

Renal Parenkimal Skar ve Reflü Nefropatisi

Renal Parenchymal Scarring and Reflux Nephropathy

ÖZ

Vezikoüreteral reflü (VUR), üreterin mesane içine giriş yerinin yetersizliği sonucu idrarın mesaneden üreterlere ve renal toplayıcı sisteme geriye kaçışını ifade eder. Vezikoüreteral reflü bakterilerin mesaneden üst üriner sisteme taşınmasını sağlayarak piyelonefrite yol açabilir. Piyelonefrit sırasında oluşan yangı bir veya her iki böbrekte renal parenkimal hasar (RPS) olarak adlandırılan kalıcı zedelenmeye neden olabilir. Günümüzde RPS tanısı için kullanılan yöntem statik kortikal renal sintigrafidir, teknesyum-99m-dimerkaptosüksinik asit kullanılarak yapılır. Vezikoüreteral reflünün uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi (RN), VUR'a ikincil olarak gelişen RPS oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder. Hipertansiyon, proteinüri, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı RN'nin iyi bilinen uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır. Biz bu derlememizde ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde halen büyük bir morbidite nedeni olan RN'ne dikkatleri çekmek istedik.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Vezikoüreteral reflü, Renal skar, Reflü nefropatisi, Hipertansiyon

ABSTRACT

Vesicoureteral reflux (VUR) is the abnormal flow of urine from the bladder into the upper urinary tract. In the majority of cases, it occurs as a result of a primary maturation abnormality of the vesicoureteral junction. When VUR is associated with bacteriuria, the possibility of pyelonephritis with subsequent renal scars increases, theoretically as a result of bacteria being more readily conveyed to the renal parenchyma. The ultimate evaluation for renal scars is done through a cortical renal scan using technetium-99 labeled dimerkaptosuccinic acid. The long term complication of VUR is nephropathy. Reflux nephropathy (RN) is defined as the formation of renal parenchymal scarring and renal function impairment induced by VUR. Hypertension, proteinuria, chronic kidney disease and end stage renal failure are well-recognized sequelae of renal scars. In this review we tried to emphasize the importance of RN which is still a significant cause of morbidity especially in developing countries.

KEY WORDS: Vesicoureteral reflux, Renal scarring, Reflux nephropathy, Hypertension

GİRİŞ

Vezikoüreteral reflü (VUR), üreterin mesane içine giriş yerinin yetersizliği sonucu idrarın mesaneden üreterlere ve renal toplayıcı sisteme geriye kaçışını ifade eder. Vezikoüreteral reflü, konjenital üreterovezikal bileşke anomalisi ile primer ya da enfeksiyon, anatomik veya fonksiyonel nedenler ile sekonder olarak gelişebilir (1). Genitoüriner sistemin en sık görülen anatomik bozukluğudur (2). İlk kez Leonardo da Vinci (3) ve Galen (4) VUR'u tanımlamışlar ve üreterovezikal bileşkenin

önemini belirtmişlerdir. Vezikoüreteral reflü sıklığı normal popülasyonda yaklaşık %1'dir (5-8). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısı alan çocuklarda ise bu oran %30-50 arasında değişmektedir (9,10). Gelfand (11) hastaneye yatış gerektiren 124 İYE vakasında VUR sıklığını %32 olarak tespit etmiştir. Antenatal hidronefrozu (AH) olan süt çocuklarında da VUR sıklığının artmış olduğu görülmüştür. Zerin (12) antenatal olarak anormal üriner sistem ultrasonografi (USG) bulgusu saptanan 130 yenidoğanın 49'unda (%38) VUR saptamıştır.

İbrahim GÖKÇE¹
Harika ALPAY²

- 1 Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Erzurum, Türkiye
- 2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

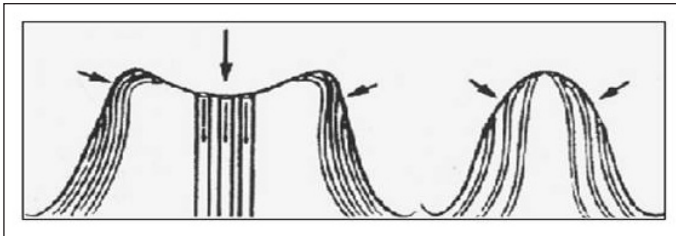
Geliş Tarihi : 29.11.2010

Kabul Tarihi : 12.04.2011

Yazışma Adresi:
İbrahim GÖKÇE
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Erzurum, Türkiye
Tel : 0 506 703 50 01
E-posta : gokcemd@hotmail.com

Renal parenkimal hasarın gelişebilmesi için VUR, İYE ve İRR'nin birlikte bulunması gereklidir. İntrarenal reflü, idrarın renal pelvisden papillalara açılan toplayıcı sisteme kaçmasıdır. Veziköüretal reflüsü olan çocukların %4-15'inde görülür (30-32). İntrarenal reflü olan çocuklarda skar oluşumu %27-88'dir (30). İntrarenal reflü özel morfolojik yapıları olan papillalar yoluyla olmaktadır (Şekil 2). Yüzeyleri düz veya konkav yapıda olan papillalara orifisler eğim yapmadan doğrudan açılır, bu nedenle yüksek basınçlı reflüde açık kalır ve İRR sonucu enfekte idrar böbrek parankimasına girer. Buna karşın yüzeyi konveks yapıda olan papillalara orifisler oblik açılır. Kalikslerde basınç artımı olursa bu orifisler kapanarak İRR önlenir. İnsan böbreğinde yapılan morfolojik çalışmalarda vakaların 2/3'sinin böbreklerinde İRR'ye izin veren konkav papilla bulunduğu gösterilmiştir (30,33-35).

Renal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (36). International Reflux Study in Children Avrupa kolunda 2 yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemeleri sırasında skar gelişimi %23,7 oranında bulunurken, 2-4 yaş arasında tanı alan grupta bu oran %9,8,5 yaş üzerinde ise %4,6 olarak saptanmıştır (37). Veziköüretal reflü derecesi ile RPS arasında doğrusal ilişki çalışmaları ortaya konmuştur. Skoog (38) grade I VUR vakalarında %5, grade II VUR vakalarında %6, grade III VUR'da %17 ve grade V VUR'da %50 oranında RPS bildirmiştir. Yüksek dereceli VUR vakaları düşük dereceli vakalara göre daha sık akut PN atağı geçirmektedir (39). Soylu (40) RPS gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinin erkek cinsiyet, kız çocuklarında 27 aylıktan büyük yaş ve grade IV-V VUR olduğunu saptamıştır. Yeni skar oluşumu açısından da önceki RPS varlığının en önemli risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Veziköüretal reflü tanısı almış çocukların İYE öyküsü olmayan ve taramada VUR saptanan kardeşlerinde de RPS görülebilmektedir. Noe (35) yaptığı çalışmada 119 vakanın 10'unda (%8) RPS bildirmiştir. Buonomo (41) ise VUR tanısı ile izlenen çocukların İYE öyküsü olmayan ve VUR tanısı alan 16 kardeşinde yaptığı daha küçük bir çalışmada altı vakada (%38) RPS saptamıştır.



Şekil 2: İntrarenal reflüde papilla konfigürasyonu: **A**, konkav papillada toplayıcı kanalların papillaya dik açıyla açılması intrarenal reflüyü kolaylaştırır. **B**, konveks papillada toplayıcı kanalların papilla ucuna oblik açılımı intrarenal reflüyü önler. (Ransley PG, Risdon RA, Br J Radiol (suppl), 1978'den alınmıştır.)

Renal Parenkimal Skar Tanısı

Günümüzde RPS tanısı için kullanılan yöntem statik kortikal renal sintigrafidir, Teknesyum-99m-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılarak yapılır (42). Bu görüntüleme yönteminin İYE olan çocukların kliniğini saptamadaki yeri tartışmalıdır, ancak giderek önem kazanmaktadır. Yenidoğan ve sütçocuğu döneminde özgül olmayan klinik ve laboratuvar bulguların varlığında akut PN tanısı konulmasında yardımcıdır. Antenatal dönemde VUR tanısı alan, çeşitli nedenlerle çekilen USG ve VCUG graflerinde sorun saptanan veya 5 yaşından küçük ateşli İYE geçiren çocuklarda kalıcı hasar varlığını değerlendirmede yararlıdır. Bazı protokollerde 2 yaşın altında İYE geçiren çocuklarda USG ile birlikte ilk tercih olarak önerilmektedir.

Çocuklarda çekim öncesi özel bir hazırlık gerekmez. Küçük çocuklarda immobilizasyon için sedasyon gerekebilir. İntravenöz DMSA verildiğinde glomerüllerden filtre olur ve kortikal tübüler hücreler (proksimal tübüllerde) tarafından yavaş bir şekilde tutulur. Maddenin proksimal tübül hücrelerine karşı özel bir afinitesi vardır. Böbreklerde tutulum yavaş ve ekskresyon minimal olduğu için dinamik böbrek sintigrafilerinde kullanılamaz. İdrarla atılım çok düşük (%5'ten az) miktarlardadır. İdrar ile atılımın ve karaciğer tarafından tutulmanın en aza indirgenmesi ve renal kortikal tutulumun en iyi düzeyde olması için maddenin iyi hazırlanması gerekir. Statik görüntüler renal fonksiyonlar iyi ise 1-2 saatte, kötü ise 3-6 saatte başlar. İntravenöz DMSA verilmesinden bir saat sonra maddenin yaklaşık %50'si böbreklerde birikir ve 2-6 saat sonra anterior, posterior ve posterior oblik pozisyonlarda statik görüntüler alınır (42). Genellikle görüntüler 4. saatte alınmaya başlanır.

Verilen total radyofarmasetik maddenin her iki böbrek arasında dağılımının kantitatif olarak hesaplanması ile her iki böbreğin total renal fonksiyonlara katkısı da bulunabilir. Normal vakalarda bir böbreğin rölatif DMSA uptake oranının en düşük %45 olması beklenir. Renal kortikal sintigrafilerin en sık ve önemli klinik kullanım endikasyonu üriner enfeksiyonların uzun süreli sekellerinin (skar) saptanmasıdır (43,44). İmperial (45) DMSA sintigrafisi bulgularına göre RPS'yi 3 dereceye ayırmıştır. Grade 1: Bir bölgede parenkimal skar, Grade 2: İki ayrı bölgede parenkimal skar, Grade 3: Yaygın hasar olarak değerlendirilmiştir.

DMSA sintigrafisi parankim enfeksiyonunun varlığını ve yaygınlığını gösterir. Akut veya kronik İYE ayırımında en önemli görüntüleme yöntemidir. Akut PN tanısında hassasiyeti %86, özgünlüğü %91'dir. Akut değişiklik ile skar ayırımını yapmak mümkün değildir. Enfeksiyondan 6 ay sonra devam eden değişiklik kalıcı renal hasar olarak yorumlanır.

Renal parenkimal skar tanısı tanısında altın standart olan DMSA sintigrafisinin istenmeyen etkileri arasında radyasyon, invaziflik ve yüksek maliyet sayılabilir. Alınan radyasyon dozu dinamik sintigrafiye göre daha fazladır. DMSA sintigrafisi ile

yapılan çalışmalarda gonadların ve mesanenin absorbe ettiği radyasyon dozunun VCUG ve RNC'ye göre çok daha az olduğu gösterilmiştir. Böbrekler ise, radyasyonu en fazla absorbe eden organlar olup absorbe edilen toplam doz 0,45 rad/mCi' dir (46).

Son zamanlarda RPS tanısında idrarda İnterlökin-6 (İL-6) ve İnterlökin-8 (İL-8) ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır. İnterlökin-6 ve İL-8 üriner sistemin epitel hücreleri tarafından inflamatuvar bir uyarana karşı üretilirler ve akut İYE'de artıkları gösterilmiştir (47,48). Birçok çalışmada bu sitokinlerin idrar düzeylerinin VUR nefropatisinde ve VUR hastalarında arttığı gösterilmiştir (49,50). İnvazif olmayan bu yöntemler taniya yaklaşımı kolaylaştırır ve indeks vaka yakınlarının daha rahat taranmasına olanak sağlarlar.

Reflü Nefropatisi

Vezikoüreteral reflünün uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi VUR'a ikincil olarak gelişen RPS oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder (51). Reflü nefropatisi ciddi bir olay olmakla birlikte VUR ve İYE'den daha nadirdir. Yakın zamana kadar RN ve tekrarlayan İYE varlığında HT, KBH ve gebelik problemlerinin gelişebileceği bilinmekte idi. Artık İYE, VUR ve primer skar olmasının İYE, VUR ve sekonder skar olmasından daha fazla risk taşıyan bir durum olduğu bilinmektedir. Son yıllarda bu bulgulara dayanarak, VUR'un tek bir hastalık olmadığı ve hiç değilse iki ayrı klinik tipinin tanımlanabileceği düşünülmektedir: Daha çok erkeklerde rastlanılan, antenatal tanı, yüksek dereceli ve renal parenkimal displazinin eşlik ettiği VUR ve daha çok kızlarda rastlanılan, genellikle düşük-orta dereceli ve üriner enfeksiyonlarla seyreden VUR. Bu iki grubun ayrımının yapılması gerektiği ve tanısal testlerin RN riski yüksek olan ilk grubu tanımayla yönelik olması gerektiği vurgulanmaktadır (52).

Primer RN: Yenidoğan döneminde fetal hidronefroz araştırılırken saptanan VUR olguları İYE geçirmemiş olsa bile renal hasar saptanabilmekte ve bu hasar genellikle yüksek dereceli VUR'a sekonder gelişmektedir. Bu bebekler genellikle erkek olup üreterin gelişmesindeki embriyonal hatalar, anormal nefrogenesis, renal hipodisplazi, parankimal dokuda azlık sonucu total nefron sayısında azalma gibi bulgulardan sorumlu olan çeşitli genler yakın zamanlarda tanımlanmıştır (52).

Sekonder RN: Doğumdan sonra normal böbrekleri olan çocuklarda tekrarlayan ateşli İYE sonrası gelişir. Hastaların çoğu kız çocuklardır ve primer RN olgularından daha büyük yaşlardadır. Genellikle süt çocukluğundan sonra tanı alırlar. Üriner enfeksiyon geçirmek sekonder renal skar gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür (52).

Reflü Nefropatisi Sonuçları

Hipertansiyon, proteinüri, KBH, SDBH, büyüme geriliği ve kız çocuklarında ileride gebelik komplikasyonları RN'nin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır.

Hipertansiyon

Çocuk ve genç erişkinlerde HT'nin en sık nedenlerinden biri RN'dir. Jacobson (53) 27 yıllık izlemde RN'ye sekonder piyelonefritik skarlı vakalarda HT oranını %23 olarak saptamıştır. Smellie (54) çocukluk çağında semptomatik İYE geçiren vakaların 18-37 yıllık izlemi sonunda yaptığı taramada HT oranını %7,5 olarak bildirmiştir. Arar (55) HT nedeniyle araştırdıkları çocuklarda glomerülonefritlerden sonra en sık nedenin (%20) RN olduğunu bildirmiştir. Vallee (56) ise 1980'den itibaren yaptığı taramasında HT tanısıyla izlediği hastalarının %4'ünden RN'nin sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu yayındaki oranların düşüklüğü son 20-30 yılda reflü tarama ve tedavi yöntemleri üzerindeki titiz çalışmanın sonucudur. Kronik piyelonefrite sekonder gelişen hipertansiyonun renin-angiotensin sistemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (53). Skar gelişen vakalarda VUR düzeltilse bile hipertansiyona olan eğilim değişmemektedir. Brakeman (57) çalışmasında VUR ve RN ile ilgili yapılmış çalışmaları derlemiş ve HT ile RN arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Hipertansiyonun tek başına böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı HT kontrolü RN hastalarının tedavisinde önemli bir amaç olmalıdır. Reflü nefropatisiyle izlenen gece kan basıncı düşüğü olmayan çocukların HT gelişmesi açısından risk altında olduğu gösterilmiştir. Böbrek skarı olan çocuklarda Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YIKBI) ile standart kan basıncı ölçümlerine göre HT tanısının daha erken konulabilir ve tedavi düzenlemesi yapılabilir.

Proteinüri

Reflü nefropatisi olan hastaların bazılarında fokal segmental glomerüloskleroz gelişebilmektedir. Bu olay belirgin proteinüri ve progressif renal hasarla birliktedir ve özellikle bilateral renal hastalığı olanlarda görülür. Reflü nefropatisinde ilerleyen dönemlerde görülen proteinürinin bir kısmı tübüler kökenli olmasına rağmen, protein kaybının esas kaynağının glomerüler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (33). Vezikoüreteral reflüsü olan adolesan ve erişkinlerde en önemli prognostik bulgu proteinüridir. Günde 1 gm'ın üzerinde anlamlı proteinüri progressif renal hasarı gösterir (58). Proteinüri başladıktan sonraki 5-10 yıl içinde kronik böbrek yetmezliğine gidiş kaçınılmazdır (59). El-Khatib (60) günde 0.2 gm'ın, Nakashima (61) günde 0.3 gm'ın üzerinde proteinürinin böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riskini arttırdıklarını göstermişlerdir. Neild (62) ise ciddi RN olan hastalarda angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin böbrek fonksiyonlarındaki bozulma hızını yavaşlattığını göstermiştir. Gerek ACE inhibitörlerinin diğer böbrek patolojilerindeki kanıtlanmış renoprotektif etkisi ve gerekse Neild'in ümit verici çalışması RN hastalarında, HT ve proteinüri tedavisinde ACE inhibitörlerinin ve angiotensin reseptör blokerlerinin ilk tercih olmaları gerektiğini ve erken dönemde başlanması uygun olacağını düşündürmektedir.

Böbrek Yetersizliği

Böbrek yetersizliği RN'nin ciddi sonuçlarından birisidir. Brakeman (57) VUR ve RN ile ilgili çalışmaları derlemiş ve HT, proteinüri, çift taraflı VUR ve/veya RPS, 5. derecede VUR ve glomerüler filtrasyon hızının azalmış olmasının KBH ve SDBH açısından risk faktörleri olduğunu bildirmiştir. Jacobsan (53) RN nedeniyle izlediği vakaların %10'unda SDBH geliştiğini bildirmiştir. Vallee (56) ise SDBH ve KBH'nın %5'inin RN'ye bağlı olduğunu göstermiştir. Ancak günümüzde bu oranın gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmektedir. Sreenarasimhaiah ve Hellerstein (63) 1986-1995 yılları arasında görülen SDBH vakalarının etyolojisini araştırdığında sadece bir vakanın (%1) RN'ye sekonder böbrek yetmezliğine girdiğini bildirmiştir. Gelişmiş toplumlarda İYE'nin erken tanınip uygun tedavisi, hastalarda ve indeks vakaların kardeşlerinde VUR açısından ileri araştırmanın yaygın olarak yapılması, uzun süreli profilaksi uygulamaları ile RN ve buna sekonder uzun dönemdeki komplikasyonlar dramatik olarak azalmıştır. Bu toplumlarda RN'nin SDBH etyolojisinin sadece %1'inden sorumlu olduğunu bildirir yayınlar çıkarken gelişmekte olan toplumlarda bu oranın %15-20 arasında olduğu bildirilmektedir (64). Ülkemizde Şirin'in yaptığı geniş çaplı araştırmada KBH tanısı ile izlenen çocukların etyolojisinin %32'sinden RN'nin sorumlu olduğu saptanmıştır (65).

Renal Gelişim

Antibiyotik profilaksisi öncesinde uzun dönem izlenen VUR vakalarında renal gelişimin yetersiz kaldığı gözlenmiştir. Ancak İYE kontrol altına alındığında renal büyümenin normal olarak devam ettiği bilinmektedir (66).

Büyüme Gelişme

Özellikle tekrarlayan İYE geçiren VUR'lu çocuklar yaşlarına göre daha kısa kalırlar. İdrar yolu enfeksiyonu kontrol altına alındığında normal somatik gelişimi yakalayabilirler (67).

Gebelik ve VUR

Gebelikte üriner sistem yapısı hormonal etkilerle değişikliğe uğrar ve bu değişim gestasyonun sonuna kadar artarak devam eder. Gebelik süresince üst üriner sistemdeki idrar miktarı artar ve yavaşlayan drenaj sistemi mikroorganizmaların yerleşmesi için zemin hazırlar, PN riskini artırır. Aktif VUR varlığı hamilelikte anne için risk faktörü olacaktır. Heidrick (68) son trimesterde 321 gebeye VCUG çekmiş ve VUR saptadıkları vakaların %33'ünün, VUR saptanmayan vakaların ise %5'inin PN geçirdiğini bildirmiştir. Martinell (69) ise çocukluk çağında İYE geçirmiş vakaları incelediğinde; çocukluğunda İYE öyküsü olan tüm gebelerde, bakteriyüri insidansını yüksek bulmakla beraber renal skar gelişmiş olanlarda ve persistan reflüsü olan vakalarda PN ataklarının daha sık olduğunu saptamıştır. Çocukluk çağında VUR öyküsü olan kadınlarda gebelik sırasında enfeksiyonla ilişkili morbiditede artış söz konusudur. Bu vakalarda VUR'un düzelmiş olması sonucu değiştirmemektedir.

SONUÇ

Vezikoüreteral reflü düzeltilmesi mümkün yapısal bir anomali olmasına rağmen RPS ve RN geri dönüşümü olmayan durumlardır. Vezikoüreteral reflü çocukluk çağıının üriner sistem problemlerinin başında yer alır. Konjenital veya edinsel olsun VUR'un erken tanı ve tedavisi gerçekleştirilmezse İYE ile beraber HT ve böbrek yetersizliği gibi ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle İYE tanısı alan hastaların, indeks vakalarının kardeşlerinin ve antenatal dilatasyonu olan hastaların VUR açısından ileri tetkikleri yapılmalıdır. Vezikoüreteral reflüsü olan hastalar HT, proteinüri, İYE ve böbrek fonksiyonlarında bozulma açısından dikkatlice izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mackie GG, Stephens FD: Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifices. J Urol 1975; 114: 274-280
2. Kaefer M, Curan M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters CA, Atala A, Diamond D, Retik A: Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. Pediatrics 2000; 105: 800-804
3. Lines D: 15th century ureteric reflux. Lancet 1982; 2: 1473
4. Polk HC Jr: Notes on Galenic urology. Urol Survey 1965; 15: 2-6
5. Burger RH, Smith C: Hereditary and familial vesicoureteral reflux. J Urol 1971; 106: 845-851
6. Ransley PG: Vesicoureteral reflux: Continuing surgical dilemma. Urology 1978; 12: 246-255
7. Jerkins GR, Noe HN: Familial vesicoureteral reflux: A prospective study. J Urol 1982; 128: 774-778
8. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, Bauer S, Davis RT, Retik A, Colodny A: Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: Radionuclide cystography. Pediatrics 1987; 79: 147-153
9. Smellie JM, Edwards D, Hunter N: Vesicoureteral reflux and renal scarring. Kidney Int 1975; 4: 65-72
10. Blickman JG, Taylor GA, Lebowitz RL: Voiding cystoureterography as the initial radiologic study in children with urinary tract infection. Radiology 1985; 156: 659-662
11. Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH, Gyls-Morin VM, Gartside PS, Torgerson CL: Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. Radiology 1999; 213: 118-120
12. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC: Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. Radiology 1993; 187: 157-160
13. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, Haim-Kuttig M, Vilits P, Rauchenwald M, Fueger G: Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. Eur J Pediatr 1993; 152: 523-525
14. Askari A, Belman AB: Vesicoureteral reflux in black girls. J Urol 1982; 127: 747-748

15. Anonymous: Vesicoureteral reflux: All in the genes? Report of a meeting of physicians at the hospital for sick children (clinical conference). *Lancet* 1996; 348: 725-728
16. Soylu A, Kasap B, Demir K, Türkmen M, Kavukçu S: Predictive value of clinical and laboratory variables for vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 844-848
17. Sheldon CA, Wacksman J: Vesicoureteral reflux. *Pediatr Rev* 1995; 16: 22-27
18. Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981; 67: 392-400
19. Willi UV, Treves ST: Radionuclide voiding cystography. In: Treves ST (ed). *Pediatric Nuclear Medicine*. New York: Springer-Verlag, 1985: 105-120
20. Hutch JA: Vesicoureteral reflux in the paraplegic: Cause and correction. *J Urol* 1952; 68: 457-469
21. Wallace DM, Rothwell DL, Williams DI: The long term follow up of surgically treated vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1978; 50: 479-484
22. Elder JS: Vesicoureteral reflux. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, PA: Saunders & Elsevier, 2007: 2228-2234
23. Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE: Prenatally diagnosed reflux: A follow-up study. *Br J Urol* 1990; 65: 407-412
24. Anderson PA, Rickwood AM: Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991; 67: 267-271
25. Hodson CJ: The radiologic diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 1959; 52: 669-672
26. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG: The pathogenesis of vesicoureteral reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; 13: 1-26
27. Mendoza JM, Roberts JA: Effects of sterile high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. *J Urol* 1983; 130: 602-606
28. Roberts JA: Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: A review. *J Urol* 1992; 148: 1721-1725
29. Ransley PG, Risdon RA: Reflux nephropathy: Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; 20: 733-742
30. Lerner RL, Fleischmann LE, Perlmutter AD: Reflux nephropathy. *Pediatric Clin North Am* 1987; 34: 747-770
31. Rolleston GL, Maling TM, Hodson CJ: Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child* 1974; 49: 531-539
32. Rose JS, Glassberg KI, Waterhouse K: Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. *J Urol* 1975; 113: 400-403
33. Cotran RS: Glomerulosclerosis in Reflux nephropathy. *Kid Int* 1982; 21: 528-534
34. Tamminen TE, Kaprio EA: The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. *Br J Urol* 1977; 49: 345-354
35. Ransley PG, Risdon RA: Reflux and renal scarring. *Br J Rad* 1978; 14: 1-35
36. Winberg J: Commentary: Progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 1992; 148: 1733-1734
37. Obling H, Claesson I, Ebel K, Seppänen U, Smellie JM, Tamminen-Möbius T, Wikstad I: Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148: 1653-1656
38. Skoog SJ, Belman AB, Majd M: A non surgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941-946
39. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL: Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated E. Coli and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991; 119: 578-585
40. Soylu A, Demir BK, Türkmen M, Bekem O, Saygi M, Cakmakçi H, Kavukçu S: Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2227-2232
41. Bounomo C, Treves ST, Jones B, Summerville D, Bauer S, Retik A: Silent renal damage in symptom free siblings of children with vesicoureteral reflux: Assessment with technetium Tc-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr* 1993; 122: 721-723
42. Clarke SE, Smellie JM, Prescod N, Gurney S, West DJ: Tc-99m DMSA studies in pediatric urinary tract infections. *J Nucl Med* 1996; 37: 823-828
43. Craig JC, Irwig L, Ford M, Willis NS, Howman-Giles RB, Uren RF, Rossleight MA, Grunewald S: Reliability of DMSA for the diagnosis of renal parenchymal abnormality in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1610-1616
44. Rosseleight MA: Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children. *J Nucl Med* 2001; 42: 91-95
45. Imperiale A, Olianti C, Sestini S, Materassi M, Seracini D, Ienuso R, La Cava G: 123I-Hippuran Renal Scintigraphy with evaluation of single-kidney clearance for predicting renal scarring after acute urinary tract infection: Comparison with 99mTc-DMSA Scanning. *J Nucl Med* 2003; 44: 1755-1760
46. Treves ST, Gelfand M, Willi UV: Vesicoureteric reflux and radionuclide cystography. In: Treves ST (ed). *Pediatric Nuclear Medicine*. New York: Springer-Verlag, 1991: 411-429
47. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ: Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine* 2006; 36: 276-282
48. Kassir K, Vargas-Shiraishi O, Zaldivar F, Berman M, Singh J, Arrieta A: Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: Potential therapeutic impact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 1060-1063
49. Ninan GK, Jutley RS, Eremin O: Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy. *J Urol* 1999; 162: 1739-1742

50. Galanakis E, Bitsori M, Dimitriou H, Giannakopoulou C, Karkavitsas NS, Kalmanti M: Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants. *Pediatrics* 2006; 117 (5): 863-867
51. Bailey RR: The relationship of vesico-ureteral reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132-141
52. Stefanidis CJ, Siomou E: Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 937-947
53. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 1989; 299: 703-706
54. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN: Childhood reflux and urinary infection: A follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 727-736
55. Arar M, Hogg R, Arant BS, Seikaly MG: Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:186-189
56. Vallee JP, Vallee MD, Geenfield SP, Wan J, Springate J: Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53: 812-815
57. Brakeman P: Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and end-stage renal disease. *Adv Urol* 2008; 508949
58. Torres VE, Velosa JA, Ilolley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB: The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Int Med* 1980; 92: 776-784
59. Goldraich NP, Barrat TM: Vesicoureteric Reflux and Renal Scarring, In: Ilolliday MA, Bcrrat TM, Vernier RL (eds). *Pediatric Nephrology*: Williams 8 Wilkins, 1987: 647-666
60. El-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS: Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. *Q J Med* 1990; 77: 1241-1253
61. Nakashima Y, Matsuoka H, Oshima K, Sakamoto K: Progression of renal disease in patients with reflux nephropathy. Follow-up study. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1997; 88: 557-565
62. Neild GH, Thomson G, Nitsch D, Woolfson RG, Connolly JO, Woodhouse CR: Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. *BMC Nephrol* 2004; 5:12
63. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S: Urinary tract infections per se do not cause end stage kidney disease. *Ped Nephrol* 1998; 12: 210-213
64. Lagomarsimo E, Valenzuela A, Cavagnaro F, Solar E: Chronic renal failure in pediatrics. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 288-291
65. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F: Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-552
66. Smellie JM, Edwards D, Normand IC, Prescod N: Effect of vesicoureteral reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981; 56: 593-600
67. Smellie JM, Preece MA, Paton AM: Normal somatic growth in children receiving low dose prophylactic co-trimazole. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 301-304
68. Heidrick WP, Mattingly RF, Amberg JR: Vesicoureteral reflux in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967; 29: 571-578
69. Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G: Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *Br Med J* 1990; 300: 840-844