مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۲، اسفند۱۳۹۰، صفحه ۵۸-۵۳

اسکار کلیه در شیرخواران با هیدرونفروز مادرزادی و ریفلاکس وزیکویورترال

هادی سرخی(MD) [*۱]، میثم مجتبایی(MD) [۲]

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیر واگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۹/۱۲/۲۱، اصلاح: ۹۰/۶/۱۶، پذیرش: ۹۰/۸/۱۸

خلاصه

سابقه و هدف: ریفلاکس وزیکویورترال اولیه یک بیماری ارثی است که پس از تولد در حضور عفونت ادراری شانس آسیب کلیه و اسکار را افزایش میدهد. طی سالهای اخیر، احتمال ایجاد آسیب کلیه، قبل از تولد و بدون بروز عفونت ادراری نیز مطرح شده است. لذا این مطالعه به منظور بررسی حضور اسکار و آسیب برگشت ناپذیر کلیه در نوزادان با سابقه هیدرونفروز مادرزادی و ریفلاکس وزیکویورترال انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مقطعی بر روی ۵۹ نوزاد با سابقه هیدرونفروز مادرزادی انجام شد. پس از تایید وجود هیدرونفروز بعد از تولد و منفی بودن کشت ادرار، VCUG (voiding cystourethrography) انجام شد و در صورت وجود ریفلاکس وزیکویورترال برای ارزیابی آسیب کلیه (کاهش جذب ماده رادیواکتیو)، از اسکن DMSA (Dimercaptosuccinic Acid) استفاده گردید. آسیب کلیه از درجه I-V مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: این مطالعه از ۵۹ نوزاد با سابقه هیدرونفروز مادرزادی و ریفلاکس وزیکویورترال، ۳۹ کودک (۶۶/۱٪) پسر و بقیه دختر بودند. از ۱۱۶ واحد کلیه مورد بررسی در ۹۵ واحد ریفلاکس وجود داشت که ۵۱ واحد (۵۳/۷٪) دارای اسکار بود. در ۳۹ واحد (۶۲٪) دارای ریفلاکس در پسران و ۱۲ واحد (۳۷۰/۵٪) در دختران اسکار مشاهده گردید (p<۰/۰۵). همچنین، هیچکدام از واحدهای کلیه با درجه I ریفلاکس، اسکار نداشتند. میزان آسیب کلیه به ترتیب در درجات II-V نیز ۳۷/۵٪، ۴۲/۱٪، ۴۸/۱٪ و ۸۸/۵٪ بوده است (p<۰/۰۵).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که میزان اسکار در جنس مذکر و در درجات بالای ریفلاکس بیشتر می باشد. بنابراین تشخیص زودهنگام این بیماری و انجام اقدامات لازم جهت جلوگیری از ایجاد عفونت ادراری و اسکار جدید در سنین بعدی از اهمیت خاصی برخوردار می باشد.

واژه های کلیدی: نوزادان، هیدرونفروز مادرزادی، ریفلاکس وزیکویورترال، اسکار.

مقدمه

ریفلاکس وزیکویورترال (VUR- Vesicoureteral Reflux) اولیه یک بیماری ارثی است که از دوران جنینی شروع شده و هنگام تولد در نوزاد وجود دارد (۱). این بیماری در اکثریت موارد بدنبال عفونت ادراری حاد تشخیص داده می شود (۲). با توجه به روش های تشخیصی مدرن که در سالهای اخیر برای تشخیص قبل از تولد آنومالیهای جنین ارائه شده و بخصوص استفاده از سونوگرافی جنین در حین حاملگی، تعداد موارد زیادتری از بیماری فوق پس از تشخیص هیدرونفروز مادرزادی و سپس پیگیری نوزادان فوق با VCUG (voiding cystourethrography) تشخیص داده می شود (۳و۴). در مطالعات انجام شده، میزان احتمال وجود VUR در هیدرونفروز مادرزادی متفاوت گزارش شده است، در حالیکه در بعضی از گزارشات، حدود ۱۰٪ از نوزادان با هیدرونفروز مادرزادی مبتلا به VUR بودند (۵و۶)، در مطالعه دیگری حدود ۴۰٪ نوزادان با سابقه هیدرونفروز کشف شده در قبل از تولد و دوره نوزادی، دارای VUR بوده اند (۷). مهمترین عارضه و خطری که کودکان فوق را تهدید می کند، ابتلا به عفونت ادراری و در نتیجه آسیب کلیه یا اسکار است (۳و۴). اسکار در واقع تخریب دائمی و غیر قابل برگشت پارانشیم کلیه است. این احتمال ممکن است بدنبال عفونت ادراری و درجات بالای ریفلاکس، افزایش یابد (۸). در یک مطالعه که در گروه پر خطرکودکان با عفونت ادراری و در زیر یک سالگی انجام شده بود، در ۳۸/۸٪ از واحدهای کلیه که دارای ریفلاکس وزیکویورترال بودند، اسکار مشاهده شد (۹). همراهی VUR و عفونت ادراری و بدنبال آن اسکار کلیه بخوبی شناخته شده است و نفروپاتی همراه با VUR، علت اصلی افزایش فشارخون و نارسایی مزمن کلیه در کودکان است (۱۱و۱۰). در مورد پیگیری نوزادان با هیدرونفروز مادرزادی و VUR و نیز پیش آگهی آن در بین محققین اختلاف نظر وجود دارد. بعضی از نویسندگان بر این اعتقادند که اگر VUR در این کودکان دیر تشخیص داده شود، باعث بدتر شدن پیش اگهی آنان

▣ این مقاله حاصل پایان نامه میثم مجتبایی دانشجو پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۳۲۴۲۱۵۱-۰۱۱۱
e-mail:hadisorkhi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.7.1]

میشود، در حالیکه برخی محققین VUR جنینی را یک اختلال آناتومیک خوش خیم می دانند (۱۲). همچنین بعضی ها درمان جراحی و بعضی نیز درمان طبی را در پیگیری نوزادان فوق توصیه می کنند (۱۵-۱۳).

آنچه در سالهای اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است، احتمال مشاهده اسکار با VUR جنینی است. زیرا اسکار ناشی از VUR، بیشتر به عفونت های ادراری پس از تولد نسبت داده می شد. ولی مطالعات سالهای اخیر مطرح کننده احتمال مشاهده اسکار در VUR جنینی بدون حضور عفونت ادراری است (۱۸-۱۶ و ۱۲). اگر چه در مطالعه Mohanan ریسک مشاهده اسکار در شیرخواران با VUR بدون عفونت ادراری کمتر از کودکان با عفونت ادراری گزارش شده است (۱۹). در حال حاضر اسکن DMSA (Dimercaptosuccinic Acid) یک روش استاندارد جهت کشف آسیب کلیه و اسکار است (۲۱و۲۰)، که با دقت بیشتری جای سونوگرافی را در تعیین آسیب کلیه گرفته است. طی بررسی انجام شده با DMSA، احتمال آسیب کلیه در نوزادان با VUR جنینی قبل از بروز عفونت متفاوت و از ۲۸٪ تا ۵۱٪ گزارش شده است (۲۲و۱۲).

از آنجاییکه تشخیص زود هنگام، نحوه تشخیص، احتمال وجود اسکار و در نتیجه پیگیری مناسب این نوزادان، جهت جلوگیری ایجاد آسیب جدید کلیه از اهمیت به سزایی برخوردار است، این مطالعه به منظور بررسی میزان احتمال آسیب کلیه در نوزادان با تشخیص هیدرونفروز مادرزادی و در درجات مختلف ریفلاکس وزیکویورترال انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه مقطعی بر روی کلیه کودکانی که با تشخیص هیدرونفروز مادرزادی و بدون هیچ سابقه از عفونت ادراری به درمانگاه یا بخش نفرولوژی کودکان مراجعه کرده و پس از بررسی با VCUG دارای ریفلاکس وزیکویورترال (VUR) بوده اند، انجام شد. کلیه نوزادانی که تشخیص اکستروفی مثانه، هیپوسپادیاس، مثانه نوروژنیک، دریچه خلفی پیشابراه، انسداد تنگی محل اتصال حالب به لگنچه یا مثانه، دوپلیکاسیون حالب و یا عفونت ادراری داشته اند، از مطالعه حذف شدند. تشخیص هیدرونفروز مادرزادی در جنین بر اساس وجود سابقه و مشاهده دیلاتاسیون قدامی خلفی لگنچه به میزان مساوی یا بیشتر از ۷ میلی متر انجام شد. پس از تولد نیز در کلیه نوزادان فوق سونوگرافی کلیه و مثانه در سن ۵-۳ روزگی انجام و در صورت تداوم هیدرونفروز، جهت جلوگیری از عفونت ادراری بلافاصله تحت درمان با مقادیر پیش گیری کننده داروی سفالکسین (۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) قرار گرفتند. سپس با توجه به منفی بودن کشت ادرار، کودکان فوق جهت بررسی علت هیدرونفروز تحت بررسی با VCUG قرار گرفتند و در صورت وجود ریفلاکس وارد مطالعه شدند. سپس جنس، دو طرفه بودن ریفلاکس، درجه ریفلاکس و آسیب کلیه مورد بررسی قرار گرفت. درجه ریفلاکس بر اساس تقسیم بندی International Reflux Study Committee (۲۳) درجه بندی شد. جهت ارزیابی وجود اسکار یا آسیب کلیه (کاهش جذب ماده رادیواکتیو) از اسکن ایزوتوپ DMSA (Dimercapto Succinic Acid) استفاده شد.

جهت تعیین ارتباط اسکار با سن، جنس، ریفلاکس و درجات آن از آزمون Chi-Squre استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

از مجموع ۵۹ کودکی که تشخیص هیدرونفروز جنینی و VUR داشتند، ۳۹ (۶۶٪) کودک پسر و بقیه دختر بودند (۲ کودک یک کلیه داشتند). در کودکان فوق ۹۵ واحد کلیه دارای ریفلاکس بود، که بترتیب درجات I-V شامل ۷، ۱۶، ۱۹، ۲۷ و ۲۶ واحد کلیه بود. بیشترین درجه ریفلاکس مربوط به گرید IV بوده و بطور کلی میزان واحدهای دارای ریفلاکس در پسران حدود ۲ برابر دختران بوده است ($p<0/05$) (جدول۱). از ۹۵ واحد کلیه مورد بررسی که دارای ریفلاکس وزیکویورترال بودند، در ۵۱(۵۳/۷٪) واحد کلیه اسکار مشاهده گردید. بیشترین میزان اسکار در درجات IV-V ریفلاکس وزیکویورترال بوده است ($p<0/05$) (جدول ۲).

جدول ۱. فراوانی و فراوانی نسبی درجات مختلف ریفلاکس وزیکویورترال در کودکان با هیدرونفروز مادرزادی برحسب جنس

گرید ریفلاکس / جنس	I تعداد(٪)	II تعداد(٪)	III تعداد(٪)	IV تعداد(٪)	V تعداد(٪)	جمع
مذکر	۴(۶/۳)	۷(۱۱/۱)	۱۵(۲۳/۸)	۱۹(۳۰/۲)	۱۸(۲۸/۶)	۶۳
مونث	۳(۹/۴)	۹(۲۸/۱)	۴(۱۲/۵)	۸(۲۵)	۸(۲۵)	۳۲
جمع	۷	۱۶	۱۹	۲۷	۲۶	۹۵

جدول ۲. فراوانی وفراوانی نسبی اسکار بر حسب درجه ریفلاکس در واحدهای کلیه کودکان با هیدرونفروز مادرزادی

گرید ریفلاکس / اسکار	بدون ریفلاکس	I تعداد(٪)	II تعداد(٪)	III تعداد(٪)	IV تعداد(٪)	V تعداد(٪)
ندارد	۲۰(۹۵/۲)	۷(۱۰۰)	۱۰(۶۲/۵)	۱۱(۵۷/۹)	۱۴(۵۱/۹)	۳(۱۱/۵)
دارد	۱(۴/۸)	–	۶(۳۷/۵)	۸(۴۲/۱)	۱۳(۴۸/۱)	۲۳(۸۸/۵)
جمع	۲۱	۷	۱۶	۱۹	۲۷	۲۶

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.7.1]

در ۶۲٪ از واحدهای کلیه دارای ریفلاکس در پسران و ۳۵٪ واحدهای کلیه دارای ریفلاکس در دختران، اسکار مشاهده گردید (p<۰/۰۵). از ۴۹ واحد کلیه دارای هیدرونفروز مادرزادی و VUR در سمت راست، حدود ۳۰ واحد (۶۱/۲٪) و از ۴۶ واحد سمت چپ نیز ۲۰ (۴۳/۵٪) واحد، دارای اسکار بودند (p>۰/۰۵). از ۲۱ واحد بدون ریفلاکس نیز، تنها در یک واحد کلیه اسکار مشاهده شده است.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه از ۹۵ واحد کلیه دارای هیدرونفروز مادرزادی و VUR در ۵۱ واحد (۵۳/۷٪) کلیه اسکار مشاهده گردید، که بیشترین میزان اسکار نیز در ریفلاکس درجه V (۸۸/۵٪) بوده است. مطالعات زیادی وجود دارد که نشان میدهد، شیرخواران و کودکانی که با عفونت ادراری مراجعه کرده اند، در فاز حاد عفونت ادراری، به میزان ۸۰-۴۴٪ دارای DMSA غیر طبیعی می باشند (۲۶-۲۴). عدم بهبودی این ضایعات که با تکرار DMSA در حدود ۵ ماه پس از عفونت ادراری قابل انجام است، نقش اصلی عفونت ادراری حاد را در ایجاد ضایعه غیر قابل برگشت یا اسکار کلیه مشخص می کند (۲۷و۲۵و۲۴). نقش التهاب حاد و عفونت ادراری در ایجاد ضایعه کلیه سالها مورد توجه محققین بوده است. ولی در سالهای اخیر وجود ضایعه برگشت ناپذیر و صدمه دائمی کلیه در نوزادانی که با هیدرونفروز مادرزادی و ریفلاکس بدنیا آمده و قبل از هر گونه سابقه ای از عفونت ادراری دارای DMSA غیر طبیعی می باشند، مورد توجه قرار گرفته است. وجود آسیب کلیه جنین در نوزادانی که ریفلاکس داشته و سابقه ای از عفونت ادراری ندارند، ممکن است بدلیل وجود مکانیسم های متفاوت در ایجاد آسیب کلیه نسبت به کودکان با عفونت ادراری باشد.

در حالیکه بعضی از تحقیقات، آسیب گلوبال کلیه در VUR حین حاملگی را ذکر می کنند و عدم تطابق قرار گرفتن جوانه حالبی و بلاستمای کلیه در حین حاملگی را مسئول همراهی ریفلاکس و دیس پلازی کلیه و آسیب گلوبال کلیه میدانند، (Abnormal ureteral bud theory) (۲۸و۱۲و۱) Nguyen تئوری فوق را مورد سوال قرار داده و آسیب فوکال و عدم آسیب گلوبال کلیه را مطرح کرده و مکانیسم مشابه آسیب موضعی کلیه در عفونت ادراری حاد را پیشنهاد کرده است (۱۷). طبق این تئوری ریفلاکس ادرار استریل بداخل توبولها بصورت سگمنتال بوده و ممکن است مسئول اثرات موضعی و آسیب فوکال کلیه باشد و چون در مراحل اولیه تکامل کلیه رخ می دهد، باعث اختلال در رشد و تمایز کلیه و لذا آسیب آن می شود.

بر اساس مطالعه حاضر میزان آسیب کلیه در پسران دارای هیدرونفروز و ریفلاکس وزیکویورترال بیش از دختران بوده است. در مطالعه Marra نیز احتمال مشاهده آسیب کلیه در پسران بیش از دختران گزارش شده است (۱۱). در مطالعه ای دیگر از ۳۴ کودکی که هیدرونفروز مادرزادی و VUR داشتند، ۲۲ کودک دارای DMSA غیر طبیعی بوده اند، که ۸۶٪ کودکان فوق را پسران تشکیل می دادند (۱۷). علت مشاهده میزان بالاتر اسکار در جنس مذکر ممکن است، بدلیل عدم وجود هماهنگی در انقباضات مثانه و ایجاد فشار بالای حین ادرار کردن باشد که در نوزادان با درجه بالای ریفلاکس و آسیب شدید کلیه مشاهده شده است. طبق گزارش های انجام شده، احتمال بروز این اختلال در جنس مذکر بیشتر از مونث می باشد (۲۹و۱). اگر چه مطالعاتی نیز وجود دارد که تفاوتی در احتمال مشاهده اسکار بین دو جنس را گزارش نکرده اند (۳۱و۳۰). در این مطالعه شانس حضور اسکار در کودکان با درجات بالای ریفلاکس بیش از درجات پایین بوده است که نشان از خطر آسیب کلیه در درجات بالای ریفلاکس و هیدرونفروز مادرزادی است. احتمال مشاهده اسکار و آسیب بیشتر کلیه در این درجات، ممکن است مربوط به اختلال در انقباضات مثانه و فشار بالای داخل مثانه باشد.

همانطور که مشاهده می شود، میزان بالای حضور اسکار در این نوزادان از اهمیت بالایی برخوردار است که بدلیل احتمال بروز عوارضی در آینده، مانند افزایش فشارخون، عدم توانایی کلیه در تغلیظ ادرار، پروتئینوری و در موارد شدیدتر نارسایی مزمن کلیه است، که حتی ممکن است در دهه دوم یا سوم عمر رخ دهد (۳۲و۳۱). نکته مهم دیگری که اخیرا در بعضی از گزارش ها مطرح شده است، این است که حتی با DMSA طبیعی در نوزادان با VUR و هیدرونفروز مادرزادی، ممکن است اختلالاتی که قابل ارزیابی با DMSA نباشد رخ داده و باعث بروز مشکلاتی نظیر نقص در تغلیظ ادرار، تنظیم اسید و باز و هموستاز سدیم و پتاسیم خون شود (۳۴و۳۳). تشخیص به موقع و پیگیری نوزادان فوق می تواند باعث جلوگیری از ایجاد آسیب جدید کلیه شود. چنانچه در مطالعه Ylinen نشان داده شد که شروع به موقع آنتی بیوتیک پروفیلاکسی قبل از اولین عفونت ادراری میتواند باعث حفاظت کلیه در این کودکان گردد (۱).

همانطور که مشاهده شد تعداد زیادی از نوزادان با هیدرونفروز مادرزادی و ریفلاکس وزیکویورترال قبل از ایجاد عفونت ادراری دارای آسیب کلیه می باشند، که این میزان در پسران و در درجات بالاتر ریفلاکس بیشتر است. از آنجاییکه تشخیص به موقع و شروع داروی پروفیلاکسی می تواند مانع ایجاد آسیب جدید در کلیه شود، لذا توجه بیشتر به نوزادان با سابقه هیدرونفروز مادرزادی و ریفلاکس وزیکویورترال قبل از اولین رخداد عفونت ادراری، بخصوص در پسران و درجات بالای ریفلاکس توصیه می شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری پرسنل بخش نفرولوژی بیمارستان کودکان امیرکلا تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.7.1]

Renal Scaring in Infants with Prenatal Hydronephrosis and Vesicoureteral Reflux

H. Sorkhi (MD) [×1], M. Mojtabaei (MD) [2]

1. Non Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(2); Mar 2012; pp: 53-58

Received: Mar 11th 2011, Revised: Sep 7th 2011, Accepted: Nov 9th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Primary vesicoureteral reflux (VUR) is a hereditary disease and the risk of scar increased with VUR. In a few years ago, probability of renal scar formation before delivery and urinary tract infection is suggested. So, this study was done to evaluate this theory and detection of renal scar in neonates with prenatal hydronephrosis and VUR.

METHODS: This cross sectional study was performed on 59 neonates with history of prenatal hydronephrosis. The hydronephrosis were proved after delivery and VCUG (voiding cystourethrography) was done with negative urine cultures. For detection of scar (decrease radioisotope absorption), DMSA (Dimercaptosuccinic Acid) was done in all neonates with VUR. Scar in grade I-V was assessed.

FINDINGS: This study was done in 59 neonates with history of prenatal hydronephrosis and VUR. Thirty nine (66.1%) neonates were boy and others were girl. Among 116 kidney units, 95 units had VUR and 51 (53.7%) units had scar. Thirsty nine (62%) units with VUR in boys and 12 (37.5%) units in girls had scar ($p<0.05$). Also, none of units with grade I had scar. Scar in grade II-V was 37.5%, 42.1%, 48.1% and 88.5%, respectively ($p<0.05$).

CONCLUSION: The existence of high rate scar in these neonates, especially in males and with high grade VUR indicated that early diagnosis and also prevention of UTI and new scare formation is very important.

KEY WORDS: *Neonates, Prenatal hydronephrosis, Vesicoureteral reflux, Renal scar.*

[×]**Corresponding Author;**
Address: Amirkola Children Hospital, Babol, Iran
Tel: +98 111 3242151
E-mail: hadisorkhi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.7.1]

References

1. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikstrom S. Risk of renal scarring in vesicioureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. Urology 2003;61(6):1238-42.

2. Mcllory PJ, Abbott GD, Anderson NG, Tuner JG, Mogridge N, Wells JE. Outcome of primary vesicoureteric reflux detected following fetal renal pelvic dilatation. J Paediatr Child Health 2000;36(6):569-73.

3. Siomou E, Giapros V, Fotopoulos A, et al. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. Pediatrics 2009;124(3):881-7

4. Zaffanello M, Cataldi L, Brugnara M, Franchini M, Bruno C, Fanos V. Hidden high-grade vesicoureteral reflux is the main risk factor for chronic renal damage in children under the age of two years with first urinary tract infection. Scand J Urol Nephrol 2009;43(6):494-500.

5. Paltiel HJ, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis due to primary vesicoureteral reflux: trends in diagnosis and treatment. Radiology 1989;170(3 Pt 1):787-9.

6. Farhat W, McLorie G, Geary D, et al. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. J Urol 2000;164(3 Pt 2):1057-60.

7. Sorkhi H, Noroddini H.Gh, Shafi H, Oladi L. The etiologies of hydronephrosis in neonates. J Babol Univ Med Sci 2006;8(3):50-4. [in Persian]

8. Lama G, Russo M, De Rosa E, et al. Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. Pediatr Nephrol 2000;15(3-4):205-10.

9. Sorkhi H, Rajifar B. Vesicoureteral reflux and renal scarring in infants. J Babol Univ Med Sci 2010;12(2):41-6. [in Persian]

10. Yoneda A, Cascio S, Oue T, Chertin B, Puri P. Risk factors for the development of renal parenchymal damage in familial vesicoureteral reflux. J Urol 2002t;168(4 Pt 2):1704-7.

11. Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project. J Pediatr 2004;144(5):677-81.

12. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. J Pediatr 1994;124(5 Pt 1):726-30.

13. Sillén U. Vesicoureteral reflux in infants. Pediatr Nephrol 1999;13(4):355-61.

14. Yu TJ, Chen WF, Chen HY. Early versus late surgical management of fetal reflux nephropathy. J Urol 1997 ;157(4):1416-8.

15. Tsai JD, Huang FY, Tsai TC. Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening. Pediatr Nephrol 1998;12(3):206-9.

16. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. J Urol 1999;162(3 Pt 2):1203-8.

17. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, et al. 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. J Urol 2000;164(5):1674-8.

18. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. Br J Urol 1997;80(2):319-27.

19. Mohanan N, Colhoun E, Puri P. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. J Urol 2008;180(Suppl 4):1635-8.

20. Merrick MV, Uttley WS, Wild SR. The detection of pyelonephritic scarring in children by radioisotope imaging. Br J Radiol 1980;53(630):544-56.

21. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. BMJ 1989;299(6701):703-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.7.1]

22.Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, Rabelo EA, Pontes AK, Souza MF. Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. Int Urol Nephrol 1998;30(5):535-41.

23.Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International reflux study in children. Pediatr Radiol 1985;15(2):105-9.

24. 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(1):108-20.

25.Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? Pediatrics 2007;120(4):e922-8.

26.Oh MM, Jin MH, Bae JH, Park HS, Lee JG, Moon du G. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. J Urol 2008;180(5):2167-70.

27. 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(2):571-4.

28.Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H, Chan YF, Kreczy A, Van Velzen D. Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 1992;6(5):439-44.

29.Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Thongmak S, Lim A. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children. Nephrology (Carlton) 2008;13(1):38-42.

30.Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. Br J Urol 1998;81(3):461-7.

31.Chen JJ, Pugach J, West D, Naseer S, Steinhardt GF. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. Urology 2003;61(2):442-6.

32.Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. Lancet 2001;357(9265):1329-33.

33.Everaert K, Van Laecke E, Dekuyper P, et al. Impact of urinary tract infection and detrusor pressure on renal tubular function in patients with vesicoureteral reflux. Eur Urol 2001;39(3):337-42.

34.Konda R, Kakizaki H, Nakai H, et al. Reflux Nephrology Forum, Japanese Prospective Study Group. Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. Nephron 2002;92(4):812-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.7.1]