaya koyabilmektedir (10). Yapılan çalışmalarda böbreklerin difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) görünen difüzyon katsayısı "apparent diffusion coefficient" (ADC) ölçümleri yapılmış ve ADC değerlerinin glomerüler filtrasyon hızları, diyabet gibi glomerüloskleroz yapan sistemik hastalıklar, fibrozis ve infeksiyon durumlarında değişimleri gösterilmiştir (9,10,12-15). VUR'un patofizyolojisinde RN'ye bağlı skar gelişimi ve fibrotik değişikliklerin geliştiği iyi bilinmektedir (16). Ancak literatürde VUR ve böbreklere olan etkisi ile ilgili DAG çalışmasına rastlamadık.

Çalışmamızda amacımız, voiding sistoüretrografide (VSUG) saptanan VUR derecesi ile DAG'de ölçülen ortalama ADC değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek

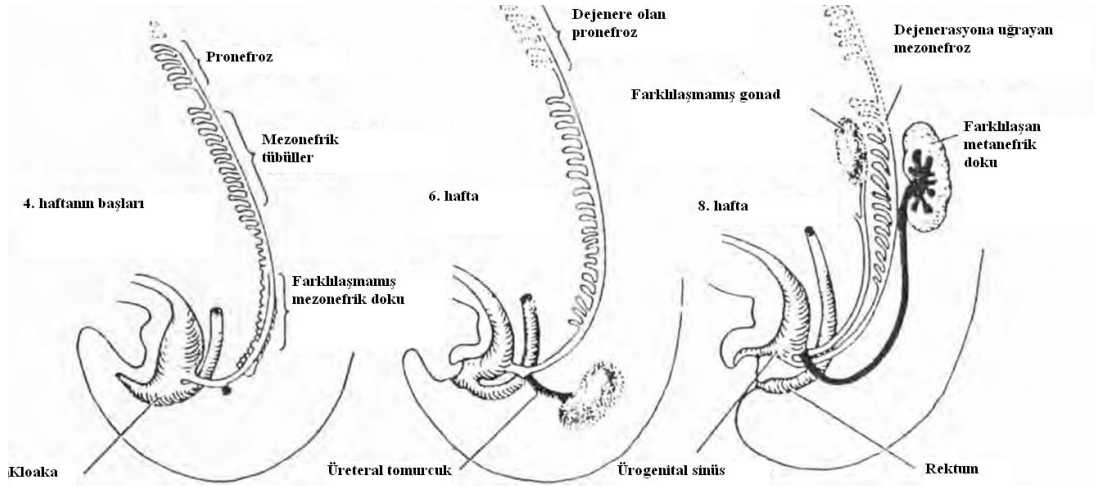
ve olası RN'de erken parankimal değişikliklerin DAG ile ortaya konulabilirliğini araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Trigon ve intravezikal üreter fonksiyonel olarak birbiriyle yakın ilişkili olduğu için üreterovezikal bileşkenin detaylı anatomisi iyi bilinmelidir (17). Trigon büyük oranda mezodermal kökenlidir ama endodermal ürogenital sinüs ile de sınırlı bir birleşme vardır. Üreter ile direk olarak devamlı olmasının yanında detrussor kası ve mesane boynu kasları ile de yakından bağlantılıdır. Bu yüzden trigonun üreterovezikal bileşke kontrolünde önemli bir yeri olup patolojik değişiklikler bu bileşke fonksiyonlarına yansımaktadır (18).

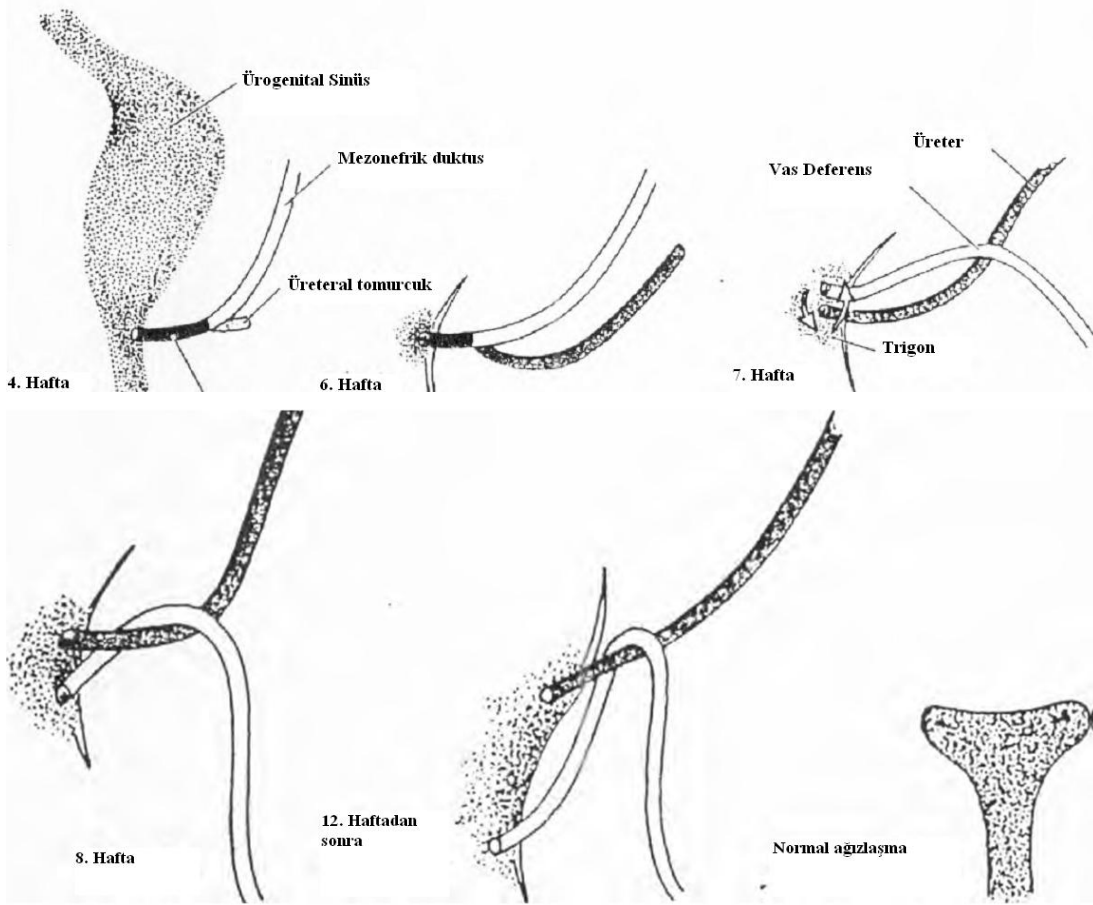
İnsan embriyosu gelişiminin 4. haftasında üreteral tomurcuk mezonefrik kanalın dorsal uzanımında küçük bir poş olarak ortaya çıkar. Kloakaya birleştiği noktanın yukarısında kısa bir mesafededir (19). Mezonefrik kanalın üreteral tomurcuk distalindeki kaudal ucu ürogenital sinüs içine emilir. 7. haftada mezonefrik kanal ve üreteral tomurcuk bağımsız açılan uçlara sahip olur (Şekil 1).



Şekil 1. Nefrik sistem gelişiminin gösterimi. Tanagho EA (2000)'den alınmıştır.

Böylece mezoderm tabakası endodermal ürogenital sinüs içerisine sokulmuş olur (19). Gelişim devam ettikçe ilerde ejakülatuar kanalları oluşturacak olan

mezonefrik kanal ağzı mediale ve aşağı doğru göç eder. İlerde üreteral açıklığı oluşturacak olan üreteral tomurcuk ağzı yukarı ve laterale doğru göç eder. Mezonefrik kanalın mezodermal tabakası bu göç ile tüplerin oluşturacakları son pozisyondaki kısıtlı alanda yerini alır (Şekil 2). Bu daha sonra trigonal yapıya farklılaşacak olan endodermal vezikouretral ünite içerisindeki tek mezodermal yapıdır (19).



Şekil 2. Mezonefrik kanaldan üreteral tomurcuk gelişimi ve bu ikisinin ürogenital sinüs ile ilişkisinin gösterimi. Tanagho EA (2000)'den alınmıştır.

## ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

### Renal Anatomi

Böbrekler, 12. torakal ve 3. lomber vertebralar arasında, karın boşluğunun arka kısmında retroperitoneal yerleşimli organlardır. Normal bir erişkinde ortalama uzunluğu 11-12 cm, genişliği 5-6 cm, kalınlığı 3 cm kadardır. Sağ böbrek karaciğer nedeniyle daha aşağı yerleşimlidir (20). Rosenbaum ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada böbrek boyutlarının hesaplanmasında 1 yaşından büyük çocuklarda (böbrek boyutu=  $6,79 + 0,22 \times \text{yaş}$ ) gibi bir formül bulunmuştur. Aynı çalışmada 1 yaşından küçük çocuklarda (böbrek boyutu= $4,98 + 0,155 \times \text{ay}$ ) olarak hesaplanmıştır.

Böbrekler içten dışa doğru fibröz kapsül, perirenal yağ dokusu, Gerota fasyası ve pararenal yağ dokusu ile çevrilidir. Böbrek yüzeyi ince bir fibröz kapsülle çevrilmiş olup, bu kapsülün dışında perirenal yağ dokusu olarak adlandırılan kalın adipoz kapsül bulunur. Bu yağ dokusu dışında böbrek üstü bezini de içine alan “Gerota fasyası” bulunmaktadır. Gerota fasyası anterior ve posterior renal fasya adı verilen iki bölümden oluşmakta olup, perirenal ve pararenal yağ dokularını birbirinden ayırır. Anterior ve posterior renal fasyaların lateralde birleşmesi ile “laterokonal fasya” oluşur. Böbrekler karın arka duvarına “korpus pararenalis” adı verilen yağ dokusu aracılığıyla tutunur (20).

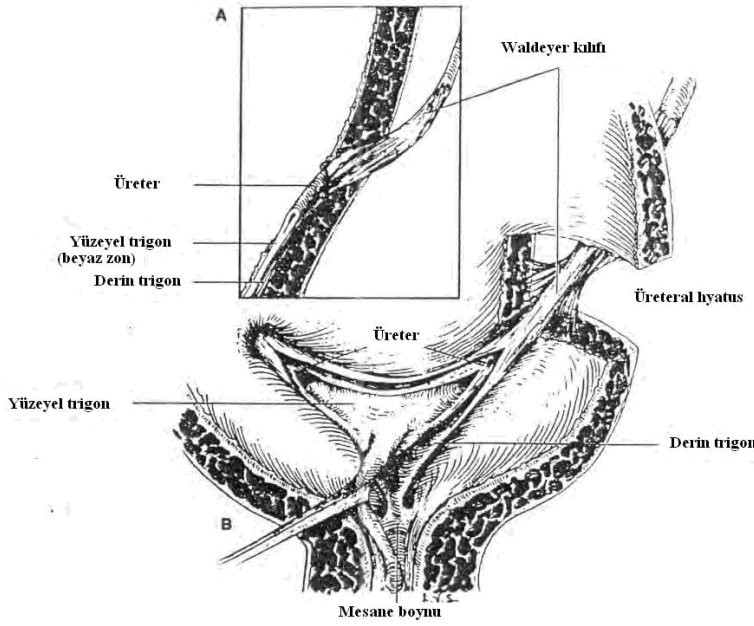
Böbrek parankimi, medulla ve korteks olmak üzere iki bölüme ayrılır. Korteks, fibröz kapsül altındadır ve ortalama 12 mm kalınlıktadır. Korteksin piramitler arasına yaptığı uzantılara Bertini kolonları adı verilir. Medulla, yaklaşık 6 ila 8 arasında değişen piramitlerden oluşur. Piramitlerin tabanı kortekse, uçları renal sinüse doğrudur. Piramitlerin uç kısımları minör kalikslerin içine doğru uzanan papillaları oluşturur. Papillaları çevreleyen kadeh şeklindeki oluşumlara minör kaliksler denir. Minör kalikslerin papillaya yapıştıkları alanlara forniks, boyun kısımlarına infundibulum denir. Birkaç minör kaliks birleşerek majör kaliksi oluşturur. Majör kaliksler de birleşerek renal pelvise açılırlar (22).

### **Üreterovezikal Bileşke**

Üreterovezikal bileşke ve submukozal üreter üreteral ağızdan daha fazlasını ihtiva eder. Alt üreter, trigon ve komşu mesane duvarı üreterovezikal bileşkeyi tam olarak anlamak için iyi bilinmelidir (Şekil 3).

Alt üreterin tek katlı musküler tabakası olup her yöne doğru uzanan düzensiz helikal kas lifleri içermektedir. Üreter mesane duvarına girdiğinde helikal lifler intravezikal üreter boyunca lümene paralel seyredecek konuma gelirler. Bu lifler kesintisizdir ancak longitudinal bir uzanım gösterirler (23). Jukstavezikal üreterdeki bütün kas lifleri lümene paralel hale geldikten sonra intravezikal üreter içerisinde devam ederler (19). İntravezikal üreter toplam 1,5 cm uzunlukta olup mesane tarafından tamamen sarılan bir parçadan ve mesane mukozası altında seyreden ve yaklaşık 0,8 cm uzunluğunda bir submukozal parçadan oluşur. Alt üreterin longitudinal lifleri üreter sonunda üreteral ağızda sonlanmaz ve trigona kadar kesintisiz devam eder. Üreterik ağıza yaklaştığında çatı lifleri yanlara doğru açılarak üreteral ağızın dudaklarını oluştururlar. Daha sonra taban lifleri olarak trigona doğru yelpaze şeklinde açılmadan önce üreteral ağız distalinde toplanarak birleşirler (17).





Şekil 3. Normal üreteroveziko-trigonal kompleks **A.** Mesane boynuna uzanan ve intravezikal üreteri sararak aşağıya doğru uzanıp derin trigon olarak devam eden Waldeyer musküler kılıfı. **B.** Waldeyer kılıfının derin ve yüzeysel trigondaki yerleşimi. Tanagho EA (2000)'den alınmıştır.

Jukstavezikal üreter (üreterin 3-4 cm distal kısmı) özellikle de intravezikal üreterin intramural segmentini saran fibromusküler kılıfa Waldeyer kılıfı denir. Proksimalde bu kılıfın musküler tabakası derece derece üreteral musküler sistem ile birleşir ve üreteral duvarın içinde bir uç oluşturur. Kılıf distalde intramural üreteri sarar ve üreter mesane içine girer. İntramural üreter submukozal üreter haline geldikten sonra Waldeyer kılıf lifleri tabanını oluşturmak üzere birbirinden uzaklaşır. Daha sonra kılıf yüzeysel trigon derinine uzanarak mesane boynunda sonlanan derin trigonu oluşturur (19).

## VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Vezikoüreteral reflü idrarın mesaneden anormal olarak üst üriner sisteme geçişidir. Olguların büyük bir çoğunluğunda primer olarak sebep valf mekanizmasını değiştiren vezikoüreteral bileşkenin matürasyonundaki bozukluk veya mesane içi submukozal üreterin kısa oluşudur (24). Normalde üreter hafif oblik açı ile mesaneye

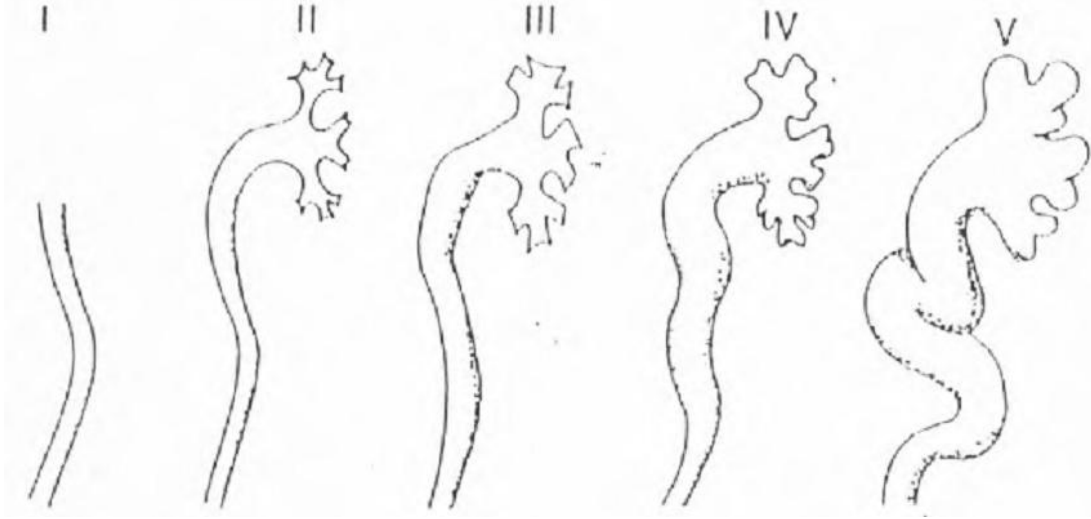
girer ve daha sonra trigonda yaklaşık 2 cm submukozal olarak ilerler. Mesane dolduğunda ve miksiyon sırasında intravezikal basınç artar ve mesane duvarı her yönde eşit olarak düzleşerek submukozal üreter kaslarını sıkıştırır ve reflü engellenir. Eğer üreter mesane duvarına dik veya submukozal segmenti daha kısa olacak şekilde açılırsa bu valf mekanizmasının bozulması reflü ile sonuçlanır (25).

Reflünün sınıflandırılması başlangıçta böbreğe reflü olan miktara göre veya fizyolojik olarak mesanede ne olduğuna göre yapılmıştır. Miktara göre sınıflama Rolleston ve ark. (26) tarafından hafif, orta ve ağır dereceli olarak yapılmıştır. Bu araştırmacılar ağır reflünün renal hasarla birlikte olduğunu belirtmişlerdir. Hinman ve ark. (27) ise reflünün işeme sırasında (yüksek basınçlı) ve dolduruluş sırasında (düşük basınçlı) olarak sınıflamışlardır. Düşük basınç konjenital olup gerileme göstermez. Yüksek basınç ise zamanla gerileme göstermeye eğilimlidir.

En sık kullanılan derecelendirme sistemi ise 1981'de Uluslararası Reflü Çalışması (International Reflux Study) ile önerilmiştir. VUR, retrograd doluş ve toplayıcı sistem dilastasyonuna göre 5 dereceye ayrılmıştır (tablo 1, şekil 4). Renal pelvis ve kalikslerin voiding sistogram görünümü ile derecelendirme yapılır (28).

Tablo 1. Uluslararası Reflü Çalışması'na (International Reflux Study) göre VUR derecelendirme sistemi.

<b>Grade 1</b>	İdrar sadece üretere reflü olur. Renal pelvis olağan görünümde ve kaliksler keskin görünümlüdür.
<b>Grade 2</b>	İdrar üreter, pelvis ve kalikslere reflü olur. Renal pelvis olağan görünümde ve kaliksler keskin görünümlüdür.
<b>Grade 3</b>	Pelvis ve kalikslere reflü vardır. Pelvis hafif dilate ve kaliksler hafif küntleşmiştir.
<b>Grade 4</b>	Pelvis ve kalikslere reflü vardır. Üreter ve pelvis orta derecede dilate olup kaliksler orta derecede küntleşmiştir.
<b>Grade 5</b>	Pelvis ve kalikslere reflü vardır. Pelvis ileri derecede dilate ve üreter tortüyozdür. Kaliksler ileri derecede küntleşmiştir.



Şekil 4. 1981 Uluslararası Reflü Çalışması'na göre derecelendirme. Lebowitz ve ark. (1985)'den alınmıştır.

Reflü derecesi ile böbrekte skar oluşumu ve üreterovezikal bileşkenin anatomik anomalileri arasında korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca büyüme ile reflü derecesinde gerileme olduğu gösterilmiştir (29).

VUR izole olabileceği gibi, posterior üretral valf veya komplet üriner duplikasyon gibi anomalilerle birlikte olabilir (30). Reflü, bakterileri mesaneden üst üriner sisteme taşıdığından renal infeksiyona eğilim oluşturur (31). Renal infeksiyon sonrası renal skar gelişen hastaların çoğunda VUR vardır. Ayrıca yüksek derece reflülerin parankimal skar oluşumuyla pozitif bir ilişkisi vardır. Skoog ve ark. (32) grade 1 VUR vakalarında %5, grade 2 VUR vakalarında %6, grade 3 VUR'da %17 ve grade 5 VUR'da %50 oranında renal parankimal skar bildirmiştir. İdrar yolu infeksiyonu geçiren yenidoğanlarda ve infantlarda VUR araştırılması özellikle önemlidir çünkü bu dönemlerde daha büyük çocuklara göre renal skar gelişimi daha sıktır (33).

## **Vezikoüreteral Reflü Oluşum Mekanizmalarında Öne Sürülen Teoriler**

### ***Pasif flap valf teorisi***

Vezikoüreteral reflü ile ilişkili vezikoüreteral bileşke anatomisinde karakteristik anatomik bozukluk üreterin mesane içerisine yetersiz olarak oblik girişi ve reflüyü önlemek için yetersiz submukozal seyridir (34). Hutch 1961'de çocukların büyüdükçe üreterin submukozal segmentinin de uzadığını bunun da yaş arttıkça spontan olarak reflünün kaybolmasını açıkladığını belirtmiştir (35). Dinlenme halindeki mesanede bulunan düşük basınç (8-15 mm Hg) intravezikal üreter tavanına pasif olarak bası oluşturur ve reflüyü önler. Ekstravezikal üreterin 20-35 mm Hg basınçla üreteral idrarı itmesi idrarın mesaneye jet akımını sağlar (36).

### ***Üreterotrigoal kontraksiyon teorisi***

Tanagho ve ark. 1965'te üreterovezikal bileşke yeterliliğinin ana sebebinin üretero-trigoal kasılmanın olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca üreteral ağzın üreteral hiyatus ve mesane boynuyla olan ilişkisinin sabit olmadığını belirtmişlerdir. Üreterin longitudinal liflerinin kasılması üreteral ağzı yukarı çekmekte, trigon ise aşağı çekmektedir (17).

Tanagho ve ark. 1965'te yaptıkları deneylerde normal trigonal tonusun vezikoüreteral reflüyü önlediğini saptamışlardır. Trigonun elektriksel veya farmakolojik olarak uyarılması intravezikal üreterin oklüzif basıncını artırarak idrarın mesaneye geçişini zorlaştırdığını, bunun tersine insizyon ve paralizi durumlarının reflüye sebep olduğunu bulmuşlardır (17).

Lyon ve ark. (37) normal üreteral açıklığı koni şeklinde tanımlamışlardır. Ancak stadyum, at nalı ve golf deliği şeklindeki üreteral ağzın laterale doğru yerleşimi ile orantılı olarak reflüye eğilimin arttığı gösterilmiştir (37). Ambrose ve Nicolson (38) 1962'de üreteral ağız ne kadar laterale yerleşirse intravezikal parçanın da o kadar az olduğunu saptamışlardır. Üreteral ağzın laterale yerleşmesi sonucunda da reflü ihtimalinin arttığını belirtmişlerdir.

## VUR TANI YÖNTEMLERİ

### Ultrasonografi

Ultrasonografi noninvazif ve radyasyon içermeyen bir yöntem olup mesane, böbrekler ve pelvikalisiyel sistem değerlendirilebilmesine rağmen üreter ve üretra yeterli değerlendirilemez (39).

Bu nedenle ultrason görüntüleme (USG) VUR saptamada duyarlı ve özgül değildir (40). VUR olan böbreklerin %74'ü USG'de normal olup bunların %28'i grade 3 veya daha yüksek derecededir (41). Reflünün ikincil etkileri olan üreter, renal pelvis ve mesane duvarı kalınlaşması, mesane trabekülasyonu, postvoiding rezidü idrar gibi durumların tespiti ile sensitivite %85'e kadar çıkabilir ancak yine de düşüktür (39). Mikrobaloncuk içeren kontrast madde kullanılarak yapılan voiding ürosonografi (VUS) RNS ve VSUG ile karşılaştırılabilecek tanısal öneme sahiptir(42-44). Avantajları radyasyon içermemesi sebebiyle birkaç defa yapılması gereken çocuklarda uygulanabilir olmasıdır (43). Dezavantajı ise üretra ve üreter görüntülemedeki yetersizliğidir (39).

### Radyonüklid sistoüretrografi

Radyonüklid sistoüretrografide (RNS) iki yöntem vardır. Direk yöntemde mesane radyonüklid madde ile VSUG'da olduğu gibi doldurulur. İndirek yöntemde ise sadece tuvalet eğitimi almış çocuklarda uygulanabilir olup intravenöz Teknesyum (Tc)-99m merkaptto asetil trigilisin (MAG3) veya dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) verilip dinamik görüntüler alındıktan sonra işeme ile görüntüler elde edilir (40). Renal sintigrafik incelemelerde ise kullanılan ajanlar dimerkaptto süksinik asit (DMSA), glukohptonat ve merkaptto asetil triglisindir (MAG-3). VSUG ve direk RNS yöntemlerinde mesane doldurulduğu ve işeme sırasında görüntü elde edilebilirken indirek RNS yönteminde sadece işeme görüntüleri elde edilebilir (42). RNS, VSUG'a göre daha az radyasyon maruziyeti sağlar. Ancak çözünürlük ve anatomik detaylar iyi değildir (39). Direk RNS ve voiding ürosonografinin karşılaştırıldığı bir çalışmada direk RNS'nin duyarlılığı %91, voiding ürosonografinin ise %45 bulunmuştur (45).

### **Voiding sistoüretrografi**

VSUG geleneksel olarak kullanılan bir yöntemdir (Resim 1) (46). Mesane ve üretrayı da içine alan iyi anatomik detay verir ancak özellikle gonadlara radyasyon maruziyeti vardır (47). Ayrıca mesane kateterizasyonu ağırlıdır ve infeksiyon riskinden tamamen uzak değildir. 1970’lerde VSUG sonrası infeksiyon oranı %6-22 olarak bulunmuştur. Profilaktik antibiyotik kullanımıyla bu oran %1,2’lere kadar düşürülebilir (48).



A

B

**Resim 1:** A. VSUG çekiminde işeme sırasında sağda 1. derece ve solda 3. derece reflü görülüyor. B. Voiding sonrası elde edilen görüntülerde bilateral 4. derece reflü izleniyor.

### **Manyetik rezonans ürografi**

Manyetik rezonans ürografi geleneksel yöntemlerin yerini alması beklenen radyasyon içermeyen bir yöntemdir (47). Gadolinyumlu dinamik kontrastlı elde edilen MR ürografi görüntüleri intravenöz ürografi ve USG’ye göre infant ve yenidoğanlarda daha iyi rezolüsyon ve fonksiyonel bilgi sağlar (47). Bir çalışmada MR ürografi ile DMSA sintigrafisi böbreklerde post pyelonefritik değişiklikleri değerlendirmede kıyaslanmış ve MR ürografinin duyarlılığı %91 ve özgüllüğü ise

%89 olarak bulunmuş ve sintigrafi ile arasında lezyon saptamada istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Dahası hastalığın erken dönemindeki akut pyelonefritik lezyonları ve kalıcı hasarları saptama oranı daha yüksek bulunmuştur (49). Ancak pahalı oluşu, kolay ulaşılabılır olmaması ve küçük çocuklarda sedasyon gerekliliği dezavantajlarıdır (47). Takazakura ve ark. yaptığı bir çalışmada, 44 böbrekte manyetik rezonans voiding sistografi (MRVS) ve VSUG karşılaştırılmıştır. VSUG standart olarak alındığında, MRVS'nin reflü saptamadaki duyarlılığı %90, özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur (50).

## DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME

Su molekülleri Brownian hareket denilen ve Gaussian dağılıma uygun şekilde rastgele çevreye difüze olurlar (51). Bütün moleküllerin ortalama hareketi sıfır olmasına rağmen moleküller bir süre sonra başlangıç noktasından farklı bir noktada olacaklardır. Ortalama yer değişiminin karekökünün geçen zamanın kareköküne oranı bize çalışılan sıvının D (difüzyon katsayısı sabiti) değerini verir. Örneğin 25 santigrad derecede saf suyun D değeri  $2.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'dir. Yumuşak dokularda aköz proteinlerin bulunması suyun serbest hareketini engelleyici etki oluşturduğundan dokuların difüzyon katsayısı suya göre düşük çıkacaktır. Çoğu dokuda permeabilitenin değişik derecelerde olması difüzyon katsayısının daha fazla düşmesine katkıda bulunur (52).

Konvansiyonel sekans kullanımında difüzyon hareketinin sinyale etkisi çok küçüktür. Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde etmek için çok hızlı sekansların kullanılması gerekir. Moleküllerin küçük hareketlerine duyarlı hale gelen sinyaller, diğer hareket kaynaklarından (örneğin hastanın makroskopik hareketi) çok etkilenir ve büyük faz hatalarına yol açar. Bunun için geliştirilen bir çözüm, görüntü hesaplanmasından önce faz hatalarının ölçümü ve düzeltilmesine dayanan Navigator Eko tekniğidir (53). Bu yöntem, konvansiyonel spin eko sekanslarıyla yüksek sinyal gürültü oranı elde edilmesini sağlar. Ancak bu yöntem maalesef her hareket artefaktı için düzgün çalışmaz. Alternatif olarak, makroskopik hareketin görüntü kalitesini

etkileyemeyecek kadar hızlı sekanslar kullanılabilir. Bu yüzden eko planar görüntüleme (EPI) ya da gradiyent eko (GE) sekansları kullanılmaktadır (51).

Protonların MR içerisinde presesyon hareketleri manyetik alana dik yöndedir. 1.5 Tesla bir cihazda presesyon frekansı 64 MHz'dir. Bu frekans manyetik alan homojenitesi korunduğu homojen bir şekildedir. Ancak lineer olarak uygulanan gradiyent ile bu homojenite bozulur. Bu gradiyentin gücü, süresi ve yönü kontrol edilebilir. X ekseninde uygulanan gradiyent sonucu, x ekseninde boyunca protonlar değişik frekanslarda presesyon yapmaya başlarlar. Difüzyon MRG'de sinyal kaybı, uygulanan gradiyentin yönüne doğru paralel yer değiştiren moleküllerle orantılıdır (54).

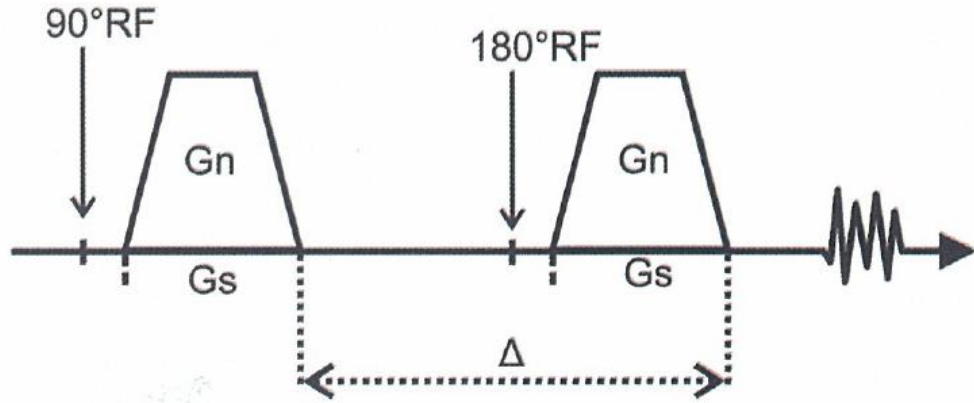
T2 relaksasyonunda olduğu gibi farklı presesyon oranları defaz olmaya ve sinyal kaybına yol açar. Ancak ters yönde bir gradiyent daha uygulandığında protonlar refaze veya re-foküse olmaya başlarlar. Birinci uygulanan gradiyente defaze gradiyenti ikincisine refaze gradiyenti denir (51).

Ancak protonlar iki gradiyent uygulaması sırasında hareket ederse bu refaze olma mükemmel olmaz. Bu yüzden uyarıcı pulstan sonra uygulanan gradiyent ile moleküller difüzyon ve akıma karşı duyarlı hale gelir. İki gradiyent arasındaki süre uzadıkça moleküller daha fazla hareket etme imkanı bulur ve sinyal kaybı artar. Ayrıca sinyal kaybı gradiyent gücü ve süresi arttıkça artış gösterir. Genelde gradiyent gücü değiştirilerek difüzyon ağırlığı değiştirilir (51). DAG şekil 5'te şematik olarak gösterilmiştir.

Bu difüzyon görüntüleri çok kullanışlı olmasına rağmen görülen sinyal intensitesi tamamen difüzyon sabitesini yansıtmaz. Bunun nedeni difüzyon ağırlıklı görüntünün sadece difüzyon ağırlığından ( $b$  değeri bağımlı) değil, T2 ve/veya proton yoğunluğundan da etkilenmesidir. Gerçek difüzyonu belirlemek için sinyal intensitesinden çok, sinyal kaybına eğilimin gösterilmesi gerekir. Sinyal kaybı logaritmik bir cetvele yerleştirildiğinde her pikselin difüzyona eğilimi elde edilir. Sonra bu logaritmik değerlerle bir görüntü haritası oluşturulur. Buna görünen



difüzyon katsayısı (ADC) denir (51). ADC hesaplamasının başka bir avantajı da T2 etkisinin görüntü oluşumundaki etkisinin yok edilmesidir. Formülde bilindiği gibi T2 de sinyale katkıda bulunur. Bu etkiye “T2 parlama etkisi” denir. Görüntülerde  $b$  değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve serbest difüzyon bölgeleri siyah olarak görülür. Ayrıca anizotropik difüzyonun olduğu aksonlar boyunca difüzyon, aksonlara dik olan bölgelere göre daha fazla artar (51).



Şekil 5: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, EPI sekansında  $180^\circ$  radyofrekans pulsunun önüne ve arkasına eşit şiddette ( $G_n$ ) ve sürede ( $G_s$ ) iki adet gradiyent uygulanarak elde edilir.  $\Delta$  süresinde hareket eden protonların sinyali düşer. (Tuncel E, Yazıcı Z. 2002'den alınmıştır)

### Sayısal Difüzyon Modeli

İzotropik bir çevrede, Brownian hareket tüm yönlerde eşittir ve sayısal difüzyon katsayısından bahsedilebilir. Bu durumda izotropik difüzyonun spin eko sinyaline etkisini tanımlamak görece daha basittir. Manyetik gradiyentin yokluğunda rastgele hareketin sinyale etkisi yoktur. Sinyal toplama öncesi gradiyent uygulanır uygulanmaz hareket spin defaze olayına sebep olur (52).

Sonuç orijinal sinyal olan  $S_0(N(H), T1, T2)$ 'm, üssel sinyal kaybı şu şekilde ifade edilir:

$$S = S_0(N(H), T1, T2)e^{-bD};$$

Burada  $D$  görünen difüzyon katsayısı (ADC) ve  $b$  olay boyunca bulunan gradiyent fonksiyonu  $G(t2)$  'nin özelliklerini sayısal olarak yansıtır (55).

$b$  değeri şöyle hesaplanır;

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

$\Delta$  = Gradyentler arası süre

$\delta$  = Gradyent uygulama süresi

$G$  = Gradyent gücü olarak ifade edilir.

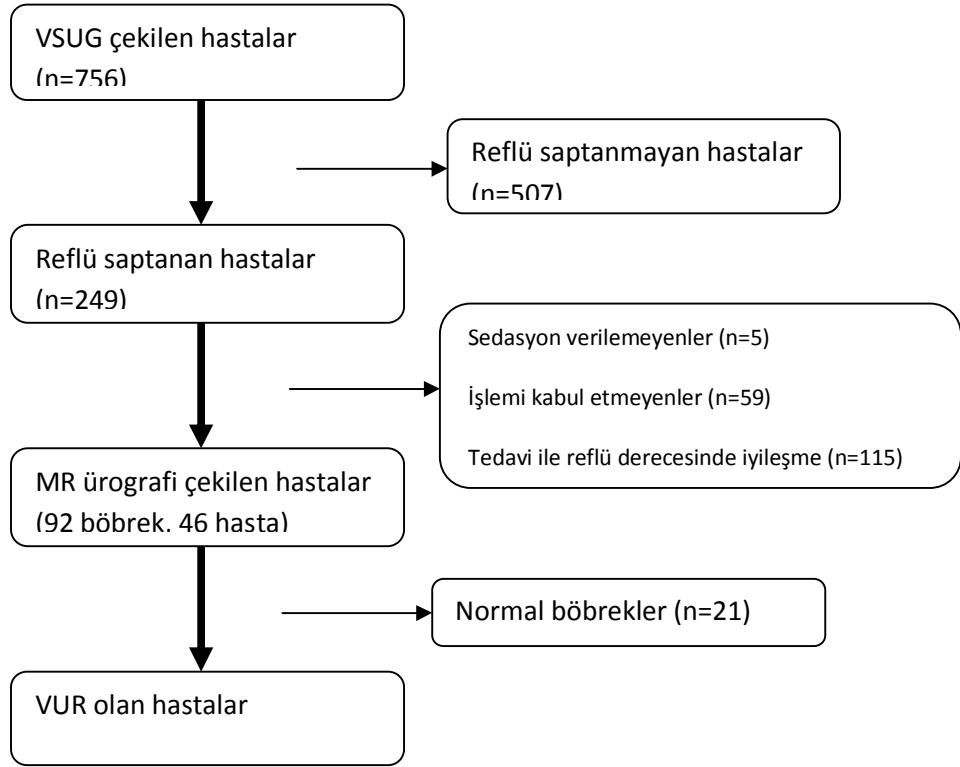
Difüzyonun avantajı sinyal görüntü oranını arttırmak için görüntü elde edilişi sırasında güçlü manyetik alana ihtiyaç olmamasıdır. Farklı  $b$  değerleri ile elde edilmiş için birkaç tane (en az iki) difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ADC değeri hesaplanır (52).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan (06.03.2012 tarih ve 05 sayılı karar ile) onay alındı. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların velilerinden aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma grubumuz, Şubat 2011 ve Nisan 2013 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Nefroloji polikliniğinden sık idrar yolu enfeksiyonu veya ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirme sebebiyle VSUG tetkiki istenen çocuklardan (n=746) VSUG’de vezikoüreteral reflü saptanan ve DMSA sintigrafi tetkiki yapılmış olan 249 hasta içinden seçildi. Böbreği etkileyen sistemik veya lokal hastalığı (diabet, kollajen doku hastalığı, glomerulonefrit ve nefropatiye neden olan diğer hastalıklar) olan çocuklar (n=16), tedavi ile reflü derecesinde iyileşme saptananlar (n=115), reflü cerrahisi geçirenler (n=34), sedasyon verilemeyenler (n=5) ve MR tetkikini kabul etmeyen çocuklar (n=59) çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Geri kalan 46 hastanın (8 Erkek, 38 Kız, ortalama yaş  $7,3\pm 4,2$ , 1-15 yaş) reflü saptanan 71 böbreği çalışma grubunu oluşturdu.. Çalışma grubundaki 46 hastanın böbrek ait sintigrafi raporları kaydedildi ve bu hastalara VSUG tetkikinden en fazla 14 gün sonra MR ürografi ve DAG yapıldı. Çalışma grubunun oluşumu şekil 6’da şematik olarak gösterilmiştir.

Kontrol grubu, böbrek patolojisi dışında sebeplerle batin MR tetkiki yapılan hastalardan (n=25) MR tetkikinde böbrek görüntüsünde artefaktı saptanmayanlar (n=50 hasta, n=48 böbrek), VUR dışında böbrek patolojisi sebebiyle MR ürografi tetkiki yapılmış olan hastalardan (n=10) sintigrafi sonucu normal olanlar (n=10 hasta, n=14 böbrek) ve çalışma grubunda bulunan hastalardan (n=46) VUR saptanmayan ve sintigrafisi normal olan (n=19 hasta, n=19 böbrek) hastalardan oluşturuldu. Sonuçta, kontrol grubunda 54 hastaya ait 81 böbrek yer aldı.



**Şekil 6:** Çalışma grubunun şematik gösterimi.

Çalışma grubunda sintigrafide perfüzyonu azalmış olan 16 VUR'lu böbrek, perfüzyon azalmasının böbrek ADC değerlerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla bir grupta toplandı. ADC ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

## VSUG DEĞERLENDİRMESİ

VSUG tetkikinde, hastaların yaşına göre  $30 + (\text{yıl olarak yaş} \times 30) \text{ ml}$  (56) formülü ile belirlenen miktarda serum fizyolojik ile 1/10 oranında seyreltilmiş kontrast madde (Na Meglumin) mesane içerisine 6-8 F (french) feeding kateter kullanılarak dolduruldu. Floroskopi cihazında (OPERA T90ce, Prognosys Medical Systems, Bangalore, Hindistan) dolum ve işeme sırasında görüntüler elde edildi.

## MR ÜROGRAFI İNCELEMESİ

Tüm olgularda tetkikler, 1.5 Tesla süperiletken magnet (Signa Excite HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) ve 8 kanallı vücut sarmalı kullanılarak elde edildi. Kullanılan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) cihazının gradiyent gücü her ekseninde 33 mT/m, maksimum gradiyent gücüne ulaşım zamanı 275 ms ve “slew rate” değeri 120 mT/m/ms idi. 5 yaşın altındaki tüm çocuklara oral yoldan kloral hidrat (75mg/kg) verilerek sedasyon sağlandı. Tüm incelemeler sırtüstü pozisyonda yapıldı. Sagittal ve aksiyal T1 ağırlıklı (T1A) “Fast Gradyent Echo” lokalizer görüntüler üzerinden, böbreklerin pozisyonuna göre, çekim protokolümüzdeki sekansların planlaması yapıldı. Daha sonra, yağ baskılama tekniği ile T2 ağırlıklı (T2A) “Single Shot Fast Spin Echo”, aksiyal düzlemde “Fast Imaging Employing Steady State Acquisition” (FIESTA) sekansı, koronal planda T1A “Liver Acquisition Volume Acceleration” (LAVA) sekansları kullanılarak görüntüleme yapıldı. Ayrıca tüm hastalara ağır T2 ağırlıklı “Thick Slab” ve “Thin Slab” sekansları kullanılarak MR ürografi görüntüleri alındı. Konvansiyonel MRG incelemenin ardından, hastaya nefes tutturmadan, “Single Shot Echo Planar Imaging” sekansı ile  $b$  değeri 600  $s/mm^2$  kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) elde olundu. Tüm olgularda MR ürografi tetkik süresi ortalama 8 dakika, DAG inceleme süresi 2 dakika 24 saniye idi. MR ürografi ve DAG çekim parametreleri tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. MR ürografik inceleme sekans parametreleri

**Çekim parametreleri**

Sekanslar	TR/TE (msn)	BW (kHz)	NEX	Matris	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit aralığı (mm)
SSFSE	645/90	83,33	1	384x160	5	1
FIESTA	4,1/1,8	83,33	1	256x224	4	0,5
LAVA	4,3/2	62,5	0,7	288x160	1,2	0,6
Thick slab	3347/1189	62,5	1	384x256	50	0
Thin slab	1271/201	41,7	0,56	288x288	5	1
DAG	6000/87,7	250	4	128x128	5	1

BW: Band width FOV: Field of view TE: Time to echo... TR: Time to repeat,

**RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME**

VSUG görüntüleri, 6 yıllık radyoloji uzmanı tarafından Uluslararası Reflü Çalışması'na (28) göre değerlendirilerek hastalardaki vezikoureteral reflü derecelendirmesi yapıldı. Elde olunan MRG ve DAG görüntüleri iş istasyonuna (Advantage Workstation 4.3; GE Healthcare) aktarıldı. Konvansiyonel MRG ve DAG tetkikleri önce T2A görüntüler ve takiben DAG olacak şekilde aynı seansta 6 yıllık radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Konvansiyonel MR görüntülerinde, böbrek şekil ve boyutları, pelvikalisiyel sistemde dilatasyonu, böbrek parankim bozuklukları (incelme, skar, kist, konjenital anomali) ve mesane (duvar kalınlığı, üreterosel değerlendirildi.

İzotropik DAG'ye ait gri skala ve renkli ADC haritaları iş istasyonundaki yazılım (Functool, GE Medical Systems) aracılığıyla otomatik olarak oluşturuldu. Transvers gri skala ADC haritalarında, her böbreğin üst, orta ve alt kesiminden üçer adet olmak üzere, korteks ve medullayı içerecek şekilde mümkün olduğunca geniş elipsoid ilgi alanları (ROI, "region of interest") ile ADC ölçümleri yapıldı. ADC ölçümlerinin ortalama değerleri alt, orta ve üst kesim için kaydedildi. Ayrıca tüm böbreğin ortalama ADC değeri hesaplandı. ROI yerleştirimi resim 6-9'da gösterilmiştir.

Hastalara ait böbrek kortikal DMSA sintigrafi bulguları HBYS sistemi kullanılarak kayıt edildi.

## **VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ**

İstatistiksel analizler kişisel bilgisayar üzerinde, SPSS 18 (Statistical Package for the Social Sciences) 18. yazılım programıyla yapıldı. Tablolarda VUR gradeleri, parankim ADC değerleri gibi ölçümle belirtilen sürekli değişkenler, ortalama  $\pm$  ortalamanın standart sapması olarak yer aldı.

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak verildi. Reflü derecelerine göre VUR saptanan hasta gruplarıyla aynı yaş grubundan oluşturulan kontrol grupları Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yaş ve ADC ölçümleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile araştırıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma grubundaki 46 hastanın VUR saptanan 71 böbreği reflü derecesine göre gruplandırıldığında 15'i grade 1, 23'ü grade 2, 16'sı grade 3 ve 17'si grade 4 olarak değerlendirildi. Grade 5 VUR olan böbrek çalışmada kapsamına alınmadı. 71 VUR'lu böbreğin 22'sinde (%30) sintigrafide skar tespit edildi. VUR derecelerine göre grade 1 VUR'lu 15 böbreğin 2'sinde (%13,3), grade 2 VUR'lu 23 böbreğin hiçbirinde (%0), grade 3 VUR'lu 16 böbreğin 7'sinde (%43,7), grade 4 VUR'lu 17 böbreğin 13'ünde (%76,4) skar izlendi. Ayrıca çalışma grubu hastalarından VSUG'de VUR saptanmayan 21 normal böbrekten 2'sinde (%9,5) sintigrafide skar vardı.

VUR'lu böbreklerde sintigrafide izlenen skar bulgusunun VUR derecelerine göre dağılımı tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Sintigrafide saptanan skar bulgusunun VUR derecesine göre dağılımı

	<b>Grade 1</b> <b>(n=15)</b>	<b>Grade 2</b> <b>(n=23)</b>	<b>Grade 3</b> <b>(n=16)</b>	<b>Grade 4</b> <b>(n=17)</b>
Sintigrafide skar var	2 (%13,3)	0 (%0)	7 (%43,7)	13 (%76,4)
Sintigrafide skar yok	13 (%86,7)	23 (%100)	9 (%56,3)	4 (%23,6)

Sintigrafide skar tespit edilen 22 (n=17) VUR'lu böbreğin MR ürografi görüntüleri değerlendirildi. Skar tarif edilen böbreklerdeki patolojik MR bulgularının (fokal parankimal incelleme, fokal kortikal düzensizlik, fokal kistik değişiklikler ve T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde düşük sinyal) dağılımı tablo 4'te verilmiştir. Olgularımızdan skar saptanan böbreklerin MR görüntüleri resim 2-4'te gösterilmiştir.



Tablo 4: Skar tespit edilen VUR'lu böbreklerde MR bulgularının dağılımı

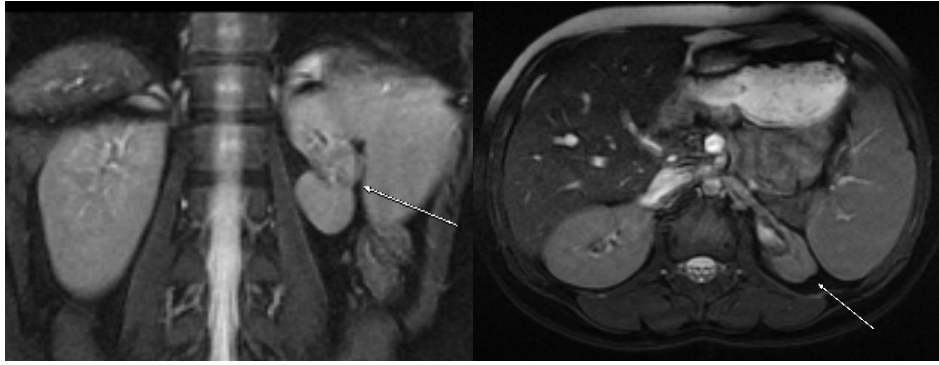
MR ürografi bulguları	Skarlı 22 böbrek
T2A sekansta düşük sinyal	7 (%31,8)
Fokal parankimal incelme	18 (%81,8)
Fokal kistik değişiklik	4 (%18,1)
Fokal kortikal düzensizlik	10 (%45,4)
Normal bulgular	2 (%9,0)



**Resim 2.** Her iki böbreğinde grade 4 VUR bulunan 7 yaşındaki hastanın koronal yağ baskılı FIESTA sekansında, böbreklerde fokal parankimal incelme, kistik değişiklikler, kontur düzensizliği ve fokal T2A sinyal düşüklüğü görülüyor.



**Resim 3.** Sağ böbreğinde reflü izlenemeyen ve sol böbreğinde grade 2 VUR bulunan 7 yaşında kız hastanın koronal yağ baskılı T2A SSFSE sekansı ile alınan MRG kesitinde sol böbrek orta dış kesimde T2A düşük sinyalli skar (*ok*) görülüyor.



**A**

**B.**

**Resim 4.A.** Sağ böbreğinde grade 3 ve sol böbreğinde grade 4 VUR bulunan 10 yaşında erkek hastanın koronal yağ baskılı FIESTA MRG kesitinde, böbrekler arasında boyut farkı, sol böbrek orta kesimde (*ok*) fokal parankimal düzensizlik ve incelme şeklinde skar izleniyor. B. Aynı hastanın aksiyal yağ orta kesimde (*ok*) fokal parankimal düzensizlik şeklinde skar izleniyor.

Çalışma grubunda VUR saptanmadığı halde sintigrafide skar saptanan 2 böbreğe ait MR ürografi görüntüleri ayrıca değerlendirildi. MR ürografide 1 böbrekte skar olan alanda patolojik MR bulgusu (T2A düşük sinyal) izlenirken diğerinde bir bulgu saptanmadı.

VUR'lu böbreklerin 12'sinde sintigrafide perfüzyon ve fonksiyon azalması vardı. VUR derecelerine göre grade 1 VUR'lu 15 böbreğin 1'inde (%13,3), grade 2 VUR'lu 23 böbreğin hiçbirinde (%0), grade 3 VUR'lu 16 böbreğin 5'inde (%43,7), grade 4 VUR'lu 17 böbreğin 6'sında (%76,4) sintigrafide perfüzyon ve fonksiyon azalması izlendi.

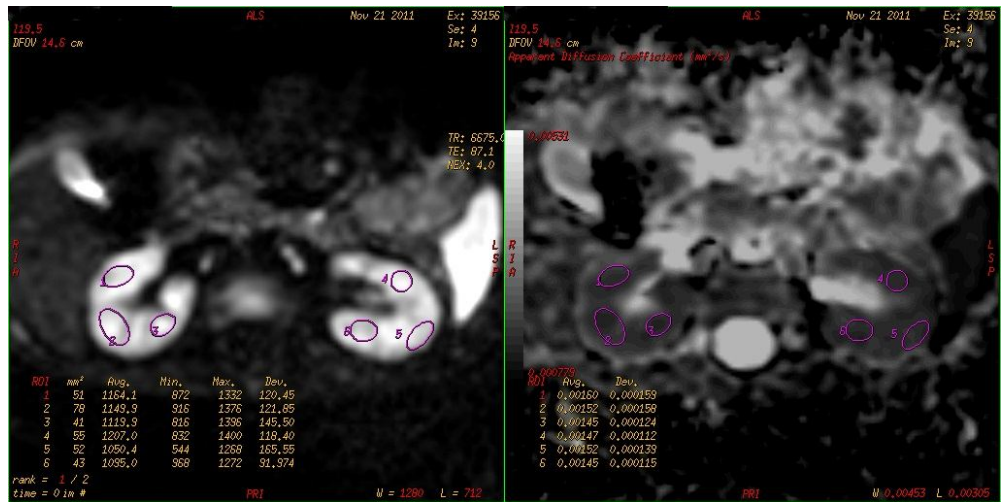
VUR saptanan böbrekler ile kontrol grubunun ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0,73$ ). Ayrıca VUR derecesine göre her bir grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). ADC değerleri grade 1 reflü saptanan böbreklerde ( $n=15$ )  $(1,97 \pm 0,24) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , grade 2 reflü saptanan böbreklerde ( $n=23$ )  $(1,83 \pm 0,37) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , grade 3 reflü saptanan böbreklerde ( $n=16$ )  $(1,98 \pm 0,20) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , grade 4 reflü saptanan böbreklerde ( $n=17$ )  $(2,08 \pm 0,42) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , kontrol grubunda ise ( $n=54$ )  $(1,93 \pm 0,36) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak hesaplandı (tablo 4). Çalışma grubu hastalarından grade 2 (yaş=2), grade 3 (yaş=7) ve grade 4 (yaş=12) VUR saptanan DAG, ADC haritaları ve ROI yerleştirimleri resim 6-9'da verilmiştir. VUR derecesi ve ADC değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=0,138$ ;  $p=0,84$ ).

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan 152 böbrekte ( $n=81$ ), üst pol ortalama ADC değeri  $(1,93 \pm 0,31) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , orta kesim ortalama ADC değeri  $(1,94 \pm 0,31) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , alt pol ortalama ADC değeri  $(1,97 \pm 0,32) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak hesaplandı. Orta, üst ve alt pol ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Tablo 4. Normal ve VUR'lu böbreklerde ortalama ADC değerleri

	Kontrol grubu	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
B üst ADC	1,90±0,35	1,97±0,23	1,83±0,32	1,94±0,19	2,10±0,40
B orta ADC	1,93±0,37	1,96±0,24	1,84±0,32	1,98±0,19	2,06±0,43
B alt ADC	1,96±0,35	1,98±0,26	1,85±0,32	2,02±0,23	2,08±0,45
B tüm ADC	1,93±0,36	1,97±0,24	1,83±0,37	1,98±0,20	2,08±0,42
Median ADC	2,0 (0,9-3)	2,0 (1,38-2,24)	1,91 (1,41-2,37)	2,01 (1,63-2,38)	2,10 (1,36-2,73)
Median yaş	8	7	7	7	8
Ort yaş	7,8±5,4	7,6±3,9	6,2±4,9	7,5±2,9	7,7±4,4

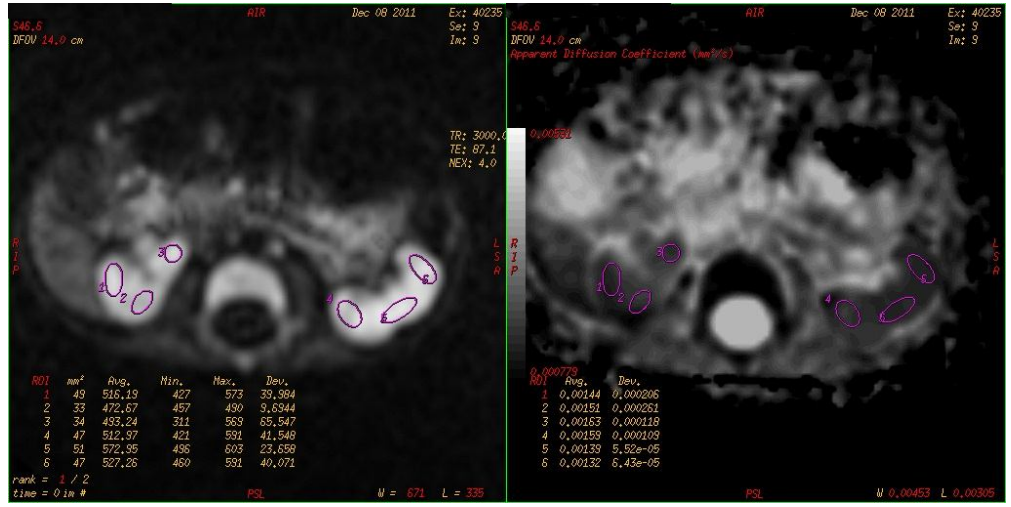
B; böbrek, ADC; apparent diffusion coefficient, Ort; ortalama



### DAG görüntüsü

### ADC haritası

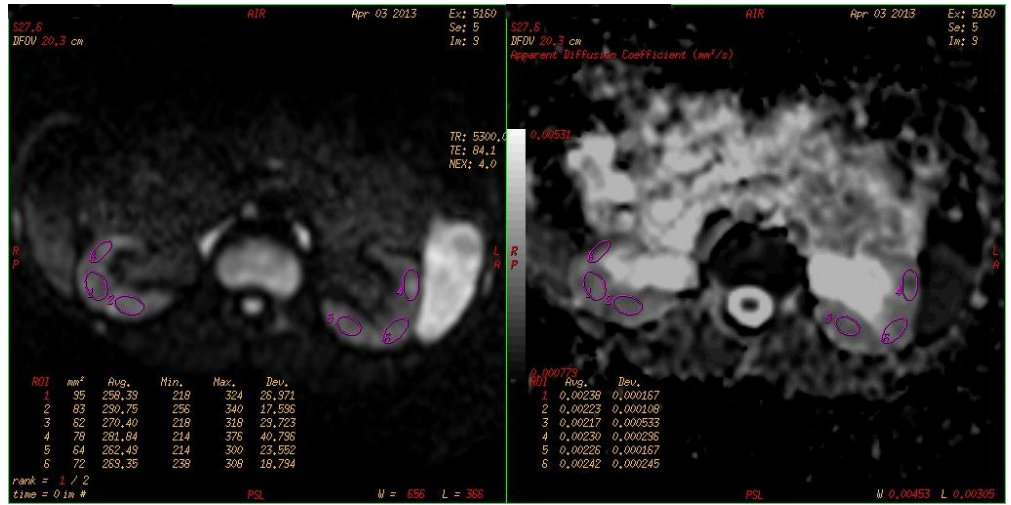
**Resim 5.** Bilateral böbreklerinde 2. derece reflüsü bulunan 2 yaşında erkek hastanın böbrek difüzyon ağırlıklı görüntüsü ve ADC haritasında 3 ayrı noktadan yapılan ölçümler görülmüyor.



**DAG görüntüsü**

**ADC haritası**

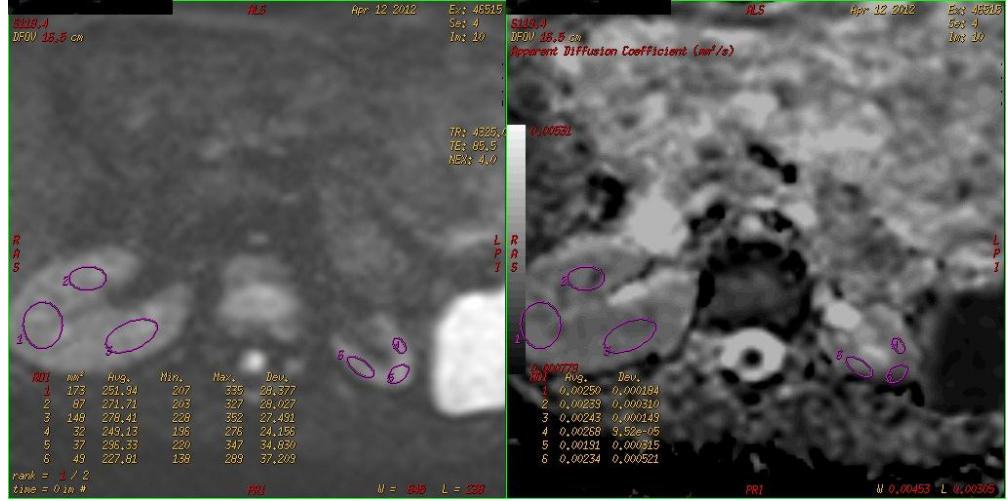
**Resim 6.** Bilateral böbreklerinde 4. derece reflüsü bulunan 2 yaşında kız hastanın böbrek difüzyon ağırlıklı görüntüsü.



**DAG görüntüsü**

**ADC haritası**

**Resim 7.** Bilateral böbreklerinde grade 4 VUR bulunan 7 yaşında kız hastanın böbrek difüzyon ağırlıklı görüntüsü ve ADC haritasında 3 ayrı noktadan yapılan ölçümler görülüyor.



### DAG görüntüsü

### ADC haritası

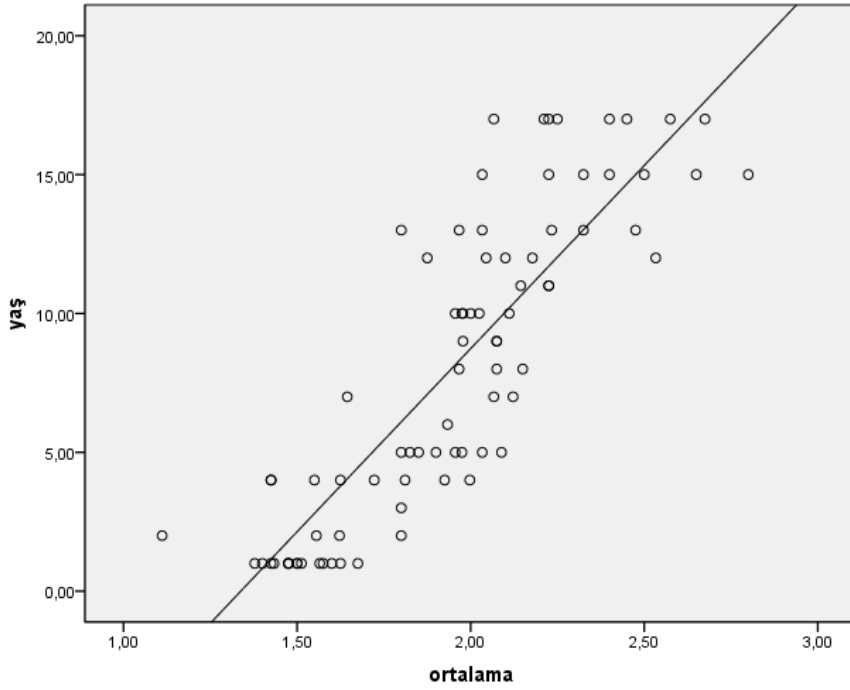
**Resim 8.** Sol böbreğinde grade 3 VUR ve belirgin atrofisi bulunan 12 yaşında kız hastanın böbrek difüzyon ağırlıklı görüntüsü ve ADC haritasında 3 ayrı noktadan yapılan ölçümler görülüyor.

Çalışma grubunda perfüzyonu azalmış olan 16 böbreğin (n=16) ortalama ADC değerleri  $(1,90 \pm 0,39) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

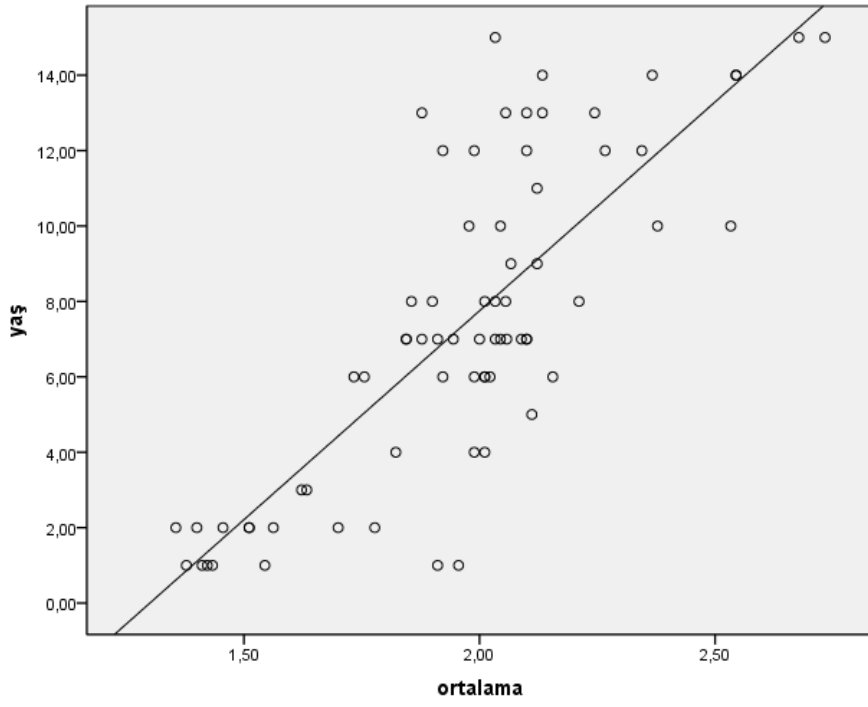
Yaşlara göre kontrol grubunda ADC değerlerine bakıldığında yaş artışı ile ADC değerlerinin artışında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ). VUR'lu böbreklerde de yaş artışı ile birlikte ADC değerlerinde ki artış arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ). Çalışma ve kontrol grubundaki tüm böbrekler için yaş ve ADC değerleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,001$ ). Hasta ve kontrol gruplarına ait grafikler şekil 6-8'de gösterilmiştir. 0-5, 6-10 ve >10 yaş gruplarında tüm böbreklerin ortalama ADC değerleri tablo 6'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Tüm böbreklerin 0-5, 6-10 ve >10 yaş gruplarında ortalama ADC değerleri

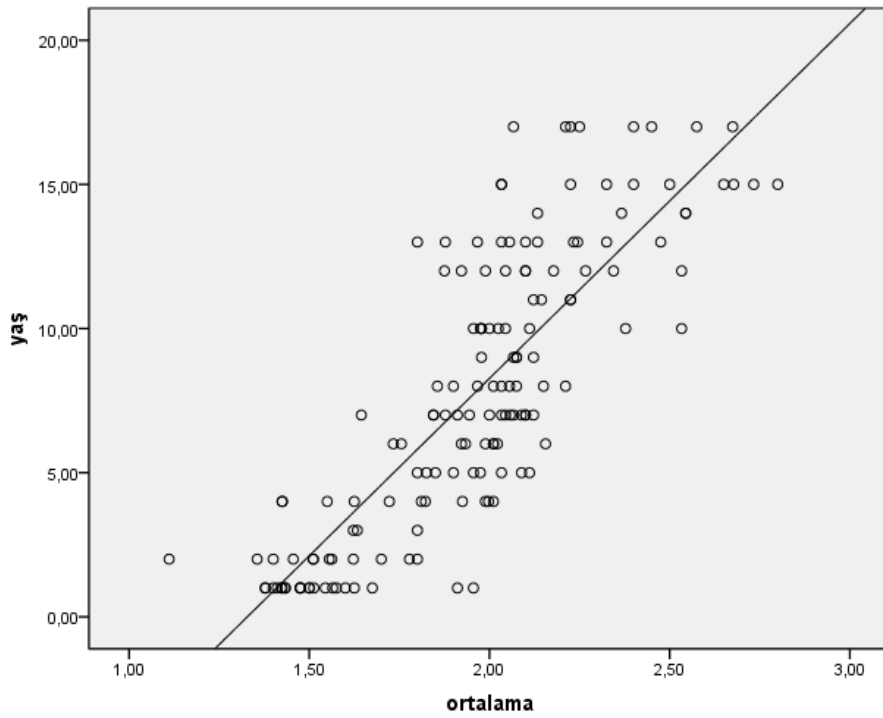
Reflü derecesi	0-5 yaş	6-10 yaş	>10 yaş
Grade 0	1,95±0,21 (n=35)	1,99±0,13(n=11)	2,21±0,22 (n=35)
Grade 1	1,74±0,25 (n=4)	2,01±0,09 (n=6)	2,11±0,09 (n=5)
Grade 2	1,59±0,19 (n=11)	2,00±0,08 (n=5)	2,13±0,17 (n=7)
Grade 3	1,82±0,26 (n=2)	1,99±0,16 (n=11)	2,22±0,17 (n=3)
Grade 4	1,43±0,09 (n=3)	2,04±0,15 (n=7)	2,42±0,32 (n=7)



Şekil 7. Normal böbreklerde ADC ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği



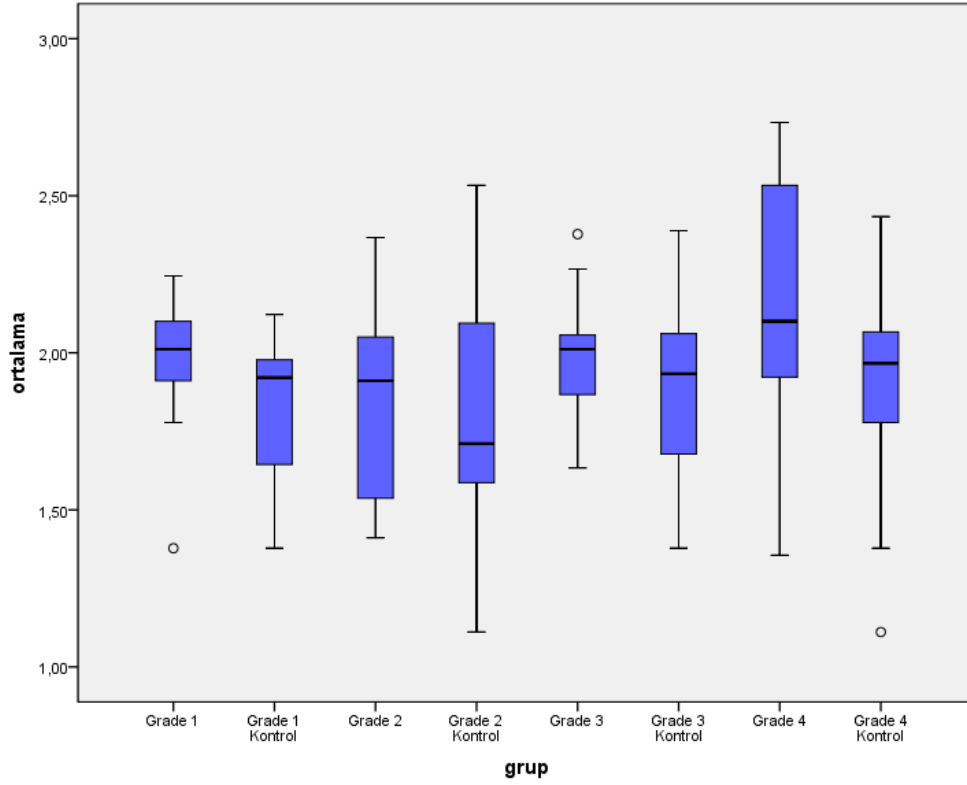
Şekil 8. VUR'lu böbreklerde ADC ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği



Şekil 9. Normal ve VUR'lu böbreklerde yaş ile ADC değerlerinin ilişkisini gösteren box plot grafiği.



Yaşın ADC değerlerini etkilemesi sebebiyle her reflü grubu için o gruba birebir aynı yaş dağılımı gösteren 4 ayrı kontrol grubu oluşturuldu. Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gruplara ait ADC değerlerinin “box-and-whisker” grafiği şekil 10’de gösterilmiştir.



**Şekil 10.** Box and whisker grafiğinde VUR hastaları ve hasta grubuyla aynı yaş dağılımı gösteren kontrol gruplarının ADC değerleri gösteriliyor.

## TARTIŞMA

Pyelonefrite predispozan bir faktör olan VUR, reflü nefropatisi (RN) olarak da tanımlanan renal zedelenme ya da skar ile sonuçlanabilir. Reflü nefropatisi, uzun dönemde kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyona neden olabilir. Ayrıca gebelik sürecinde komplikasyonlara yol açarak ciddi problemlere neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliği bulunan erişkinlerin % 10-15'i, çocukların ise % 3,1-25'inde reflü nefropatisi olduğu bildirilmektedir (5). Bu nedenle VUR saptanan hastalarda RN'ye bağlı erken dönem parankimal değişikliklerin gösterilmesi tedavi ve prognozda önemlidir.

Günümüzde VUR tanısı için kullanılan standart yöntem VSUG olup üriner sistem anatomisinin gösterilmesinde ve reflünün ortaya konmasında başarılı bir tekniktir (57). VUR'lu hastalarda üst üriner sistemin görüntülenmesindeki temel amaç, renal skar oluşumunu saptamak ve eşlik eden üriner anomalileri ortaya koymaktır. Bu amaçla VUR'lu çocuklarda renal kortikal sintigrafi, intravenöz pyelografi ve ultrason görüntüleme yapılır (58). Renal sintigrafik incelemelerde kullanılan ajanlar dimerkaptosüksinik asit (DMSA), glukohptonat ve merkuptoasetiltriglisindir (MAG-3). Üriner sistemin sintigrafik çalışmalarla değerlendirilmesinde, renal fonksiyonlar hakkında sayısal değerlerde bilgi almak mümkündür, ancak anatomik detay ve doku karakterizasyonu yeterli değildir ve elde edilen sonuçların bir görüntüleme yöntemi ile kombine edilmesi gerekmektedir (59,60). Pyelonefrite bağlı skar tesbitinde sintigrafinin duyarlılığı %80 ile %100 arasında değişmektedir (61). İntravenöz pyelografide renal skar kortikal kalınlıkta azalma olarak görülse de, günümüzde VUR tanısında kullanılan bir yöntem değildir (62). Renal ultrasonografi (USG), hidronefrozu, büyük renal skarları ve obstrükte renal toplayıcı sistem duplikasyonlarını gösterebilir (63). Sintigrafide akut pyelonefrit odağı, kalıcı renal skardan ayırt ayırım genelde 6 ay sonraki kontrol sintigrafiyle yapılır (49). USG ve IVP'de 1-2 yıla kadar skar görülemeyebilir (58). MR ürografi çok çeşitli patolojilerde problem çözücü olarak kullanılması sebebiyle son yıllarda ilgi çeken görüntü yöntemlerinden biri olmuştur. MR ürografi iki farklı görüntüleme stratejisi temelinde gerçekleştirilir. İlki üriner traktın statik-sıvı

görüntülerini elde etmek için kullanılan kontrastsız T2 ağırlıklı pulse sekanslarıdır. T2A MR ürogramlar 'intrensek kontrast madde' görevi yapan durağan suyun T2 yüksek sinyalinden elde edilir. Ağır T2A sekanslarla yapılan görüntülemelerde temel prensip idrarın yüksek sinyal intensitesine sahip olması ve üriner sistemi çevreleyen solid dokular ile arasında yüksek kontrast oluşturmasıdır.. Bu sayede renal ekskretuar fonksiyonlar yetersiz olsa bile, belirgin dilate olan sistemlerin gösterilmesinde optimal başarı sağlanır. Ancak T2A sekanslar böbrek fonksiyonları hakkında bilgi sağlayamaz ve dilate olmayan toplayıcı sistemlerdeki patolojileri görüntülemelerde daha az duyarlıdır (64).

MR sistoüretrografi ise VSUG ve MR ürografi avantajlarını bulunduran iyonizan radyasyon içermeyen ve ek olarak anatomik detay sağlayabilen bir tekniktir. Ancak pahalı olması ve uygulamada ki zorluklar dezavantajdır (65).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme 1990'lı yıllarda beyinde akut inmeyi göstermesiyle tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır (66). Ekoplanar görüntülemenin tanımlanması ve harekete bağlı artefaktları azaltan solunum ve kardiyak tetiklemeli tekniklerin uygulanmasıyla DAG abdomen incelemelerinde tanısız uygulamalarında kendine yer bulmuştur. Karaciğer ve diğer organlarda tümörlerin değerlendirilmelerinde kullanılmaktadır. Son yıllarda ise böbrek fonksiyon ve parankim hastalıklarının değerlendirilmesi konusunda bir çok çalışma mevcuttur (9,10,12-15). Bu çalışmalarda böbreklerin glomerüler filtrasyon hızları ile ilişkisi, diyabet gibi glomerüloskleroz yapan sistemik hastalıklarda, fibroziste ve enfeksiyon durumlarında difüzyon değişiklikleri değerlendirilmiştir. VUR'un patofizyolojisinde RN'ye bağlı skar gelişimi ve fibrotik değişikliklerin geliştiği iyi bilinmektedir (16).

Difüzyon katsayısı difüzyon miktarını tanımlar. Kapiller perfüzyon, hareket, ısı ve manyetik duyarlılık gibi faktörler in vivo olarak difüzyon katsayısı ölçümünü etkilemektedir. Bu faktörler nedeniyle difüzyon katsayısı terimi yerine, görünen difüzyon katsayısı ("Apparent Diffusion Coefficient" = ADC) terimi kullanılmaktadır (67).DAG'de difüzyona duyarlılığı sağlayan b değerleri olup yüksek b değerlerinde (500-1000 sn/mm<sup>2</sup>) dokulardaki T2 etkisi minimuma

indirilerek serbest difüzyona karşı duyarlılığın arttığı bilinmektedir (13). Yüksek ADC değerleri difüzyon etkisinin hemen tamamını yansıtırken düşük ADC değerlerinde perfüzyon ve difüzyon etkisi birliktedir (68).

DAG'de anatomik detay konvansiyonel sekanslara göre yetersizdir. Bu durum seansta kullanılan güçlü gradientlere ve yeterli sinyal-gürültü oranı sağlanamaması sebebiyledir. Özellikle kafa tabanı seviyesinde paranazal sinüsler ve temporal kemiklere yakın alanlarda manyetik duyarlılığa bağlı oluşan anatomik distorsiyon artefaktları görüntülerde ciddi bozulmalara yol açmaktadır. Hasta hareketi de diğer bir artefakt nedenidir. DAG mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar ve ADC ölçümlerinde güvenilirliği azaltır (69). Abdomende difüzyonla ilgili çalışmalar ultrafast dizinlerin tanımlanmasıyla gerçekleştirilmiş olup tüm bilgiyi tek nefeste elde etmeyi mümkün kılmıştır. Böylece sinyal-gürültü oranını düşüren ve nicel analizleri zorlaştıran artefaktlar azaltılmıştır. Bu ultrafast dizinler 30-60 ms civarında bilgi toplayan ekoplanar görüntüleme dizinleridir. Böylece makroskopik düzeyde fizyolojik hareketlerin oluşturduğu artefaktlar azaltılmış olur (69).

DAG böbrek fonksiyonları hakkında non-invazif bilgi verebilen bir yöntemdir. Bu teknik hem sağlıklı hem de ileri derecede böbrek hastalarında kolaylıkla uygulanabilir. Böbrek fonksiyonlarının gerilemesindeki dereceyi de ortaya koyabilmektedir (13). Moleküler su hareketleri daha çok tübül hücrelerinde gerçekleşir ve bu hareket, nefronda bulunduğu yere göre aktif veya pasif transportla sağlanır (71). Böbrek, parankim içindeki su moleküllerinin hipomotilitesi, yüksek kan akımı ve akışkan taşıma fonksiyonu sayesinde difüzyon çalışmaları için çok uygundur (72,73).DAG sayesinde eş zamanlı olarak bir dokunun perfüzyonu ve difüzyonu hakkında bilgi edinilebilir. Böylece normal ve anormal dokular birbirinden ayrılabilir (13). Karmaşık anatomik ve fizyolojik yapıları sebebiyle böbrekler difüzyon MRG açısından ileri derecede ilgi çekmektedir (9-11).

Renal fonksiyonlar genellikle güvenilir olarak kabul edilen nükleer sintigrafik incelemelerle değerlendirilir. Ancak bu yöntem radyasyon içerir ve çözünürlüğü

düşüktür. Bu teknikle glomerüler filtrasyon hızı değerlendirilebilirken, böbrek difüzyonu değerlendirilemez. Ayrıca renal korteks ve medulla ayrımı da yapılamamaktadır (74). Ekoplanar DAG'de de çözünürlük düşük olduğundan korteks ve medulla ayrımı yapılamayabilir (11).

ROI'yi korteks ve medullada ayrı ayrı yerleştirmenin zorluğu nedeniyle Cova ve ark. yaptıkları çalışmada, korteksi ve medullayı ayrı ayrı değerlendirmek yerine EPI'nin uzaysal çözünürlüğündeki kısıtlılık ve hareket artefaktları sebebiyle ROI'nin kortikomedüller bileşkenin merkezinde olması gerektiğini bildirmişlerdir (75). Bizim çalışmamızda da korteks ve medulla ayrımı yapılamamış ve ROI kortikomedüller alana yerleştirilmiştir.

Nefes tutturularak alınan DAG tekniğinde en önemli avantajlar, görüntüleme zamanında kısıtlama ve solunum hareketine bağlı artefaktların azaltılmasıdır. Bu yöntemle, küçük lezyonlardan alınan ölçümler daha güvenilir olurken sinyal gürültü oranı da düşmektedir. Nefes tutturulmadan alınan DAG çalışmalarında ise daha ince kesitler alınabilmekte, yüksek sinyal gürültü oranı sağlanmakta ve multipl *b* değerleri kullanılabilir. Her iki teknikte de respiratuar ve kardiyak tetikleme kullanılması hareket artefaktını azaltır. Ancak buna bağlı görüntüleme zamanı da uzamaktadır (76,77).

Siegel ve ark. (78) sağlıklı gönüllülerde nefes tutturmadan yaptıkları MR difüzyon görüntüleme çalışmasında, renal ADC değerlerinde denekler arasında büyük farklılıklar saptamışlardır. Ancak bu farklılık yaşa bağlı ortaya çıkabilir ve çalışmada deneklerin ortalama yaşı verilmemiştir. Thoeny ve ark (13) nefes tutturmadan ve kardiyak tetikleyici kullanmadan yaptıkları DAG çalışmasında renal ADC ölçümleri arasında denekler arasında farklılık saptamamışlardır. Ayrıca aynı çalışmada gönüllülerde kardiyak tetiklemeli ve kardiyak tetiklemez elde olunmuş renal ADC ölçümleri arasında fark bulmamışlardır (13). Özellikle çocuklarda hızlı kalp atımı ve ritmik değişiklikler olabildiğinden TR süresi uzamakta ve bu durum ADC haritalarının imaj kalitesini ve doğruluğunu negatif etkileyebilmektedir (13). Normal nefes sırasında imaj elde edilebilmesi çocuklarda büyük avantajdır. Bizde çocuk yaş

grubunda, nefes tutma ve kardiyak tetikleme kullanım güçlüğünden dolayı nefes tutmasız ve kardiyak tetikleme olmadan DAG tekniğini kullandık.

Günümüzde DMSA sintigrafisi, renal skar oluşumu renal inflamasyonun tespitinde en duyarlı ve özgül yöntemdir (79). ÜSE pozitif olup VSUG'de VUR saptanan 1 yaşından küçük çocuklarda yapılan çalışmada, DMSA sintigrafisinde skar oranı %16 olarak bildirilmiştir (80). Yapılan başka bir çalışmada ise ÜSE pozitif olup VSUG'de VUR saptanan 2 yaşından büyük çocuklarda DMSA sintigrafisinde skar oranı %40 olarak bildirilmiştir (81). Semptomatik VUR bulunan çocuklarda yapılan çalışmalarda renal skar oranları %10-40 arasında bildirilmektedir (82-84). Bizim çalışmamızda ise, ÜSE pozitif olup VUR saptanan 46 çocukta DMSA sintigrafisinde renal skar oranını tüm yaş grupları için % 36,9 (n=17) olarak bulduk. 2 yaşından küçüklerde bu oranı %8,6 (n=4), 2 yaşından büyükler içinse %28,2 (n=13) olarak saptadık. Skar oranlarımız ilk iki çalışmaya göre düşük olsa da diğer çalışmalarla benzerdi.

Grade 3 ve üzeri VUR olan çocuklarda renal skar gelişimi, grade 1 ve 2 VUR olan çocuklara göre belirgin daha yüksektir (85). Ayrıca yüksek dereceli reflü durumunda düşük dereceli reflüye göre iki kat pozitif DMSA oranı mevcuttur (86). Gonzales ve ark. (87) yaptıkları çalışmada grade 1-2 VUR olanlarda renal skar oranlarını %14, grade 3-4 VUR olanlarda ise % 40 olarak belirtmişlerdir. Skoog ve ark. (32) grade 1 VUR vakalarında %5, grade 2'de %6, grade 3'te %17 ve grade 5'te %50 oranında renal parankimal skar bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise renal parankimal skar, grade 1 VUR vakalarında %9, grade 3'te %31 ve grade 4'te %59 olarak bulundu. Yüksek grade VUR'lularda renal skar oranları literatürle uyumlu ve yüksek bulundu. Grade 3 ve üzeri VUR'lu olgularda renal skar riskinin yüksek olması nedeniyle yüksek grade VUR'da klinik takip ve tedavi daha önemlidir.

Renal skarların tespiti, RN'nin hipertansiyon ve renal disfonksiyon gibi sonuçlara yol açması nedeniyle klinik pratikte önemlidir (88). DMSA, skar tespitinde altın standart olup duyarlılığı %80-%100 arasındadır (89,90). Buna karşın, genç çocuklarda düşük doz radyasyonun potansiyel riskleri mevcuttur. DMSA renal

toplayıcı sistem duplikasyonu ve kaliksiyel anormallikleri saptamada, düşük uzaysal rezolüsyonu nedeniyle sınırlıdır (90). Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, kontrastlı MR'de pyelonefritik fokus saptamada duyarlılık %91 özgüllük %93 olarak belirtilmiştir. Kovanlıkaya ve ark. (49) yaptıkları bir çalışmada s bu oranları sırasıyla, kontrastlı MR'de %90,9 ve %88,8 olarak bulmuşlardır. Wang ve ark. (91) 16 rat üzerinde yaptıkları bir çalışmada rat böbreklerine elektrokoter ve alkol ablasyonu uygulayarak renal skar oluşturmuşlardır. Daha sonra 1.5 T MR'da Gd-DTPA kontrast ajanı kullanarak görüntüleme yapmışlardır. Görüntü elde edildikten sonra rat böbrekleri histopatolojik olarak da değerlendirilmiştir. Patolojik değerlendirme altın standart kabul edildiğinde MR'de skar saptama duyarlılığı %69 özgüllüğü ise %93 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca skar volümünü ve böbrek volümünü de ölçerek MR'de ortalama skar saptama yüzdesini tek böbreğin %0,5'i olarak hesaplamışlardır. Lonergan ve ark. (92) yaptıkları bir çalışmada ise, gadolinyumlu ve inversion-recovery sekanslarını içeren MR görüntüleme, pyelonefritik lezyon saptama oranını ve gözlemciler arası tutarlılığı sintigrafiden yüksek bulmuşlardır. MR ürografi avantajlarını radyasyon yokluğu, artefakt azlığı, tübüler fonksiyon hakkında daha fazla bilgi ve iki taraflı veya kötü böbrek fonksiyon durumlarında da nicel bilgiler vermesi olarak belirtmişlerdir. Dezavantajlarını ise pahalı olması ve sedasyon gerekliliği olarak belirtmişlerdir. DMSA sintigrafide skar tespit edilen 22 böbrek bizim çalışmamızda MR ürografide değerlendirildiğinde, MR bulgularından, (fokal parankimal incelme, fokal kortikal düzensizlik, fokal kistik değişiklikler ve T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde düşük sinyal) en az 1 tanesinin varlığı skar için pozitif kabul edildiğinde 22 böbrekten 19'u (%86) MR'de de patolojik olarak tanımlanmaktadır. Ancak MR bulgularından en az 2 tanesinin varlığı skar için pozitif kabul edilirse, MR pozitif böbrek sayısı 9'a (%40) düşmektedir. Bu bilgiler ışığında sintigrafî altın standart kabul edildiğinde, çalışmamızda kontrastsız MR ürografide fokal skar saptama oranı %86 olarak bulunmuştur. Kontrastlı yapılan çalışmalarla bu oran benzer olup, kontrast verilemeyen olgularda kontrastsız MR ürografi alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Özellikle renal fonksiyon bozukluklarında nefrojenik sistemik skleroz (NSF) riski bilinmektedir. Çocuk yaş grubunda uzun yaşam süresi ve mevcut renal hastalık nedeniyle hastalık takibinde çok sayıda tanısal tetkikin yapılacağı göz önüne alınırsa, kontrastsız MR ürografi alternatif olarak

kullanılabilir. Ancak bu konuda duyarlılık ve özgüllük değerlendirmesi açısından geniş vaka serilerinde kontrollü randomize çalışmalar gereklidir.

Yıldırım ve ark. (93) 20 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, renal arter stenozu (RAS) şüphesi olan hastaları MR anjiyografi ile değerlendirmişler. ADC değerlerini, alınan  $b$  değerlerine göre düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırmışlar ve renal arter stenoz oranıyla ADC değerlerini karşılaştırmışlar. Bu çalışmada yüksek ADC değeri ( $ADC_{yüksek}$ ) olarak kabul edilen 889 ve 1000  $s/mm^2$ 'nin perfüzyondan arındırılmış bir ADC değeri vereceği ve düşük ADC değeri ( $ADC_{düşük}$ ) olan 0-333  $s/mm^2$ 'nin daha çok perfüzyon etkilerini ortaya koyacağı düşünülmüş. 39 böbreğin stenoz oranları, düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırılan ADC değerleri ile karşılaştırılmış. 39 böbrekten 13 tanesinde RAS tespit edilmiş. RAS'li ve normal böbrekler için sırasıyla,  $ADC_{düşük}$  ( $1.9 \pm 0,2$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ve ( $2,1 \pm 0,2$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ( $P=0,02$ ),  $ADC_{orta}$  ( $1,7 \pm 0,2$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ve ( $1.9 \pm 0,1$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ( $P=0,006$ ),  $ADC_{yüksek}$  ise ( $1,8 \pm 0,2$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ve ( $2,0 \pm 0,1$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ( $P=0,012$ ) olarak hesaplanmış olup RAS'li böbreklerde ADC değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuş. Thoeny ve ark. (13) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, düşük  $b$  ile yapılan ADC ölçümleri ( $3,5 \pm 0,47$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ile yüksek  $b$  ile yapılan ADC ölçümleri ( $1,67 \pm 0,11$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  arasında ciddi fark bulmuşlardır (13). Bu durum düşük  $b$  değerlerinde, perfüzyonun ve difüzyonun ADC ölçümlerini birlikte etkilemesine, yüksek  $b$  değerlerinde ise hemen tamamen sadece difüzyonun ADC ölçümlerini etkilemesine bağlanabilir (94). Bizim çalışmamızda ise, sintigrafide perfüzyonu azalmış olan VUR'lu 16 böbreğin, ortalama ADC değerleri ( $1,90 \pm 0,39$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ile normal grubun ortalama ADC değerleri ( $1,93 \pm 0,36$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Bu durum çalışmamızda kullandığımız  $b$  değerini, difüzyonu yansıtacak şekilde yüksek ( $600$   $sn/mm^2$ ) belirlememiz ve perfüzyonu yansıtacak düşük  $b$  değerlerinde görüntüleme yapmamamızdan kaynaklanabilir.

Müller ve ark. (9) hidrasyona bağlı renal ADC değerlerindeki değişimi araştırdıkları çalışmada, sağlıklı gönüllülerde hidrasyon öncesi ve sonrası böbrek ADC değerlerini sırasıyla, ( $2,88 \pm 0,65$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$  ve ( $3,56 \pm 0,32$ )  $\times 10^{-3}$   $mm^2/sn$



bulmuşlardır. Sonuç olarak hidrasyon sonrasında, hidrasyon öncesine göre ADC değerlerinde %25 oranında artış saptadıklarını belirtmişlerdir (9). Bu çalışmada düşük *b* değerleri kullanılmış olup, böbrekte ADC'ye perfüzyon etkisi belirgin olmaktadır. Bizim çalışmamızda ise ADC'yi perfüzyon etkisinden kurtaran yüksek *b* değeri belirlenmiş olup, hastaların hidrasyon durumlarına dikkat edilmemiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda IV furosemid enjeksiyonu ile böbreklerde ADC değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığı da bildirilmiştir (71).

Genel olarak hücre yoğunluğunun, ADC değerlerini düşürdüğü bilinmektedir (30). ADC değerleri beyinde ve ekstra kranial tümörlerde hücre yoğunluğunu değerlendirmede kullanılır. Yüksek hücre yoğunluğu, yoğun hücre zarı demek olup difüzyonu kısıtlar (54). Ayrıca yüksek selülarite, düşük ekstrasellüler alana ve yüksek intraselüler su varlığına neden olup ADC değerlerini düşürür (95). ADC düşüşüne kollajen depozisyonunun da etkisi olduğu düşünülebilir ama bu tartışmalıdır (96). Togao ve ark. (97) 14 fare üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 fareye tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturmuşlar. Kontrol grubunda olan 9 farenin ADC ölçümleri obstrüksiyon yapılan fare grubu ile eş zamanlı olarak yapılmış. Obstrüksiyon oluşturulan tarafta 0. gün yapılan ADC  $(1,02 \pm 0,06) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn değerinde ölçülmüş olup 3. gün ölçümünde %29±9 azalarak  $(0,73 \pm 0,09) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ölçülmüştür (p< 0,001). 7. gün yapılan ADC ölçümünde ise ADC değerleri %44±11 azalarak  $(0,57 \pm 0,10) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn değerine düşmüştür (p< 0,001). Patolojik incelemede, renal dokuda fibroblastların artışı ile karakterize fibrotik değişiklikler tespit edilmiş olup, ADC ölçümlerinin renal fibroziste noninvazif bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Baek ve ark. (16) tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada cerrahi olarak steril reflülü böbrekler oluşturmuşlardır. Kontrol grubunda 5 tavşan, sham operasyonlu grupta 7 tavşan ve VUR'lu grupta 8 tavşan yer almıştır. Cerrahiden 3 hafta sonra böbrekler histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. VUR'lu tavşanların histopatolojik bulgularıyla diğer grupların histopatolojik bulguları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak reflü grubunda, tübüler epitelde fokal incelleme ve kortikal interstisyel genişleme alanları saptanmıştır. Ayrıca yüksek basınçlı reflüsü olan iki böbrekte, ekstrasellüler matriks hacminde ve ortalama distal tübül çaplarında artış olup, VUR'lu böbreklerin hiçbirinde inflamatuvar hücre

görülmemiştir (16). Togao ve ark. (97) çalışmalarında üreteri bağlayarak pelvik basınçta ani ve hızlı bir yükseliş sağlamışlar, Baek ve ark. (16) çalışmalarında ise VUR'lu böbreklerde pelvik basınçta belirgin artış oluşmamıştır. Bu çalışmada pelvik basınç artışı, sadece miksiyon modellemesi şeklinde infüzyon sırasında oluşturulmuş ancak 2 böbrekte yüksek basınçlı reflü gerçekleştirilebilmiştir. Buna rağmen basınç artışı anlık olduğundan, renal parankimal değişiklikler Togao ve ark.'nın (97) çalışmasından çok uzak kalmıştır. Bazı çalışmalar steril reflünün yüksek basınçlarda dahi nefropati geliştirmeyeceğini göstermiştir (30,98). Bizim çalışmamızda da VUR'lu böbrekler ile kontrol grubu ADC değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmaması ve VUR derecesiyle ADC değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmaması, reflünün diffüz nefropati yapıcı etkisi olmadığını desteklemektedir. Bu durum VUR'lu çocuklarda miksiyon sırasında pelvik basıncın belirgin arttığı durumlarda dahi, reflü akımların kısa süreli olması ile açıklanabilir. Ancak RN'ye reflü derecelerinin, reflü sürelerinin ve pelvik basıncın etkisini ortaya koyabilecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. VUR'lu böbreklerin tümünde difüzyon kısıtlılığı saptanmamış olması, RN'de etkilenimin diffüz olması yerine fokal olmasıyla açıklanabilir.

Fukuda ve ark.'nın (11) yaptıkları çalışmada farklı hastalıkları sebebiyle batin MR yapılan 51 hastada  $b$  değerleri  $b_1 = 1.51$ ,  $b_2 = 55.3$ ,  $b_3 = 36.6$ ,  $b_4 = 317$ ,  $b_5 = 932$  sn/mm<sup>2</sup> alınmıştır. Bu  $b$  değerlerinden ilk 3'ü düşük ADC değeri ( $ADC_{düşük}$ ), son iki değer ise yüksek ADC değeri ( $ADC_{yüksek}$ ) olarak kabul edilmiştir. ROI üst ve orta kesimlerde parankimde mümkün olduğunca büyük olarak yerleştirilerek, ADC değerleri  $b$  değerlerine göre 4 şekilde ölçülmüştür ( $b_2-b_1$ ,  $b_4-b_3$ ,  $b_5-b_3$  ve  $b_5-b_4$ ). Üst ve orta kesim ADC değerleri arasında, düşük  $b$  değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuş, yüksek  $b$  değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum yüksek  $b$  değerlerinde perfüzyon etkisinin tamamen elimine edilmesine ve sadece difüzyon etkisinin ortaya çıkmasına bağlanmıştır (11). Bizim çalışmamızda  $b$  değeri 600 sn/mm<sup>2</sup> olarak belirlenmiş olup 152 böbrekte orta, üst ve alt polden yapılan ölçümlere ait ADC değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bizim çalışmamız da göstermektedir ki yüksek  $b$  değerleri ile Fukuda ve ark. (11) yaptıkları çalışmada olduğu gibi perfüzyon etkisinden

arındırılmış ve saf difüzyon etkisinin belirlediği ADC değerleri ölçülebilmektedir. Bu nedenle, difüzyonun etkilendiği renal parankimal fibrozis gibi patolojilerin araştırıldığı çalışmalarda, yüksek  $b$  değerleri kullanılması perfüzyon etkisinden kurtulmak açısından yararlı olabilir.

Çocuklarda yaş, renal ADC değerlerini etkileyen önemli bir faktördür (99). Jones RA ve Grattan-Smith JD'nin 62 sağlıklı çocuk (35E, 27K, 7gün-18yaş) üzerinde yaptığı bir çalışmada böbrek ADC değerleri ölçülmüştür. ADC ölçümleri için,  $b$  değeri 50, 200 ve 350 sn/mm<sup>2</sup> belirlenmiştir. Çalışma grubunda böbreğin tamamından ADC değeri ölçülmüş ve yaş ile ilişkisine bakılmıştır. Çocukluk çağı boyunca, ADC değerlerinde %100'e varan oranda artış bulunmuştur (99). Aynı çalışmada, daha güçlü difüzyon ağırlıklarında ölçülen ADC değerlerinin, yaşa bağlı farklılık gösterebileceği vurgulanmıştır. Biz de çalışmamızda yüksek  $b$  değerli (600 sn/mm<sup>2</sup>) ADC ölçümleri ile yaş arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde pozitif güçlü korelasyon saptadık. Bu sonuçlar, ADC değerleri ile yaş arasındaki güçlü pozitif korelasyonun, yüksek  $b$  değerlerinde de bulunduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda yaşın ADC değerine olan güçlü etkisi tespit edildiğinden, VUR derecelerine göre oluşturulan gruplarımız için birebir yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu oluşturularak renal ADC ölçümleri karşılaştırıldı. Gruplararası anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar vardı. MR ürografinin kontrastsız yapılması nedeniyle skar değerlendirmesinde kontrastlı görüntülerin tanıya katkısı kullanılamamıştır. Bu durum MR ürografide literatüre göre skar saptamadaki duyarlılığımızı düşürmüştür. Renal difüzyon görüntüleme tekniğinin çekim parametrelerine bağlı olması ve fikir birliğine varılmış bir  $b$  değerinin olmaması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Renal difüzyon çekim tekniğinde,  $b$  değerini tek değer (600 sn/mm<sup>2</sup>) almamız nedeniyle farklı  $b$  değerlerindeki ADC ölçümleriyle değerlendirme yapamadık. Çalışmamıza dahil VUR'lu hasta sayısının az olması da diğer bir sınırlılıktır. (örneğin grade 5 VUR'lu hasta çalışma grubunda yoktu.) İnfant döneminden itibaren çocukluk dönemi boyunca renal ADC değerleri %100'e varan oranda artış göstermektedir (99). Bu da ADC ölçümlerimizi etkileyen diğer bir

faktördür. Ayrıca çalışma ve kontrol grubunda, böbrek fonksiyonları açısından kreatin klirensi bakılmamış olması diğer bir sınırlılıktır.

Sonuç olarak RN’de renal etkilenimin fokal ya da diffüz olabilirdiğiyle ilgili tartışma söz konusudur. Bu etkilenimin en ciddi sonucu RN’de fibrozis gelişimi, renal parankim ADC değerlerinde düşüşe yol açar. Ancak, bizim sonuçlarımız VUR’lu böbrekler ile normal böbrekler arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını göstermiş olup, RN’de renal etkilenimin fokal olduğunu desteklemektedir. Yaş ile ortalama ADC değerleri arasında kuvvetli korelasyon bulunması, renal DAG çalışmalarında kontrol grubu yaş dağılımının önemini göstermektedir. Kontrastsız MR ürografide renal skar saptama oranının %86 olarak bulunması, kontrast verilemeyen olgularda da MR ürografinin tanısal olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

## SONUÇLAR

- DAG'de 600 sn/mm<sup>2</sup>b değerinde normal böbreklerin ortalama ADC değeri  $(1,93\pm 0,36)\times 10^{-3}$  olarak bulundu.
- VUR'lu böbrekler ile kontrol grubu böbrek ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- VUR derecesi ile böbrek ADC değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- İnfant döneminden geç çocukluk çağına kadar, yaş ile renal ADC değerleri arasında pozitif kuvvetli korelasyon saptandı.
- Kortikal sintigrafide skar rapor edilen 22 böbrekten 19'unda kontrastsız MR görüntülerde skar görüldü.
- Yüksek grade VUR'lularda renal skar oranları yüksek bulundu.
- Sintigrafide perfüzyonu azalmış olan VUR'lu böbrekler ile kontrol grubunun ortalama ADC değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

## ÖZET

### **Vezikoüreteral Reflüsü Olan Çocuklarda Böbreklerin Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları**

BAYRAM Recep

Bu çalışmada amaç, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ölçülen böbrek “Apparent Diffusion Coefficients” (ADC) değerleri ile vezikoüreteral reflü (VUR) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Sık üriner sistem ve ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçirme şikayeti olup voiding sistoüretrografide (VSUG) VUR saptanan ve DAG görüntülemesi bulunan 46 hastanın (8 Erkek, 38 Kız, ortalama yaş  $7,3\pm 4,2$ , 1yaş-15yaş) VUR’lu 71 böbreği çalışmaya alındı. Kontrol grubunda 54 hastanın (21 Erkek, 33 Kız, ortalama yaş  $7,7\pm 5,2$ , 1 yaş-17 yaş) normal olan 81 böbreği yer aldı. Çalışmada 1.5 T MR cihazı ile nefes tutmadan,  $b = 600$  sn/mm<sup>2</sup> değeri kullanılarak, aksiyal planda DAG tetkiki yapıldı ve böbrek parankiminden yapılan ADC ölçümleri hesaplandı. İstatistiksel analiz için student t testi ve pearson korelasyon analizleri kullanıldı.

Olgular klinik ve laboratuvar değerlerine göre 5 gruba ayrıldı. Renal DAG incelemede ortalama ADC değeri kontrol grubu böbrekler için  $(1,93\pm 0,36) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, VUR’lu böbreklerde ise grade 1 için  $(1,97\pm 0,24) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, grade 2 için  $(1,83\pm 0,37) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, grade 3 için  $(1,98\pm 0,20) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ve grade 4 için  $(2,08\pm 0,42) \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulundu. VUR’lu böbrekler ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. VUR derecesi ile böbrek ADC değerleri arasında korelasyon izlenmedi ( $r = 0,138$ ,  $p = 0,84$ ). Diğer yandan kontrol grubu ve çalışma grubunda yaş ile ADC değerleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,0001$ ). Renal kortikal sintigrafide skar bulunan 22 böbreğin 19’unda MR ürografide skar bulgusu saptandı.

Sonuç olarak VUR'lu böbreklerde DAG'de diffüz nefropati bulgusu gösterilememiştir. Bu sonuç RN'de etkilenimin fokal olmasını desteklemektedir. Böbrek ADC değerleri yaş ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiğinden böbrekte planlanan DAG çalışmalarında yaşın önemli etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Vezikoureteral Reflü, Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme, Nefropati

## SUMMARY

### **Renal Diffusion Weighted Magnetic Resonans Imaging Findings of Children With Vesicoureteral Reflux**

BAYRAM Recep

The aim of this study was to investigate the relationship between the vesicoureteral reflux and apparent diffusion coefficients (ADC) measurements by the renal diffusion magnetic resonans imaging (DMRI).

The study group comprise 71 kidneys with VUR on *voiding* cystourethrogram (VCUG) of 46 patient (8 boy, 38 girl, mean age  $7,3\pm 4,2$ , range 1 to 15 years)complain of frequent urinary tract infection (UTI) with DMRI. Control group comprise normal 81 kidneys of 54 patient (21 boy, 33 girl, mean age  $7,7\pm 5,2$ , range 1 to 17 years). Renal ADC values was calculated on a 1,5 T MR system using a non breath hold DMRI with b value of  $600 \text{ sn/mm}^2$ . Pearson correlation analysis and student t test used for statistical analysis.

The patients were separated into 5 groups according to laboratory and clinical findings. The mean ADC values for the control, grade 1, grade 2, grade 3 and grade 4 reflux groups were  $(1,93\pm 0,36) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ,  $(1,97\pm 0,24) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ,  $(1,83\pm 0,37) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ,  $(1,98\pm 0,20) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$  and  $(2,08\pm 0,42) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ , respectively. No correlation was found between VUR degree and the ADC values ( $r = 0,138$ ,  $p = 0,84$ ). There was no significant difference between VUR and normal kidneys. On the other hand a strong positive correlation was found between age and ADC values of the group of reflux and normal kidneys ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,0001$ ). 19 scarred kidneys was detected with MRU among the 22 scarred kidney diagnosedon scintigraphy.

In conclusion, we found no sign of renal reflux nephropathy with DMRI. This result supported the focal injury mechanism of reflux nephropathy. A strong pozitive



correlation was found between age and ADC values. Thus age effect on ADC values should be considered while planning further studies.

Key words: Vesicoureteral reflux, Diffusion Magnetic Resonance Imaging, nephropathy

## **KAYNAKLAR**

1. Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury Am J Kidney Dis. 1991;17:491–511
2. Drachman R, Valevici M, Vardy PA. Excretory urography and cystourethrography in the evaluation of children with urinary tract infection. Clin Pediatr 1984;23:265–267.
3. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. Pediatr Nephrol 1987;1:647–656.
4. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmlås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. Arch Dis Child 1991;66:232–234.
5. Krober MS, Bass JW, Powell JM, Smith FR, Seto DS. Bacterial and viral pathogens causing fever in infants less than 3 months old. Am J Dis Child 1985;139:889–892.
6. Grenier N, Basseau F, Ries M, Tyndal B, Jones R, Moonen C. Functional MRI of the kidney. Abdom Imaging 2003;28:164–175.
7. Avner ED, Chavers B, Sullivan EK, Tejani A. Renal transplantation and chronic dialysis in children and adolescents: the 1993 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Nephrol 1995;9:61–73.
8. Mürtz P, Flacke S, Träber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH. Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. Radiology 2002;224:258–264.

9. Müller MF, Prasad PV, Bimmler D, Kaiser A, Edelman RR. Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology* 1994;193:711–715.
10. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:832–837.
11. Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, Nakagawa T, Ohtani S, An-naka Y, et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:156–160.
12. Xu Y, Wang X, Jiang X. Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:678–681.
13. Thoeny HC, Keyzer FD, Oyen MRH, et al. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology* 2005;235:911–917.
14. Toyoshima S, Noguchi K, Seto H, Shimizu M, Watanabe N. Functional evaluation of hydronephrosis by diffusion-weighted MR imaging. Relationship between apparent diffusion coefficient and split glomerular filtration rate. *Acta Radiol* 2000;41:642–646.
15. Vexler VS, Roberts TP, Rosenau W. Early detection of acute tubular injury with diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a rat model of myohemoglobinuric acute renal failure. *Ren Fail* 1996;18:41–57.

16. Baek M, Paick SH, Jeong SJ, Hong SK, Kim SW, Choi H. Urodynamic and histological changes in a sterile rabbit vesicoureteral reflux model. *J. Korean Med Sci.* 2010;25:1352–1358 .
17. Tanagho EA, and Hutch JA: Primary reflux. *J Urol* 1965;93:158–164.
18. Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR: The trigone: Anatomical and physiological considerations, *J Urol* 1968;100:623–632.
19. Tanagho EA, McAninch JW: Embryology of the genitourinary system. McGraw–Hill 17. Edition California 2000;17–27.
20. Anafarta K, Baykara M, Baydıncı C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Editör Anafarta K. *Temel Üroloji.* Ankara, Güneş Kitabevi, 1998;1–28.
21. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142:467–469.
22. Çimen A. *Anatomi.* Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları, 1994;436–442.
23. Tanagho, EA. and Pugh, R. C. B. *The Anatomy and Function of the Ureterovesical Junction.* *British Journal of Urology,* 1963;35:151–165.
24. Gross GW, Lebowitz RL. Infection does not cause reflux. *Am J Roentgenol* 1981;137:929–932.
25. Snyder HM: Anomalies of the ureter. Chapter 46 in Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds.): *Adult and Pediatric Urology,* 3rd Edition. St. Louis: Mosby Yearbook, Inc., 1996;2197–2231.

26. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Relationship of infants with vesicoureteric reflux to renal damage. *Br. Med. J.* 1970;1:460–463.
27. Hinman F Jr, Miller ER, Hutch JA, Gainey MD, Cox CE, Goodfriend RB, et al. Low pressure reflux: relation of vesicoureteral reflux to intravesical pressure. 1962. *J Urol.* 2002;167:1063–1068.
28. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2010;184:1145–1151
29. Walker RD, Duckett JW, Bartone FF, McLin PH, Richard GA: Screening school children for urologic disease. *Pediatrics*, 1977;60–239.
30. Smellie JM, Normand ICS. Bacteriuria, reflux and renal scarring. *Arch Dis Child* 1975;50:581–585.
31. Steinhardt JM, Kuhn LP, Eisenberg B. Ultrasound screening of healthy infants for urinary tract abnormalities. *Pediatrics* 1988;82:609–612.
32. Skoog SJ, Belman AB, Majd M: A non surgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138:941–946.
33. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines: panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846–1851.
34. Stephnes FD, and Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 1962;87:669–680.

35. Hutch JA. Theory of maturation of the intravesical ureter. *J Urol*. 1961;86:534–538.
36. King LR, and Levitt SB. Vesicoureteral reflux, megaureter, and ureteral reimplantation. Philadelphia, WB Saunders 1986;2031–2088.
37. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice, its configuration and competency. *J Urol* 1969;102:504–509.
38. Ambrose SS, and Nicolson WP. The causes of vesicoureteral reflux in children. *J.Urol* 1962;87:688–694.
39. Riccabona M, Fotter R: Urinary tract infection in infants and children: an update with special regard to the changing role of reflux. *Eur Radiol* 2004; 14:78–88.
40. Mahant S, Friedman J, MacArthur C. Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2002; 86:419–421.
41. Blane CE, DiPietro MA, Zerlin JM, Sedman AB, Bloom DA. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993;150:752–755.
42. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Hahn K, et al. Guidelines for indirect radionuclide cystography. *Eur J Nucl Med* 2001;28:16–20.
43. Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 2001;221:359–365.

44. Kenda RB, Novljan G, Kenig A, Hojker S, Fettich JJ. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach. *Pediatr Nephrol* 2000;14:297–300.
45. McLaren CJ, Simpson ET (2001) Direct comparison of radiology and nuclear medicine cystograms in young infants with vesicoureteric reflux. *BJU Int* 87:93–97.
46. Cleveland RH, Constantinou C, Blickman JG, Jaramillo D, Webster E Voiding cystourethrography in children: value of digital fluoroscopy in reducing radiation dose. *Am J Roentgenol* 1992;158:137–142.
47. Riccabona M, Simbrunner J, Ring E, Ruppert–Kohlmayr A, Ebner F, Fotter R. Feasibility of MR urography in neonates and infants with anomalies of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2002;12:1442–1450.
48. Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R, Strauss S, Villa Y, Goldman M Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1449–1452.
49. Kovanlikaya A, Okkay N, Cakmakci H, Ozdogan 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.
50. Takazakura R, Johnin K, Furukawa A, Nitta N, Takahashi M, Okada Y. Magnetic resonance voiding cystourethrography for vesicoureteral reflux. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:170–174.
51. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. 1999;257:102–109.

52. Luybaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol*. 2001;38:19–27.
53. Ordidge RJ, Qing ZX, Knight RA, Nagesh V. Correction of motional artifacts in diffusion weighted MR images using navigator echoes. *Magn Reson Imag* 1994;12:455–460.
54. Rowley HA, Grant PE, Roberts TP. Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am*. 1999;9:343–361.
55. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Dig Imag Q* 1991;7:1–30.
56. Hjälmås K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1988;114:20–27.
57. Sheldon CA, Wacksman J: Vesicoureteral reflux. *Pediatr Rev* 1995;16:22–27.
58. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines: panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846–1851.
59. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro–urology. *Eur J Radiol* 2002;43:146–153.
60. Rohrschneider WK, Becker K, Hoffend J, Clorius JH, Darge K, Kooijman H et al. Combined static–dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. Findings in experimentally induced ureteric stenosis. *Pediatric Radiol* 2000;30:523–532.



61. Lavocat MP, Granjon D, Allard D, Gay C, Freycon MT, Dubois F. Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 1997;27:159–165.
62. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico–ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl.* 1975;4:65–72.
63. Sargent MA, Gupta SC. Sonographic measurement of relative renal volume in children: comparison with scintigraphic determination of relative renal function. *Am J Roentgenol.* 1993;161:157–160.
64. Roy C, Saussine C, Jacqmin D. Magnetic resonance urography. *BJU Int.* 2000;86:42–47.
65. Brent W. Snow, Michael B. Taylor Non–invasive vesicoureteral reflux imaging *Journal of Pediatric Urology* 2010;6:543–549.
66. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF et al. Diffusion–weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. 1990;176:439–445.
67. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion–weighted single–shot echoplanar MR imaging for liver disease. *Am J Roentgenol* 1999;173:393–398.
68. Schoenberg SO, Rieger JR, Michaely HJ, Rupperecht H, Samtleben W, Reiser MF. Functional magnetic resonance imaging in renal artery stenosis. *Abdom Imaging* 2006;31:200–212.
69. Clark CA, Barker GJ, Tofts PS. Improved reduction of motion artifacts in diffusion imaging using navigator echoes and velocity compensation. *J Magn Reson* 2000;142:358–63.

70. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med.* 2006;111:392–419.
71. Ries M, Jones RA, Basseau F, Moonen CT, Grenier N. Diffusion tensor MRI of the human kidney. *J Magn Reson Imaging.* 2001;14:42–49.
72. Kiliçkesmez O, Yirik G, Bayramoğlu S, Cimilli T, Aydın S. Non-breath-hold high b-value diffusion-weighted MRI with parallel imaging technique: apparent diffusion coefficient determination in normal abdominal organs. *Diagn Interv Radiol* 2008;14:83–87.
73. Chandarana H, Lee VS. Renal functional MRI: Are we ready for clinical application? *Am J Roentgenol.* 2009;192:1550–1557.
74. Russell CD, Dubovsky EV. Measurement of renal function with radionuclides. *J Nucl Med.* 1989;30:2053–2057.
75. Cova M, Squillaci E, Stacul F, Manenti G, Gava S, Simonetti G. Diffusion weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol.* 2004;77:851–857.
76. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magn Reson Med Sci* 2007;6:211–224.
77. Kandpal H, Sharma R, Madhusudhan KS, Kapoor KS. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *Am J Roentgenol* 2009;192:915–922.

78. Siegel CL, Aisen AM, Ellis JH, Londy F, Chenevert TL. Feasibility of MR diffusion studies in the kidney. *J Magn Reson Imaging*. 1995;5:617–20.
79. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med* 1992;22:98–111.
80. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 2005;90:733–736.
81. Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, Mansi L, La Manna A. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:521–526.
82. C. Peters, H.G. Rushton Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring *J Urol* 2010;184:265–273.
83. Mohanan N, Colhoun E, Puri P. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008;180:1635–1638.
84. Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR: a 10–year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1128–1131.
85. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010; 126: 1084–91.
86. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m–dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997;11:108–120.

87. González E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol* 2005;173:571–574.
88. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994;70:111–115.
89. Haraoka M, Matsumoto T, Takahashi K, Kubo S, Tanaka M, Kumazawa J. Suppression of renal scarring by prednisolone combined with ciprofloxacin in ascending pyelonephritis in rats. *J Urol* 1994;151:1078–1080.
90. Temiz Y, Tarcan T, Onol FF, Alpay H, Simşek F. The efficacy of Tc99m dimercaptosuccinic acid (Tc–DMSA) scintigraphy and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary vesicoureteral reflux (VUR) *Int Urol Nephrol* 2006;38:149–152.
91. Wang B, Sommer G, Spielman D, Shortliffe LM. Evaluation of dynamic contrast–enhanced MRI in detecting renal scarring in a rat injury model. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:1132–1136.
92. Lonergan GJ, Pennington DJ, Morrison JC, Haws RM, Grimley MS, Kao TC. Childhood pyelonephritis: comparison of gadolinium–enhanced MR imaging and renal cortical scintigraphy for diagnosis. *Pediatr Radiol* 1998;207:377–384.
93. Yildirim E, Kirbas I, Teksam M, Karadeli E, Gullu H, Ozer I. Diffusion–weighted MR imaging of kidneys in renal artery stenosis. *Eur J Radiol*. 2008;65:148–153.
94. Schoenberg SO, Rieger JR, Michaely HJ, et al. Functional magnetic resonance imaging in renal artery stenosis. *Abdom Imaging* 2006; 31: 200–212.

95. Thoeny HC. Diffusion-weighted MRI in head and neck radiology: applications in oncology. *Cancer Imaging*. 2011;10:209–214.
96. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging—pilot study. *Radiology*. 2008;249:891–899.
97. Togao O, Doi S, Kuro-o M, Masaki T, Yorioka N, Takahashi M. Assessment of renal fibrosis with diffusion-weighted MR imaging: study with murine model of unilateral ureteral obstruction. *Radiology*. 2010;255:772–780.
98. Ransley PG, Risdon RA: Reflux and renal scarring. *Br J Rad* 1978;14:1–35.
99. Jones RA, Grattan-Smith JD. Age dependence of the renal apparent diffusion coefficient in children. *Pediatr Radiol* 2003;33:850–854.