

Vezikoüreteral Reflü Tanısında Nükleer Tıp Yöntemlerinin Yeri

The Role of Nuclear Medicine in the Detection of Vesicoureteral Reflux

Aysun Sükan

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Özet | Abstract

Vezikoüreteral reflünün prevalansı genel popülasyonda düşük olsa da, idrar yolları enfeksiyonlarında, vezikoüreteral reflüsü olduğu bilinen çocukların kardeşlerinde ve antenatal hidronefrozu olan çocuklarda görülme sıklığı yüksektir. Reflünün ve idrar yolları enfeksiyonlarının böbrek hasarı ile ilişkisi gösterilmiş olup; uzun dönemde hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve gebelikte ciddi komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Vezikoüreteral reflü tanısını için iki yöntem kullanılmakta olup: konvansiyonel radyolojik bir yöntem olan voiding sistoüretrografi ve buna alternatif, hassas bir yöntem olarak da direkt radyonüklid sistografidir. Bu sintigrafik bir yöntem olup, voiding sistoüretrografi'ye göre daha az radyasyon vermekte fakat aynı anatomik detayı gösterememektedir. Yeni bir görüntüleme yöntemi olan ve mesaneye kontrast madde verilerek gerçekleşen voiding ürosonografi kısa bir zaman önce uygulamaya girmiştir.

Anahtar kelimeler: Vezikoüreteral reflü, radyonüklid sistografisi, voiding sistoüretrografi, voiding ürosonografi

Although the prevalence of vesicoureteral reflux is reported to be low in the general population, it is high in children with urinary tract infection, siblings of patients with known vesicoureteral reflux and children with antenatal hydronephrosis. In addition, it has been shown that vesicoureteral reflux and urinary tract infections are associated with renal scarring, predisposing to serious long-term complications such as hypertension, chronic renal insufficiency and complications of pregnancy. Two methods have been used to evaluate vesicoureteral reflux: the conventional radiographic voiding cystourethrography and also direct radionuclide cystography, which is an alternative, sensitive method for detecting vesicoureteral reflux. It is a scintigraphic method which uses a lower radiation dose than voiding cystourethrography, but it does not provide the same anatomical details. A new imaging modality in the diagnosis of VUR has recently been introduced: voiding urosonography with contrast medium installed into the bladder.

Key words: Vesicoureteral reflux, voiding cystourethrography, radionuclide cystography, voiding urosonography

Vezikoüreteral reflü (VUR) idrarın retrograd olarak mesaneden üretere ve üst üriner sisteme kaçışıdır. Genellikle vezikoüreteral bileşkenin primer anomalisine bağlı olarak gelişse de, posterior üreteral valv (PUV), idrar yolları duplikasyonu veya mesane disfonksiyonunda da görülebilmektedir.(1) Akut piyelonefriti olan hastaların yaklaşık %40'ında VUR izlenmektedir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) gösteren 16 yaş altı çocukların %5-40'ında; 50 yaş üstü erişkinlerde ise %5-20'sinde tedavi edilmemiş VUR rol oynamaktadır.(2) Yaşla birlikte ureter uzunluğu, ureterin çapına göre daha fazla artmakta ve bu da %80 hastada reflünün azalması, nihai olarak düzelmesiyle sonuçlanmaktadır. VUR antenatal hidronefrozu olan yenidoğanlarda %9-11, VUR'u bilinen hastaların çocuklarında %66, kardeşlerin de ise %32 oranında görülmektedir. (3, 4)

İlk olarak Bailey "reflü nefropati"(RN) terimini, VUR'un ve İYE'nin böbreklerde meydana getirdiği ciddi patolojik değişiklikleri ifade etmek için kullanmıştır. Bu yeni isimlendirme, daha önce kullanılan ve hatalı olarak süregelen düşük dere-

celi enfeksiyonu tarifleyen "kronik atrofik pyelonefrit" teriminin yerini almıştır.(5) Çocuklarda ve genç erişkinlerde İYE sonrası ortaya çıkabilen reflü nefropatisi hipertansiyon, renal hasar ve KBY ile sonuçlanabilecek önemli bir etyolojiyi oluşturmaktadır.(6) Bu nedenle bu hastaların erken tanıya ihtiyacı olup, hastalığın seyrinin engellemesi mümkün olabilmektedir. Ancak, özellikle yenidoğan erkeklerde doğum sırasında var olan konjenital hipodisplastik hasar nedeniyle VUR'un son dönem komplikasyonu olan KBY'nin erken tanı alması önlenemeyeceğini vurgulanmıştır.

Günümüzde VUR hafif derece ise veya İYE ile bir arada değilse, önemini kısmen kaybetmiştir. Bu yeni yaklaşım, uzun dönemde sekele yol açmayan ve kendiliğinden düzelme olasılığı yüksek olan hafif-orta derece reflülerde, görüntüleme algoritmalarına da yansımıştır. Sadece ciddi hidronefrozu olan infantlarda, konjenital displazisi olanlarda (konjenital RN'nin göstergesi), komplike ürogenital sistem malformasyonu veya sendromik hastalığı olanlarda (displazi veya hidronefrozuyla birlikte çift böbrek, nörojenik mesaneye

yalı açan miyelomeningosel gibi) veya üst üriner sistem enfeksiyonu geçiren infantlarda (böbrek hasar riskinin yüksek olması sebebiyle), VUR için detaylı araştırmalar mutlaka yapılmalıdır. Bu durumlar dışında artık invaziv girişimler önerilmemektedir.(8) Antenatal reflü saptanan hastaların %30-%80'inin Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (Tc-99m DMSA) ile yapılan statik böbrek sintigrafisinde kortikal defektler izlenmekte olup, bu defektleri gösteren infantların çoğu da yüksek dereceli reflülere sahiptir.(9, 10) Yüksek reflünün (derece 3-5) eşlik ettiği hasarlı böbreklerde İYE'nin görülme olasılığı yüksek olup, bunlarda VUR'un düzelme şansı da daha düşüktür.(11)

Vezikoüretal reflü tanısı için radyolojik yöntemlerden voiding sistoüretrografi (VSÜG) uzun zamandır kullanılmaktadır. Son yıllarda ise voiding ürosonografi (VÜS) tanı yöntemleri arasında yerini almış başka bir radyolojik yöntemdir. Nükleer Tıp uygulamalarından olan radionüklid sistografi (RS), VUR tanısı için yine uzun zamandır başvurduğumuz sintigrafik bir yöntemdir.

Voiding Sistoüretrografi (VSÜG)

VSÜG pediatrik üroradyolojik bir test olup, boş mesanenin radio-opak kontrast madde ile doldurulması esasına dayanır. Reflünün izlendiği üreterler başta olmak üzere, mesane ve üretranın detaylı anatomisi izlenebilmektedir. Ayrıca posterior üreteral valv (PUV) için lateral çekimlerde gereklidir.(12, 13) Eğer VUR mevcut ise üreter ve pelvikaliksiyel sistemin detayları izlenebilmekte, ayrıca, giderek böbrek hasarında önem kazanan intrarenal reflü ve reflüyü gösteren kontrast maddenin drenaj dinamiği de değerlendirilebilmektedir. Mesanenin birkaç kez doldurulması infantlarda standart haline gelmiş olup VUR' un saptanma şansını arttırır.(14) Modern puls floroskopi, görüntü amplifikasyonu, spot görüntü sayısının azaltılması ve son görüntüyü/ ekranı koruma ile ilave radyasyon dozu olmadan son imajı koruma tercihleri sunan digital sistemler, radyasyon dozunu oldukça azaltmaktadır. Günümüzde optimal olan pediatrik floroskopide, puls floroskopi bir şart olarak sunulmaktadır.(15, 16) VSÜG özellikle ciddi patolojilerin olduğu ve floroskopi zamanının uzun süreceği, fazla sayıda spot görüntülere ihtiyaç duyulacak durumlarda, hala anlamlı düzeylerde radyasyon maruziyetine yol açmaktadır. Buna karşın VSÜG'nin erkek üretrasını çok doğru bir şekilde göstermesi, mesane ve vezikoüretal bileşkenin anatomik detaylarını ortaya koyması temel tercih nedenlerini oluşturmaktadır. Konvansiyonel VSÜG ile 2,5-3 mGy olan efektif doz, digital puls floroskopi ile 0,6 mGy düzeylerine inmektedir.(15) VSÜG'ün kullanımını kısıtlayan en önemli neden gonadların radyasyona maruz kalmasıdır.(17) VUR'un intermitant olduğu, tanı şansının mesanenin birkaç kez doldurulmasıyla arttığı bilinmekte olup, VSÜG'de işlemin tekrar edilmesi ile alınan radyasyon dozunun kabul edilemeyecek düzeyde olması nedeniyle, sadece direkt radionüklid sistografi (DRS) veya voiding ürosonografi (VÜS) ile tekrarının yapılması gerektiği söylenmektedir.(18, 19)

Radionüklid Sistografi (RS)

Kısa ömürlü Tc-99m ile bağlanmış radyofarmasötiklerle [sülfür kolloid veya dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA)] veya Tc-99m perteknetat ile gerçekleştirilmektedir. VUR tanısı için kullanılan RS, direkt (DRS) ve indirekt radionüklid sistografi (İRS) olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır.

İndirekt Radionüklid Sistografi (İRS)

Üç yaş üstünde sfinkter kontrolü kazanmış çocuklarda mesane kateterizasyonuna gerek duymadan intravenöz yolla radyofarmasötik [Tc-99m ile bağlanmış merkaptosetiligrilisin (MAG3) veya DTPA] enjeksiyonu sonrası renal parankimal fonksiyonların değerlendirilmesi yanı sıra, işemenin fizyolojik koşullarda gerçekleşmesi ile VUR tanısı koymada yardımcı olan bir yöntemdir. İRS, dinamik böbrek sintigrafisi çekimleri esnasında yapılmakta olup, bu yöntemde dolun fazına ait reflüler (~%20), böbrekten süzülen radyofarmasötikle karışabileceğinden, gösterilemeyebilirler. İntravenöz enjeksiyon sonrasında böbreklerden ekskrete edilen radyofarmasötikle mesanenin doldurulmasını takiben üreterlerde veya pelvikaliksiyel sistemde aktivite artışının görülmesiyle VUR tanısı konmaktadır.

Endikasyonları:

- 1) Tuvalet eğitimi almış çocuklarda VUR tanı ve takibi. (20, 21)
- 2) Dilate üst sistemlerin drenajında dolu ve boş mesanenin etkisinin araştırılması.(22, 23)

Hasta hazırlığında, renografi çalışması için gerekli olan hidrasyonun yapılması ve renografi çalışması bittikten sonra işeme öncesi çocuğa içeceklerin teklif edilmesi gerekmektedir.

İRS'de dikkat edilecek bazı noktalar şu şekilde özetlenebilir:

Eğer US'de dilate üreter mesanenin arkasında izlendi ise ve megaüreterde reflü araştırılıyorsa o zaman İRS uygun bir seçim olmayabilir. Pitotik veya ektopik yerleşimli böbrekte, böbreğin mesane ile ilişkisi nedeniyle reflünün ortaya konması güç veya imkansız olabilmektedir. Fazla hidrasyon veya renogram fazında diüretik kullanılması VUR tanı şansını azaltabilir.(24) Pelvisten ve/veya üreterden gecikmiş drenaj da reflü tanısını güçleştirebilmektedir.

Çekim süresi çocuğun işemeye başlama süresi ile değişkenlik gösterir. Dinamik çekim süresi işemeden önce başlamalı ve işeme tamamlanıncaya dek devam etmelidir. Veri toplamanın, işemeden 30 sn öncesinde ve sonrasında devam etmesi idealdir. Her işemede idrar hacmi ölçülmelidir. Eğer işeme miktarı yetersiz veya toplayıcı sistemde radyofarmasötik izleniyor ise çocuğa ilave içecekler vererek biraz daha zaman tanınmalı ve tekrar işeme isteği olunca tüm işlem tekrar edilmelidir. Klasik bulgu 5'er sn'lik ardışık görüntülerde mesane boşalırken renal pelviste radyoaktivite artışının gösterilmesidir.

Yapılan idrar hacmi ölçülürse, işeme öncesi ve sonrası alınan mesane eğrilerinin sayım farklılıkları mililitreye çevrilererek kalan mesane aktivitesi ve aynı zamanda reflü hacmi ml olarak hesaplanabilir.(22) Mesanenin boşalım şekli de gözlenmelidir. Normal bir eğri hızlı bir şekilde bazal seviyeye inerken, anormal boşalım basamak şeklinde olur, çocuk işemeye başlar ve durur. Yavaş boşalımda eğri aynı keskin inişi göstermeyerek, yavaş olarak düşer. Bu durumda idrarın tam boşalmadığı gözlenebilir ve aynı çalışmada birden fazla işemede bu durum görülüyorsa ciddiyeti artar. Bu boşalma şekillerinin hiçbirisi spesifik bir tanıyı göstermese de, klinisyene olası anormal mesane fonksiyonu hakkında uyarıcı niteliği taşımaktadır.(25)

Bazı çalışmalar VUR tanısında İRS ile DRS arasında yakın ilişki göstermiş olsalar da diğer araştırmacılar DRS'de sadece dolmuş fazında reflünün izlendiğini ortaya koymuş ve sadece işeme fazıyla çocuklarda önemli sayıda reflünün atlanabileceğini göstermişlerdir.(26-28) İRS ile yapılan çalışmaların hassasiyet sonuçlarında ortaya çıkan ortak görüş İRS'nin pozitif olduğu durumlarda katkısının olduğu ancak negatif çalışmanın VUR'u ekarte ettirmeyeceği yönündedir.

Renogram ile birlikte İRS olması böbrek parankim fonksiyonları yanında üst sistemlerden drenaj şeklini de ortaya koymakta ve işemenin fizyolojik koşullarda gerçekleşmesiyle değerlendirme bir bütün olarak yapılmaktadır. İki klinik durumda bu bütünü değerlendirme önem taşımaktadır. Bunlardan birincisi US'si ve DMSA sintigrafisi normal olan, tekrarlayan İYE geçiren, geç çocukluk çağındaki kız çocuklarıdır. Tüm üriner sistemin fizyolojik olarak incelenmesiyle aşırı aktif mesane veya yetersiz işeme ortaya konabilmektedir. İkinci klinik durumda ise posterior üretral valv gibi mesane çıkış patolojisi olan çocuklarda üriner sistemin bütün olarak incelendiği durumdur.(25) Bazı merkezler tuvalet eğitimi almış 3 yaşından büyük çocuklarda DRS'den önce, İRS'nin mutlaka yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.(29)

Direkt Radyonüklid Sistografi (DRS)

Voiding sistoüretrografiye çok benzer şekilde yapılmakta olup, bu yöntemle radio-opak kontrast madde yerine Tc-99m perteknetat veya Tc-99m ile işaretli radyofarmasötikler, kateter aracılığı ile mesaneye verilmektedir. DRS infantlar dahil her çocuğa uygulanabilecek bir yöntem olup, mesanenin azami olarak doldurulması esnasında, işeme sırasında ve sonrasında görüntü alınmasıyla gerçekleştirilir. VUR tanısının önemli olduğu durumlarda DRS endikasyonu vardır. Temel klinik endikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

1. İYE sonrası çocuklarda VUR tanısı için (erkeklerde üretranın görüntülenmesi amacıyla ilk kateter sistogram çalışması VSÜG olmalıdır)
2. VUR'u olan çocukların profilaktik veya bakteriostatik tedavileri sürecinde ve takiplerinde
3. Endoskopik veya cerrahi girişimlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde

3. VUR'u olan çocukların kardeşlerinin veya ebeveynlerin taranmasında

DRS aynı zamanda renal transplantlı hastalarda ve mesane disfonksiyonunun (nörojenik mesane gibi) seri takiplerinde de kullanılabilir.

DRS'de mesanenin birkaç kez doldurulması tek defa doldurulmasından daha yüksek duyarlılık göstermekte olup (30), tekrarlayan incelemeler aynı kateterden gerçekleştirilir ve ilk dolumdan son boşalığa kadar tüm veriler aralıksız olarak kaydedilir. DRS tekniği suprapubik giriş ile de gerçekleştirilebilmekte olup, mesane Tc-99m içeren solüsyon ile yavaş bir şekilde kateterizasyon olmadan suprapubik yoldan doldurulmaktadır. Bazı araştırmacılar bu yolun mesanenin direkt kateterizasyonundan daha az travmatik olduğunu öne sürmektedir.(31)

Bir ile 10 yaş arası çocuklarda her 500 ml başına 20 MBq Tc-99m kullanıldığında mesanenin alacağı doz 0,09-0,14 mGy, overlerin alacağı doz 0,005-0,01 mGy, testislerin alacağı doz ise bundan da az olmaktadır.(32, 33)

Böbreğin mesane ile olan ilişkisinden dolayı pitotik veya ektopik bir böbrekte VUR'u ortaya koymak, İRS'de olduğu gibi, güç veya bazen imkansız olabilir. DRS'de derecelendirme radyolojik yöntemlerdeki klasik derecelendirme gibi olmayıp, basit olarak 3 sınıflandırmadan söz edilebilir. (30,34) Aynı durum için, aynı terminolojiyi kullanan iki farklı metodun vermiş oldukları sayısal derecelendirme bazen karışıklıklara yol açıp, yanlış yönlendirmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle sintigrafide VSÜG'de kullanılan rakamsal derecelendirme yerine harflerin kullanıldığı, sınıflama önerilmektedir (Tablo 1).

Direkt radyonüklid sistografide reflü dışında, miksiyon sonrası mesanede kalan idrar hacmi ve toplayıcı sistemlere ulaşan reflünün hacimleri, görüntüler üzerinden ilgi alanları çizilerek kantitatif olarak gösterilebilmektedir.(35)

Direkt radyonüklid sistografinin hastaya verdiği radyasyon dozu çok daha düşük düzeylerde olup, gözlem süresinin uzun ve devamlı olması nedeniyle VUR'u gösterme şansı, kısa süreli anlık çekimler yapan VSÜG'ye göre daha yüksektir.(2, 36-38) Zemin aktivitenin olmayışı nedeniyle 1 ml'lik reflü bile gösterilebilirken, aynı düzeyde reflü, VSÜG'de komşu mesane aktivitesi nedeniyle atlanabilmektedir. Gonadlara vermiş olduğu radyasyon dozu VSÜG ile karşılaştırıldığında 50-100 kat daha azdır.(39)

Tablo 1. DRS'de kullanılan derecelerin VSÜG'deki karşılıkları.

VUR'un seviyesi	DRS derecelendirme	Radyoloik derece
Üreter	A	I
Pelvis	B	II ve III
Pelvisin/üreterin dilate olması	C	IV ve V

Direkt radyonüklid sistografinin dezavantajı, özellikle üretra ve mesaneye ait anatomik detayı göstermedeki yetersizliktir. Bazı araştırmacılar İRS'nin DRS'ye göre daha hassas olduğunu (40, 41, 32) göstermiş olsalar da bazı araştırmacılar aynı sonuca ulaşmamışlardır(42).

Voiding Ürosonografi (VÜS)

VUR tanısı için yeni bir radyolojik uygulama olan kontrastlı voiding ürosonografi (VÜS), ultrasonografik kontrast ajanının mesane içine uygulanması esasına dayanmaktadır. Stabilize mikrobaloncuklar içeren ultrasonografik kontrast ajanlarının ortaya çıkmasıyla, çocuklarda VUR'nün VÜS ile ortaya konması büyük bir atılım olmuştur.(43, 44) VÜS'ta reflünün derecelendirmesi VSÜG'de kullanılan uluslararası derecelendirme ile benzerlik göstermektedir.(45) VÜS pahalı, zaman alıcı ve tüm ekografik incelemelerde olduğu gibi yapan kişiye bağlı bir tetkiktir. Bazı araştırmacılar, üretranın uyarlanmış problemler yardımıyla tecrübeli ellerde görüntülenebileceğini söyleselerde, üretra başta olmak üzere anatomik detayların yetersiz oluşu bu tetkikin dezavantajıdır.(46) VÜS'de hastaların iyonize radyasyon almaması önemli bir üstünlük olup, VUR tanısındaki doğruluğu VSÜG'ye göre anlamlı düzeyde yüksektir.(47) Araştırmacılar VUR tanısında, VÜS'nin duyarlılık ve özgüllüğünün VSÜG'den fazla olduğunu, DRS düzeylerine ulaştığını göstermiştir.(48) Kenda ve arkadaşları (49), mesaneyi hem ultrasonografik kontrast ajanı hemde radyofarmasötik (Tc-99m DTPA, 20 MBq) ile aynı anda doldurmuşlar ve aynı zamanda görüntüleme yaparak VÜS'i ve DRS'yi birlikte gerçekleştirmişlerdir. Her iki görüntüleme işleminin aynı anda olması bir yan etki yaratmamıştır. Bu iki yöntemi karşılaştıran diğer iki çalışmada ise VÜS'i takiben DRS uygulanmıştır.(50, 51) Bu üç çalışmada yaş aralığı 1 ay ile 13 yaş arasında değişen toplam 203 hasta çalışılmıştır. Toplam 406 pelviüreterik ünite (PÜÜ) karşılaştırılmıştır. Hastaların %88'inde uyumlu sonuçlar elde edilirken, sadece VÜS ile %11; sadece DRS ile %20 reflü gösteren PÜÜ ortaya konmuştur. Bir karşılaştırma da erişkin 23 renal transplant alıcısında (yaş aralığı 23-60) yapılmıştır. Bu hasta grubunda da DRS ve VÜS aynı anda yapılmıştır. Metotlar arasında %74 uyum gösterilirken, sadece VÜS ile 2, sadece DRS ile 4 PÜÜ' de VUR tanısı konmuştur.(52)

Kaynaklar

- Sillen U. Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol* 1999;13:355-61.
- Ziessman H. A, O'Malley J, Thrall J. *Nuclear Medicine Requisites 3rd edition*. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2006.p.215-62.
- Farhat W, McLorie G, Geary D, Capolicchio G, Bagli D, Merquerian P, et al. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000;164:1057-60.
- Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Wissing KM, Collier F, Schulman C, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006;148:222-7.
- Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973;1:132-41.
- Lama G, Tedesco MA, Graziano L, Calabrese E, Grassia C, Natale F, et al. Reflux nephropathy and hypertension: correlation with the progression of renal damage. *Pediatr Nephrol* 2003;18:241-5.
- Lama G, Russo M, De Rosa E, Mansi L, Piscitelli A, Luongo I, et al. Primary vesicoureteral reflux and renal damage in the first years of life. *Pediatr Nephrol* 2000;15:205-10.
- Riccabona M. Urinary tract imaging in infancy. *Pediatr Radiol* :2009;39:436-45.
- Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000;136:30-4.
- Burge D, Griffiths M, Malone P, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992;148:1743-5.
- Mingen GM, Nguyen HP, Baskin LS. Abnormal dimercaptosuccinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004;172:1075-7.
- Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Damasio MB, Darge K et al. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cysto-urethrography: ESPR-Meeting, Barcelona/Spain, June 2007. *ESUR Paediatric guideline subcommittee and ESPR paediatric urology work group. Pediatr Radiol* 2008;38:138-45.
- Riccabona M. Cystography in infants and children--a critical appraisal of the many forms, with special regard to voiding cystourethrography. *Eur Radiol* 2002;12:2910-8.
- Papadopoulou F, Efremidis SC, Oiconomou A, Badouraki M, Panteleli M, Papachristou F, et al. Cyclic voiding cystourethrography: is vesicoureteral reflux missed with standard voiding cystourethrography? *Eur Radiol* 2002;12:666-70.
- Brown PH, Thomas RD, Silberberg PJ, Johnson LM. Optimization of a fluoroscope to reduce radiation exposure in pediatric imaging. *Pediatr Radiol* 2000;30:229-35.
- Agrawalla S, Pearce R, Goodman TR. How to perform the perfect voiding cystourethrogram. *Pediatr Radiol* 2004;34:114-9.
- Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004;22:88-95.
- Kenda RB. Imaging techniques for the detection of vesicoureteric reflux: what and when? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:4-7.
- Polito C, Moggio G, La Manna A, Cioce F, Cappabianca S, Di Toro R. Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14:39-41.
- Carlsen O, Lukman B, Nathan E. Indirect radionuclide renocystography for determination of vesico-ureteral reflux in children. *Eur J Nucl Med*. 1986;12:205-10.
- Kiratlı P, Gökçora N, Alan NÖ, Dirik A, Erbaş B, Ergün E, et al. *Turk J Nucl Med*, 2001;10:161-5.
- van der Vis-Melsen MJ, Baert RJ, Rajnherc JR, Groen JM, Bemelmans LM, De Nef JJ. Scintigraphic assessment of lower urinary tract function in children with and without outflow obstruction. *Br J Urol* 1989;64:263-9.
- Dinneen MD, Duffy PG, Lythgoe MF, Ransley PG, Gordon I. Mercapto-acetyltriglycine (MAG 3) renography and indirect radionuclide cystography in posterior urethral valves. *British Journal of Urology*. 1994;74:785-9.

24. Cremin B J. Observations on vesico-ureteric reflux and intrarenal reflux. A review and survey of material. *Clin Radiol* 1979;30:607-21.
25. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Hahn K, et al. Guidelines for indirect radionuclide cystography in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:BP16-20.
26. Gordon I. Indirect radionuclide cystography - the coming of age. *Nucl Med Commun*. 1989;10:457-8.
27. Willi U, Treves S. Radionuclide voiding cystography. *Urol Radiol*. 1983;5:161-73.
28. De Sadeleer C, De Boe V, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med*. 1994;21:223-7.
29. Stabin MG, Gelfand MJ. Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. *Q J Nucl. Med*. 1998;42:93-112.
30. Fettich JJ, Kenda RB. Cyclic direct radionuclide voiding cystography: increasing reliability in detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 1992;22:337-8.
31. Wilkinson AG. Suprapubic Percutaneous direct radionuclide cystography in children: description of technique and early experience. *Pediatr Radiol* 2002;32:511-7.
32. Smith T, Gordon I. An update of radiopharmaceutical schedules in children. *Nucl Med Commun* 1998;19:1023-36.
33. Dimitriou P, Fretzayas A, Nicolaidou P, Gritzali F, Kasfiki A, Karpathios T. Estimates of dose to the bladder during direct radionuclide cystography. Concise communication. *J Nucl Med* 1984;25:792-5.
34. Zhang G, Day DL, Loken M, Gonzalez R. Grading of reflux by radionuclide cystography. *Clin Nucl Med* 1987;12:106-9.
35. Mettler F.A, Guiberteau M. *Essentials of Nuclear Medicine*. 5'th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006;293-324.
36. Polito C, Rambaldi PF, La Manna A, Mansi PL, Di Toro R. Enhanced detection of vesicoureteric reflux with isotopic cystography. *Pediatr Nephrol* 2000;14:827-30.
37. Poli-Merol ML, Francois S, Pfliger F, Lefebvre F, Roussel B, Liehn JC, et al. Interest of direct radionuclidecystography in repeated urinary tract infection exploration in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:339-42.
38. Sükan A, Bayazit A, Kibar M, Noyan A, Soyupak S, Yapar Z et al. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding direct cystography in the detection of vesicoureteral reflux. *Ann Nucl Med* 2003;17:549-53.
39. Treves ST. The ongoing challenge of Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection, Vesicoureteral Reflux and Damage in Children. *J Nucl Med* 1994;35:1608-11.
40. Gordon I, Peters AM, Morony S. Indirect radionuclide cystography: a sensitive technique for the detection of vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1990;4:604-6.
41. Peters AM, Morony S, Gordon I. Indirect radionuclide cystography demonstrates reflux under physiological conditions. *Clin Radiol* 1990;41:44-7.
42. De Sadeleer C, De Boe V, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med* 1994;21:223-7.
43. Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatr Radiol* 2008;38:40-53.
44. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol* 2008;38:54-63.
45. Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol* 2002;43:122-8.
46. Bosio M, Manzoni GA. Detection of posterior urethral valves with voiding cystourethrosonography with echo contrast. *J Urol* 2002;168:1711-5.
47. Valentini AL, De Gaetano AM, Destito C, Marino V, Minordi LM, Marano P, et al. The accuracy of urosonography in detecting vesicoureteral reflux: a summary of existing data. *Eur J Pediatr* 2002;161:380-4.
48. Piscitelli A, Galiano R, Serrao F, Concolino D, Vitale R, D'Ambrosio G et al. *Pediatr Nephrol* 2008;23:107-10.
49. 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.
50. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Chimenz R, Baldari S, Fede C. Vesicoureteral reflux: comparison between urosonography and radionuclide cystography. *Pediatr Nephrol* 2003;18:768-71
51. Tasic V, Todorovska S. Echo-enhanced voiding urosonography for detection of vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 2003;33:286-7.
52. Kmetec A, Bren AF, Kandus, Fettich J, Buturovic-Ponikvar J. Contrast-enhanced ultrasound voiding cystography as a screening examination for vesicoureteral reflux in the follow-up of renal transplant recipients: a new approach. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:120-3.