

PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜDE KALSİYUM HİDROKSİLAPATİT İLE ENDOSKOPIK SUBÜRETERAL ENJEKSİYON TEDAVİSİ

ENDOSCOPIC SUBURETERAL INJECTION TREATMENT WITH CALCIUM HYDROXYLAPATITE IN PRIMARY VESICoureTERAL REFLUX

Bilal ERYILDIRIM, Fatih TARHAN, Uğur KUYUMCUOĞLU, Erkan ERBAY, Gökhan FAYDACI, Necmettin PENBEGÜL

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: During the last 20 years endoscopic treatment of vesicoureteral reflux (VUR) has gained popularity. However the choice of injection material to be used is controversial. Calcium hydroxylapatite (Coaptite®) biocompatible injectable material has been reported to be a promising alternative to other tissue augmenting substances. Coaptite® is composed of microspheres of calcium hydroxylapatite, the same material that is a major component of bone and teeth. In this study, we evaluated results of subureteric injection of calcium hydroxylapatite treatment for primary vesicoureteral reflux.

Materials and Methods: Twenty three children (mean age 6.6 ± 2.9 years) underwent subureteral injection of calcium hydroxylapatite for primary vesicoureteral reflux between April 2002 and April 2004. Reflux was unilateral in 9 cases and bilateral in 14 of affected 37 ureteral units. Preoperative urine culture, renal ultrasonography, static renal sintigraphy (DMSA) and voiding cystourethrography were performed in all cases. According to "International Reflux Classification"; grade I reflux in 5 (13.5%), grade II in 9 (24.3%), grade III in 15 (40.5%), grade IV in 7 (18.9%) and grade V in 1 üreteral unit (2.7%) was found. Wide spectrum antibiotics were given to all cases before operation. Under general anesthesia, following routine cystoscopy in dorsal lithotomy position all patients underwent endoscopic subureteral injection with calcium hydroxylapatite. Under direct vision through the 11 F cystoscope needle tip is inserted at the 6 o'clock position into the subureteric space, approximately 0.5 cm distal to the ureteral orifice. A correctly placed injection creates the appearance of a nipple and in order to avoid extravasation, from a single entrance. Following injection, after waiting for one minute needle was taken out and procedure was completed. Treatment was done on an outpatient basis. Average injected volume was 1.3 ml for per ureteral unit. Median follow-up was 11.3 months (range 8 to 18 months). Antibiotic prophylaxis was prescribed for 12 weeks after the procedure. Renal sonography was performed in four weeks to determine whether hydronephrosis was present. Success of treatment was assessed by voiding cystourethrographies at 3rd and 12th month after subureteric injection.

Results: The reflux was corrected in 20 (54.1%) ureteral units after a single injection and resolved after a second and third injection in 3 and 2 ureteral units, respectively. However, total success rate of reflux treatment with calcium hydroxylapatite was 67.6% in all ureteral units; the success rate was approximately 80% in patients with grade I-III VUR. Endoscopic treatment failed to correct reflux in 12 ureteral units, which were managed by ureteral reimplantation. No procedure related complications and untoward effects were observed in any patients in whom calcium hydroxylapatite was used as the injected material. In cases that showed cure by cystourethrography at 3rd month, reflux recurrence was not observed by cystourethrography on 12th month.

Conclusion: Endoscopic subureteral injection of calcium hydroxylapatite in children with primary low grades vesicoureteral reflux appears to be an effective, safe and minimally invasive technique. In addition, procedure is extremely simple and no additional equipment is required.

Key words: Vesicoureteral Reflux, Endoscopic Injection, Calcium Hydroxylapatite

ÖZET

Son 20 yıldır vezikoüreteral reflü (VUR)'nın endoskopik tedavisi popülerite kazanmıştır. Bununla birlikte kullanılacak enjeksiyon materyali seçimi tartışmalıdır. Biz bu çalışmada primer VUR olgularında subüreterik kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyon tedavisi uygulayarak, sonuçları değerlendirdik.

Nisan 2002 ile Nisan 2004 tarihleri arasında yaş ortalaması $6,6 \pm 2,9$ yıl olan toplam 23 çocuğa (6 erkek ve 17 kız), primer vezikoüreteral reflü nedeniyle subüreteral kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyonu uygulandı. Dokuz olguda tek taraflı ve 14 olguda çift taraflı olmak üzere toplam 37 üreteral ünite etkilenmişti. "İnternational Reflux

Dergiye Geliş Tarihi: 28.01.2005

Yayına Kabul Tarihi: 01.09.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

Classification”a göre; 5 üreteral ünite de reflü grade I (%13.5), 9’unda grade II (%24.3), 15’inde grade III (%40.5), 7’sinde grade IV (%18.9) ve 1’inde grade V (%2.7) idi. Tedavinin başarısı subüreterik enjeksiyonu takiben 3. ve 12. aylarda yapılan sistoüretrografi ile değerlendirildi. Ortalama takip süresi 11.3 ay idi (8-18 ay).

Tek enjeksiyondan sonra 37 üreteral ünite den 20 sinde (%54,1) reflü düzeldi. İkinci ve üçüncü enjeksiyonu takiben ise toplam 25 üreteral ünite de düzelme oldu. Genel başarı oranı %67,6 (25/37) olmakla birlikte, grade I-III VUR’lu olgularda bu oran % 80 civarında idi.

Çocuklarda düşük dereceli primer vezikoüreteral reflülerde endoskopik subüreteral kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyonu etkili, güvenli ve minimal invaziv bir teknik olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vezikoüreteral Reflü, Endoskopik Enjeksiyon, Kalsiyum Hidroksilapatit

GİRİŞ

Primer vezikoüreteral reflü (VUR), çocuklarda en sık görülen üriner anomalidir ve genel olarak bakıldığında insidensinin %10’un üzerinde olduğu tahmin edilmektedir¹. Üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen çocuklarda da %30-50 oranında VUR rapor edilmiştir². VUR çocukluk çağında ilerleyici böbrek hasarına yol açabilir. Reflü nefropatisi çocuklarda %3-25, yetişkinlerde %10-15 oranlarında son dönem böbrek yetmezliğine yol açar².

Vezikoüreteral reflünün cerrahi tedavisinde önceleri reimplantasyon seçilebilecek tek yöntem iken, 1980’li yıllardan sonra endoskopik enjeksiyon tekniklerindeki gelişmeler ve bu tekniğin düşük morbiditesi, endoskopik enjeksiyon uygulamalarını VUR tedavisinde önemli bir seçenek haline getirmiştir.

Enjeksiyon materyali olarak otolog ve non-otolog pek çok ajan kullanılmıştır. Bunlar arasında politetrafloroetilen (*Teflon®*), kollajen, kondrosit, polidimetilsiloksan (*Macroplastique®*), dextranomer/hyaluronik asit kopolimer (*Deflux®*) sayılabilir. VUR’nün endoskopik enjeksiyon tedavisinde kullanabileceğimiz bir diğer ajan da kalsiyum hidroksilapatit (*Coaptite®*)’dir.

Kalsiyum hidroksilapatit, kemik ve dişin önemli bileşenlerinden biridir. Materyal yumuşak, akıcı özelliktedir ve ortalama partikül çapı 100 µm’dir. Kalsiyum hidroksilapatit standart 5 veya 7 F sistoskopik enjeksiyon kateterleri kullanılarak enjekte edilebilir. Normal radyolojik tekniklerle görüntülenebilen, migrasyon ve absorpsiyona uğramayan güvenilir bir materyaldir^{3,4}.

Bu çalışmada, primer vezikoüreteral reflü tedavisinde subüreterik kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyon tedavisi uygulayarak, sonuçları değerlendirildik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2002 ile Nisan 2004 tarihleri arasında yaş ortalaması 6,6±2,9 yıl olan toplam 23 çocuğa primer vezikoüreteral reflü nedeniyle subüreteral kalsiyum hidroksilapatit (*Coaptite®*, Bioform, Franksville, USA) enjeksiyonu uygulandı. Ortalama takip süresi 11.3 ay idi (8-18 ay). İşeme disfonksiyonu bulunan, üreterosel, komplet üreteral dublikasyonu, ektopik üreter orifisi, nörojenik mesane, posteriyor üretral valv gibi patolojisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Dokuz olguda tek taraflı ve 14 olguda çift taraflı olmak üzere toplam 37 üreteral ünite etkilenmişti. Olguların hepsine ameliyat öncesi idrar kültürü, böbrek ultrasonografisi, statik böbrek sintigrafisi (DMSA) ve işeme sistoüretrografisi gibi tetkikler yapıldı. ‘Uluslararası Reflü Sınıflaması’na göre; 5 üreteral ünite de reflü grade I (%13.5), 9’unda grade II (%24.3), 15’inde grade III (%40.5), 7’sinde grade IV (% 18.9) ve 1’inde grade V (%2.7) idi¹.

Operasyon öncesi tüm olgulara geniş spektrumlu antibiyotik verildi ve genel anestezi uygulanarak, dorsal litotomi pozisyonunda rutin sistoskopi takiben subüreteral kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon için 11 F sistoskop (Storz, Tuttlingen, Germany) ve bunun içinden ilerletilen 3 F polietilen katater ve 18 G iğne kullanıldı. Enjeksiyon mümkün olduğunca saat 6 hizasından ve üreter orifisinin 0.5 cm uzağından yapıldı. İstenilen kitle etkisi uygun konumda olmayan olgularda ikinci bir yerden giriş işlemi yapıldı. Enjeksiyonu takiben 1 dakika beklendikten sonra iğne çıkarılarak işleme son verildi.

Enjekte edilen ortalama volüm her üreter için 1,3 ml idi. Tedavinin başarısı subüreterik enjeksiyonu takiben 3. ve 12. aylarda yapılan sistoüretrografi ile değerlendirildi. Ayrıca olgular ameliyat sonrası ilk 4 hafta içinde üriner sistem ultrasonografisi ile obstrüksiyon yönünden kontrol edildiler.

Antibiyotik profilaksisi postoperatif 12 hafta devam edildi.

Kontrol sistograflerinde VUR görülmemesi başarı olarak kabul edildi. Reflü derecesinde değişme olmayanlar veya reflü derecesinde düşme olsa bile reflünün devam ettiği olgular başarısızlık olarak kabul edildi. Başarısız kabul edilen olgulara beklenilmeden yeniden enjeksiyon yapıldı.

BULGULAR

Tek enjeksiyondan sonra 37 üreteral üniteden 20'sinde (%54,1) reflü düzeldi. İkinci ve üçüncü enjeksiyonu takiben ise toplam 25 üreteral ünite düzelme oldu. Toplam başarı oranı %67,6 (25/37) idi. Tablo 1'de görüldüğü gibi grade I-III VUR'lü olgularda başarı oranı yaklaşık olarak %80 iken, grade IV'de %42,8 ve grade V'de ise %0 olarak bulundu.

Hastalara uygulanan tedaviler ve prognoz Şekil 1'de verilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi 37 üreteral üniteye 1, 15 üreteral üniteye 2, 10 üreteral üniteye ise 3 kez enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. İlk enjeksiyonu takiben 2, ikinci enjeksiyonu takiben 2 ve üçüncü enjeksiyonu takiben 8 olmak üzere başarılı olunamayan toplam 12 üreteral üniteye açık cerrahi operasyon yapıldı. Açık cerrahi operasyonlar esnasında önceki enjeksiyonlara bağlı

olarak cerrahiye olumsuz etkileyecek bir durum ile karşılaşılma.

Endoskopik subüreteral kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyonu yapılan hiçbir olguda operasyon esnası ve sonrası istenmeyen yan etki gözlenmedi. Üçüncü ayda yapılan sistoüretrografilerle kür sağlandığı görülen olguların 12. aydaki sistoüretrografilerinde reflü rekürrensi izlenmedi.

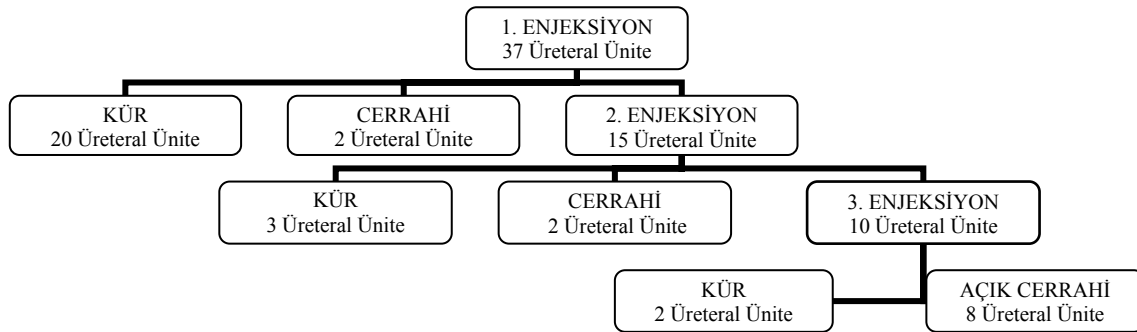
TARTIŞMA

1980'li yıllardan sonra VUR tedavisinde endoskopik enjeksiyon tekniklerinin kullanılmaya başlaması ve bu tekniklerin kolay uygulanabilmesi, morbiditesinin düşük olması, olguların hastanede kalış sürelerinin kısa ve başarı oranlarının ilk enjeksiyon sonrası %70 civarında olduğunun görülmesi, endoskopik subüreteral enjeksiyon tedavisini uygun seçilmiş olgularda uzun dönem antibiyotik profilaksisi ve açık cerrahiye önemli bir alternatif haline getirmiştir^{5,6}.

VUR'nün endoskopik tedavisinde pek çok otolog ve non-otolog enjeksiyon materyali kullanılmış olmakla birlikte, ideal enjeksiyon materyali hala tartışmalıdır. Kalsiyum hidroksilapatit, VUR'nün endoskopik tedavisinde kullanılan yeni bir materyaldir. Kemik ve dişlerin önemli bileşenlerin-

	Grade I (n=5)	Grade II (n=9)	Grade III (n=15)	Grade IV (n=7)	Grade V (n=1)	Toplam (n=37)
1. Enjeksiyon	%60.0	%55.5	%60.0	%42.8	%0	%54,1
2. Enjeksiyon	%80.0	%66.6	%66.6	%42.8	-	%62.1
3. Enjeksiyon	%80.0	%77.7	%73.3	%42.8	-	%67,6

Tablo 1. Etkilenen üreteral ünite sayısı, reflü derecesi ve başarı oranları



Şekil 1. Olgularda uygulanan tedaviler ve prognoz

den olan bu gereç immün sistemi uyarmadığı, sistemik toksisiteye ve alerjik reaksiyonlara neden olmadığı için diş hekimliği ve ortopedik rekonstrüksiyonda yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Gerecin partikül büyüklüğünün ortalama 100 µm olması migrasyon ihtimalini düşürmektedir. Ayrıca uygulanması kolaydır, standart sistoskopi dışında özel ekipman gerektirmez ve başarı oranları diğer enjeksiyon materyalleri ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksektir⁴.

Kalsiyum hidroksilapatiti diğer enjeksiyon için kullanılan gereçlerden ayıran önemli bir özellik radyopak olmasıdır. Bu özellik migrasyon ve volüm kaybının değerlendirilmesinde önemli bir üstünlük sağlamaktadır. Abrams ve arkadaşlarının stres üriner inkontinansı olan ve endoskopik kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyonu yapılan 27 olguyu içeren çalışmalarında dikkat çeken bir özellik, ameliyat sonrası 1. ve 5. yılda çekilen direkt üriner sistem grafilinde enjekte edilen gerecin volüm kaybına uğramamış olması ve başka bölgelere göçün görülmemesidir³. Biz de takiplerimizde hiçbir olguda bölgesel göç tespit etmedik ve reflü tedavisinde başarılı olunan olgularda reflü nüksü izlemedik.

VUR tedavisinde enjeksiyon materyali olarak ilk kullanılan ajan politetrafloroetilen'dir. Reflünün endoskopik tedavisinde yaygın olarak kullanılmış ve uzun dönem takiplerinde başarı oranları oldukça yüksek bulunmuş bir gereçtir⁷⁻⁹. Klinik olarak etkin olmasına rağmen teflonun önemli olumsuzlukları da vardır. Partiküllerinin çoğunun (%90) çapı 40 µm'den küçüktür ve bu, migrasyon riskini beraberinde getirir. Ayrıca retiküloendoteliyal sistem tarafından fagosite edildiği için lokal veya uzak organlarda granülom oluşumuna neden olabilmektedir¹⁰.

Endoskopik reflü tedavisinde kullanılmış bir diğer ajan kollajendir. Enjekte edilen implantın hacminde zamanla azalma olması ile reflü nüksü bu materyalin önemli bir dezavantajıdır. Haferkamp ve arkadaşları 36 olguluk serilerinde ilk enjeksiyon sonrası %92 olguda reflünün düzeldiğini ancak 37 aylık takip sonrası olguların %91'inde nüks meydana geldiğini görmüşlerdir¹¹. Diğer bir dezavantaj ise immün sistemi indüklemesi ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmesidir¹².

Non-immünojenik olması nedeniyle otolog yağ ve kondrosit kullanımı üzerinde durulmuştur.

Özellikle otolog kondrosit kullanımı ile ilgili Diamond ve Caldamone'nin çalışmalarında ameliyat sonrası 3. aydaki toplam %83'lük başarı oranı, bu materyalin güvenli ve efektif bir materyal olabileceği fikrini desteklemektedir, ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur¹³.

Son yıllarda reflünün endoskopik tedavisinde sıkça kullanılan iki önemli materyal de polidimetilsiloksan ve dextranomer/hyaluronik asit kopolimer'dir. Polidimetilsiloksan kullanımı ile ilgili olarak tek enjeksiyon sonrası %81.8 ve %80.9 gibi yüksek başarı oranları bildirilmiştir^{14,15}. Bu yüksek başarı oranlarına rağmen polidimetilsiloksan partiküllerinin %70'inin 50 µm'den küçük olması nedeniyle migrasyon riski vardır. Ayrıca immün reaksiyon ve granülom oluşumuna neden olabilir¹⁶.

Dextranomer/hyaluronik asit kopolimer yukarıda bahsettiğimiz enjeksiyon materyallerine göre daha fazla avantajları olan bir materyal gibi görünmektedir. Partikül büyüklüğünün 80 µm'den büyük olması migrasyon olasılığını düşürür, alerjik reaksiyonlara neden olmaz. Puri ve arkadaşları 113 olguluk serilerinde enjeksiyon sonrası 3. ayda %86'luk başarı oranı bildirmişlerdir⁶. Dextranomer/hyaluronik asit ve polidimetilsiloksan yüksek başarı oranları ve güvenlik profilleri (özellikle dextranomer/hyaluronik asit) nedenleri ile endoskopik reflü tedavisinde önemli seçenekler olarak görünmektedir. Ancak bunlarla ilgili geniş ve uzun süreli izlem sonuçları olan yeterli çalışma henüz yoktur.

Kalsiyum hidroksilapatitin ürolojide enjeksiyon gereci olarak kullanımı üriner inkontinansın endoskopik olarak tedavisi ile başlamıştır. Abrams ve arkadaşları stres üriner inkontinansı olan 27 olguyu içeren ve bazı olguların 5 yıllık takiplerinin bulunduğu çalışmalarında kalsiyum hidroksilapatitin başarı oranı yüksek ve güvenli kullanılabilecek bir enjeksiyon materyali olduğunu bildirmişlerdir³. Çocuklarda VUR tedavisinde enjeksiyon materyali olarak kalsiyum hidroksilapatit kullanımının araştırılması ilk kez Mevorach ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 50 olguyu (Grade II-IV arası reflü olan 72 üreteral ünite) içeren çalışmalarında tek enjeksiyon sonrası 3. ayda yapılan sistografilere göre başarı oranlarını grade II, III ve IV için sırasıyla %95, %55 ve %42 olarak bulmuşlardır. Tedavi edilen olguların %90'ında 6. ayda reflü nüksü görülmemiş ve bir yıllık izlem sonucu olguların hiçbirinde önemli yan etki gözlenmemiştir¹⁷.

Literatürde başarısızlık durumunda 3. hatta 4. enjeksiyon yapıldığına yönelik yayınlar mevcuttur^{13,18,19}. Ancak 2. enjeksiyon ile 3. enjeksiyon arasında başarı bakımından önemli bir fark olmadığından dolayı 2. enjeksiyon sonrası başarısız olunan olgularda açık cerrahi seçeneğinin öncelikle gözönünde bulundurulması gerektiği düşüncesindeyiz.

Subüreteral kalsiyum hidroksilapatit uyguladığımız primer VUR'lü 23 olguyu kapsayan serimiz değerlendirildiğinde, başarı oranının özellikle düşük grade'li olgularda yüksek olduğu görülmektedir. Uygulama son derece kolaydır ve ek bir ekipman gerektirmemektedir. Olgularımızda enjeksiyon sonrası ağrı ve alerjik reaksiyon gözlenmemiş ve takiplerinde sistemik toksite ve granülom oluşumu gibi istenmeyen yan etkiler tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; çocuklarda düşük dereceli vezikoüreteral reflülerde endoskopik subüreteral kalsiyum hidroksilapatit enjeksiyonu başarı oranı diğer enjeksiyon materyalleri ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksek, güvenli ve minimal invaziv bir teknik olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Atala A, Keating MA:** Vesicoureteral Reflux and Megareter. Campbell's Urology. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ed). Eight edition. Philadelphia, Saunders, Vol. 3: 2053-2116, 2002.
- 2- **Bailey RR, Maling TMJ, Swainson CP:** Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. In Diseases of the kidney, 5th ed. Edited by R.W. Schrier and C.W. Gottschalk. Boston: Little, Brown & Co., 689-727, 1993.
- 3- **Abrams P, Mayer RD, Lawrence W:** Long term clinical experience with Coaptite urological bulking agent. Eur Urol (Suppl 1): 618 (abstract), 2002.
- 4- **Mayer R, Lightfoot M, Jung I:** Preliminary evaluation of calcium hydroxylapatite as a transurethral bulking agent for stress urinary incontinence. Urology 57: 434-438, 2001.
- 5- **Trsinar B, Cotic D, Oblak C:** Possible causes of unsuccessful endoscopic collagen treatment of vesicoureteric reflux in children. Eur Urol 36: 635-639, 1999.
- 6- **Puri P, Chertin B, Velayudham M, et al:** Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: Preliminary results. J Urol 170: 1541-1544, 2003.
- 7- **Puri P:** Ten year experience with subureteric Teflon (Polytetrafluoroethylene) injection (STING) in the treatment of vesicoureteral reflux. Br J Urol 75: 126-131, 1995.
- 8- **Merckx L, De Boe V, Braeckman J, et al:** Endoscopic submucosal Teflon injection (STING): An alternative treatment of vesicoureteral reflux in children. Eur J Pediatr Surg. 5: 34-36, 1995.
- 9- **Moran Penco JM, Gomez Fraile A, Rodriguez Alarcon J, et al:** Evolution of the treatment of vesicoureteral reflux in Spain. J Urol 171: 834-837, 2004.
- 10- **Kershen RT, Atala A:** New advances in injectable therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. Urol Clin North Am 26: 81-94, 1999.
- 11- **Haferkamp A, Contractor H, Mohring K, et al:** Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. Urology 55: 759-63, 2000.
- 12- **Leonard MP, Decter A, Hills K:** Endoscopic subureteral collagen injection: Are immunological concerns justified? J Urol 160: 1012-1016, 1998.
- 13- **Caldamone AA, Diamond DA:** Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. J Urol 165: 2224-2227, 2001.
- 14- **Al-Hunayan AA, Kehinde EO, Elsalam MA, et al:** Outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux in children using polydimethylsiloxane. J Urol 168: 2181-2183, 2002.
- 15- **Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, et al:** Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. Urology 60: 894-897, 2002.
- 16- **Chertin B, Puri P:** Endoscopic management of vesicoureteral reflux: Does it stand the test of time? Eur Urol 42: 598-606, 2002.
- 17- **Mevorach R, Rabinowitz R, Beck C, et al:** Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with Coaptite®: The first 50 patients. J Urol 167: 429, (abstract), 2002.
- 18- **Puri P, Granata C:** Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. J Urol 160: 1007-1011, 1998.
- 19- **Chertin B, Caluwe D, Puri P:** Endoscopic treatment of primary grades IV and V vesicoureteral reflux in children with subureteral injection of polytetrafluoroethylene. J Urol 169: 1847-1849, 2003.