

ÜROLOJİDE SİNTİGRAFI KULLANIMI | THE USE OF SCINTIGRAPHY IN UROLOGY

Üriner Sistem Enfeksiyonunda Renal Kortikal Sintigrafi ve Veziko-Üreteral Reflü
Renal Cortical Scintigraphy in Urinary Tract Infection and Vesico-Ureteric Reflux

Funda Aydın, Fırat Güngör

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya

Özet | Abstract

Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) önemli klinik problemidir. ÜSE'li çocukta görüntülemenin amacı anomalileri veya bulgularını tesbit ederek, gereken uygun tedaviyi uygulamak ve komplikasyon gelişmesini önlemektir. ÜSE'nin tanısında Tc-99m dimercaptosüksinik asit (DMSA) renal kortikal sintigrafi önemlidir. Bu derleme ÜSE ve veziko-üreteral reflüde, komplikasyonlarında ve takiplerinde görüntülemenin kullanımına genel bir bakış sağlar.

Anahtar kelimeler: Üriner sisten enfeksiyonu, renal kortikal sintigrafi, veziko-üreteral reflü

Urinary tract infection (UTI) in children is an important clinical problem. The aim of imaging in a child with UTI is to detect abnormalities that require appropriate treatment or findings that can be treated to prevent development of complications. The role of Tc-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) renal cortical scintigraphy in the diagnosis of UTI is important. This review provides an overview of UTI and vesico-ureteric reflux, their complications and the use of imaging in their management.

Key words: Urinary tract infection, renal cortical scintigraphy, vesico-ureteric reflux

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) önemli bir klinik problemidir. Kız çocukların %3.5'inde ve erkek çocukların %1.2'sinde semptomatik ÜSE görülmektedir.(1) ÜSE yaklaşık olarak çocukların %6'sında renal skar ve komplikasyonlara neden olmakta ve bu komplikasyonların sonucunda son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir.(2) Özellikle küçük çocuklarda savunma sistemleri yeterince gelişmediği için renal skar ve buna bağlı daha ileri komplikasyonlar oluşabilmektedir.(3) Ancak son dönemde tamamlanan 20 yıllık takip çalışması tek taraflı renal skarlı hastalarda glomerüler filtrasyon hızında (GFH) anlamlı bir değişiklik olmadığını ve skarın derecesine bakılmaksızın tüm hastalarda hipertansiyon (HT) riskinin düşük olduğunu göstermiştir.(4)

ÜSE geçiren çocuklarda primer amaç enfeksiyon lokalizasyonunu (alt veya üst üriner sistem) tespit etmek, altta yatan herhangi bir risk [üriner sistem malformasyonları, vezikoüretral reflü (VUR), vs] olup olmadığını araştırmak ve ilerleyici böbrek hasarı oluşmasını engellemeye çalışmaktır.(4)

ÜSE, bakteri ile mesane ve/veya böbreklerin invazyonu sonucu gelişmektedir. Bakteri inflamatuvar cevaba neden olmakta ve semptomlar oluşmaktadır. Bakteri ve oluşturduğu yanıtı bağlı renal hasar gelişmektedir.(5) ÜSE tanısı için anlamlı bakteriüri gösterilmelidir. Enfeksiyon denilebilmesi

için en az idrarın mililitresinde 10^5 mikro-organizmanın olması gereklidir.(5)

ÜSE'nin yaklaşık %80'ninde neden olan mikroorganizma *Escherichia coli* (*E. coli*) dir. *E.coli*'nin özellikle fimbriya sahip olan tipi çocuklarda akut piyelonefritin %90'dan sorumludur. *E. coli* dışında *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermis*'te ÜSE'ye neden olmaktadır.(5)

ÜSE tanısını klinik semptomlarla koymak her zaman mümkün olamamaktadır. Klinik semptomlar özellikle infantlarda non-spesifik olmaktadır. Kız çocuklarında sistemik belirtiler olmaksızın bazen sadece sistit benzeri bulgular gözlemlenmektedir.(6)

ÜSE'de enfeksiyonun alt ve/veya üst üriner sistemi tutup tutmadığı tedaviyi belirlemede ve takipte oldukça önemlidir. Alt ÜSE, böbrekleri içermez ve renal hasar gelişme riski oldukça düşüktür.(6) Alt ÜSE'de paraneural tedaviye gerek olmadan sadece oral tedavi yeterli olmaktadır. Klinik semptomlar genellikle sistit benzeri bulgular olup ateş gözlenmemektedir. Akut piyelonefritte ise $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, titreme, abdominal ağrı/hassasiyet, kusma, irritabilite, iştahsızlık başlıca bulgulardır. Ancak bu bulguların bazen ateş yüksekliği dışında diğerleri görülmez iken, bazen de septisemiye kadar gidebilen ağır tablolar oluşabilmektedir.(5, 6)

ÜSE düşünülen her çocukta mutlaka idrar mikroskopisi ve kültürü yapılmalıdır. İdrar örneği alınırken kontamine olmamasına dikkat edilmeli, gerekli durumlarda idrar örneği suprapubik enjeksiyon yolu ile alınmalıdır. ÜSE'de beyaz küre sayısı artmıştır ama bu bulgunun duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Serum C-reaktif proteini (CRP) düzeyi genellikle yüksektir. Serum CRP düzeyinin 20 mg/ml'nin üzerinde olması akut piyelonefrit tanısı için duyarlılığı oldukça artırmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. (5) Serum prokalsitonin düzeyinin renal parankimal hasarı göstermede önemli bir parametre olabileceği ileri sürülmektedir. (7) Ancak Güven ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada beyaz küre ve CRP düzeyi gibi prokalsitonin de ÜSE'de renal parankimal hasarı değerlendirmede yeterli olmadığı görülmüştür. (8)

ÜSE'de Görüntüleme Ultrasonografi (USG)

ÜSE'de görüntüleme noninvaziv olması, kolay ulaşılabilmesi, radyasyon riskinin olmaması ve ucuz olması nedeni ile ilk seçilecek görüntüleme yöntemi USG'dir. (9-13) USG hidronefroz, hidroüreteronefroz ve obstrüksiyon, üreterosel, küçük böbrek, renal taş, renal abseyi ekarte etmede önemlidir. Bir çalışmada ÜSE olan çocuklarda ultrasonografik anomali oranı %12 olarak bildirilmiştir. (14) Ayrıca prenatal dönemde yapılan USG ile erken dönemde VUR, hidronefroz ve obstrüksiyon gibi patolojilerin tanısı konulabilmektedir. (5, 6, 9) Ancak akut piyelonefrit tanısında USG'nin duyarlılığı renal kortikal sintigrafiden daha düşüktür. (9)

Renal Kortikal Sintigrafi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi)

Tc-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) mükemmel bir renal kortikal görüntüleme ajanıdır. Akut piyelonefrit tanısında enfeksiyonu lokalize etmede altın standart yöntemdir. (5) Akut piyelonefritte DMSA sintigrafisinde defekt görülmesinin başlıca iki nedeni bulunmaktadır:

1. Fokal iskemi: Bu alanda granülositlerin arterioller ve kapillerlerde oklüzyona neden olması buna bağlı intrarenal kan akımının azalmasıdır.
2. Nefrotoksik etki: Proksimal tübül hücre membranında granülositlerin fagositozu sonucu süperoksitler, lizozomlar açığa çıkmakta ve sonuçta süperoksit oksijen radikallerinin etkisi ile proksimal tübül hücre harabiyetinin oluşmasıdır.

DMSA sintigrafisi akut piyelonefritte hem tanıda hem de prognozu belirlemede önemlidir: Reflü ile birlikte veya reflü olmaksızın akut piyelonefritte DMSA sintigrafisi normal ise renal skar gelişme riski bulunmamaktadır. Böbrek orta derecede etkilenmiş ise enfeksiyon sonrası renal skar gelişme riski orta derecededir. Reflü ile birlikte belirgin inflamasyonun görülmesi ileride skar olma olasılığını oldukça artırmaktadır. (15)

DMSA sintigrafisinde yaklaşık olarak verilen dozun %40'ı renal distal tübül hücrelerinde birikir ve renal kortek-

sin mükemmel görüntülenmesini sağlar. (9) Tavsiye edilen ortalama erişkin dozu 2.7-3 mCi (100-111MBq), minimum doz ise 0.4-0.5 mCi (14.8-18.5 MBq)'dir. Çocuklarda doz kilo veya vücut yüzey alanına göre hesaplanır. Görüntüleme enjeksiyondan 2-3 saat sonra başlar. İleri hidronefrozda top-layıcı sistemde biriken radyofarmasötüğün çalışmayı etkilemesi için daha geç görüntüleme (4-24 saat) yapılabilir veya diüretik enjeksiyonu ek katkı sağlayabilir. Görüntüleme posterior ve posterior oblik pozisyonunda yapılır.

Normal DMSA çalışmasında kortekste homojen DMSA tutulumu izlenir. Toplayıcı sistem bölgelerinde tutulum oranı kortekse oranla daha düşüktür (Şekil 1). Sol böbrek üst polü bazen dalak basısına bağlı heterojen tutulum gösterebilir. Ayrıca Bertini kolonları diğer bir heterojen tutulum nedenidir. Diferansiyel böbrek fonksiyonu normal lokalizasyondaki böbreklerde posterior pozisyonundan aritmetik ortalama ile her bir böbrek için hesaplanır. Normal dışı lokalizasyonlu (ektopik) böbreklerde her bir böbreğin farklı derinlikleri nedeni ile diferansiyel fonksiyon hesabı için geometrik ortalama kullanılır. (16)

DMSA sintigrafisi akut piyelonefritin erken dönem tanısında önemli olduğu kadar, renal kortikal skarı belirleme açısından da önemli görüntüleme yöntemidir. (9) ÜSE sonrasında kronik renal hasarı belirlemede en erken yapılabileceği dönem enfeksiyon sonrası 3. aydır. Ancak literatürde renal skarı belirlemede uygun sürenin 6 ay hatta 12 ay olduğu gösteren çalışmalarda mevcuttur. (9, 17, 18)

Akut piyelonefrit ve kronik renal kortikal skarın tanısında DMSA çalışmasının doğruluğu domuz modelinde saptanmıştır. (19, 20) Domuzlarda yapılan deneysel çalışmada piyelonefrit B ve C tip olarak tanımlanmıştır. Buna göre B tipi piyelonefrit renal konturların sağlam kaldığı fokal hipoaktiviteler (Şekil 2), C tipi piyelonefrit ise renal konturun da ortadan kalktığı fokal-komplet "fotonlucent" alanlar (Şekil 3) olarak belirtilmektedir. B tipi lezyonların %88'i tedavi ile gerilerken, C tipi lezyonların %93'ünde lezyon bölgesi skar dokusu olarak kalmıştır. (21)

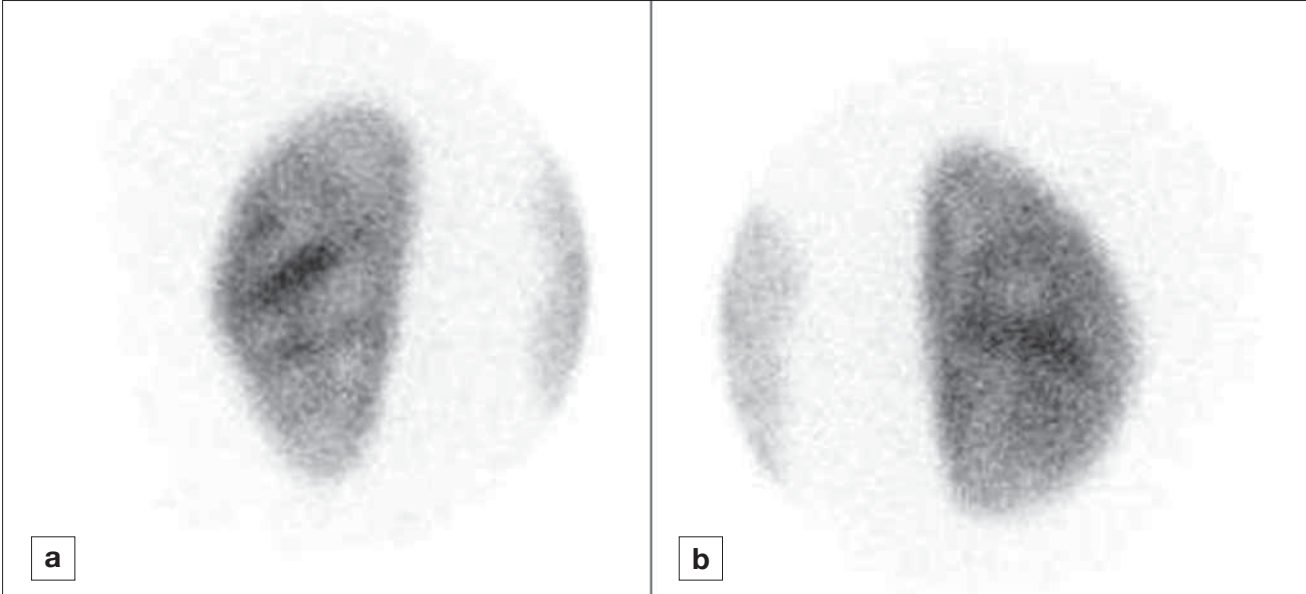
Akut piyelonefritte erken dönemde DMSA sintigrafisi yapılmasının bazı avantajları vardır:

- Klinik semptom ve bulgular ile idrar tetkikleri belirsiz olduğunda tanı koyma kolaylaşır.
- Prognozu belirlemede önemlidir.
- Reflü varlığında ve ileri derecede etkilenen böbreğin acil tedavisi ve sonraki takibi düzenlenir.
- Erken dönemde tedaviye başlanır. Antibiyotik tedavisine başlama gecikirse skar gelişme riski artar. Ayrıca intravenöz antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde de DMSA sintigrafisi önemlidir. (22)

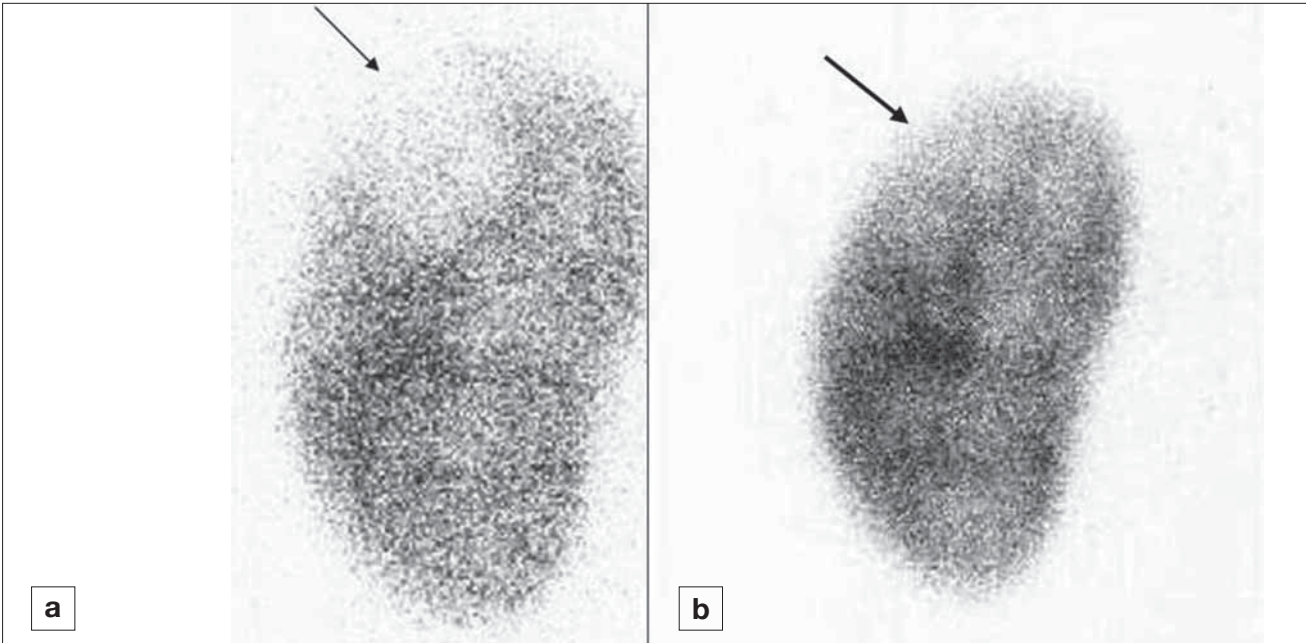
Akut piyelonefritin klinik bulguları olan herhangi bir yaşta ki çocukların yaklaşık %10'da idrar kültür bulguları belirsiz veya negatiftir. (8, 22) Bu olgularda DMSA sintigrafisi tanıyı doğrulamada ve uygun tedaviyi düzenlemede yararlıdır.

Veziko-Üreteral Reflü (VUR) ve DMSA Renal Kortikal Sintigrafisi

VUR genel popülasyonda %1-3 oranında gözlenmektedir. (5) ÜSE geçiren çocukların yaklaşık olarak %30'da VUR saptanmaktadır. (23-25) Literatürde yapılan çalışmalarda



Şekil 1. 2 yaşında, kız. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları nedeni ile DMSA renal kortikal sintigrafisi yapıldı. Her iki böbrek korteksinde homojen aktivite tutulumu gözlenmekte. a. Posterior görüntüde sol böbrek, b. Posterior görüntüde sağ böbrek.



Şekil 2. 9 yaşında, kız. Posterior görüntülerde sol böbrek. Hastalığın akut fazında DMSA renal kortikal sintigrafide sol böbrek üst pol lateral kesimde belirgin hipoaktivite (ok) görülmekte (a). ÜSE'dan 3 ay sonra yapılan kontrol DMSA renal sintigrafide bu alanın belirgin düzelme (ok) gösterdiği izlenmekte (b).

DMSA sintigrafisi ile akut piyelonefrit saptanan olgularda VUR tanısı %24-39 arasında belirtilmektedir.(23-25) Buna karşın VUR'lu çocukların %53'de üst üriner sistemi içeren ÜSE gözlenmemiştir.(23-25)

ÜSE'li çocuklarda VUR'un gösterilmesinin önemi uzun dönem takipte profilaktik antibiyotik tedavisinin başlanması, reflünün derecesinin tespiti ve cerrahi olarak reflü tedavisi-

nin erken dönemde gerekli olup olmadığıdır.(26-29) Çünkü VUR gecikmiş olgularda son dönem böbrek yetmezliği, HT ve kız çocuklarda gebelikte komplikasyonlara neden olabilmektedir.(5, 30) Mesane içi basıncı böbreklerden daha yüksek olduğu için VUR'da böbrekler yüksek basınca maruz kalırlar. Bu alışılmadık durum renal parankimde kalıcı hasara neden olur.(31)



Şekil 3. 3,5 yaşında, kız. Akut dönemde DMSA renal sintigrafide sol böbrekte multiple defektler gözlenmektedir.

VUR, piyelonefrit ve renal parankimal hasara veya renal skara neden olmaktadır. Renal skar gelişimine steril reflü-nünde neden olabilmesine rağmen birçok çalışma skar varlığının ÜSE'nin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.(32, 33)

DMSA sintigrafisi VUR'lu çocuklarda renal hasarı belirlemede seçilecek en iyi yöntemdir.(34-37) Yapılan çalışmalar renal skarın gösterilmesinde ürografiden daha duyarlı bir yöntem olduğunu göstermiştir.(31, 38) Reflüsü olan çocuklarda kronik böbrek hastalığı gelişme riski ürografi ile 2,4 kat daha fazla bulunmasına rağmen DMSA kullanıldığında 3,7 kat daha fazla tespit edilmiştir.(39-41)

ÜSE geçiren ve VUR'u olan çocuklar arasında %30-40'da büyüme ile kendiliğinden düzelme gözlenmektedir. Chand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada miksiyon sistürografi ile hastaların %24'de reflü saptamışlar ve bu olguların %8'inde derece IV ve V reflü mevcut olduğunu göstermişlerdir.(42) Düşük dereceli VUR'ların (derece I, II ve III) her yıl için kendiliğinden düzelme oranını %13 olarak bildirmişlerdir.(42, 43)

VUR'un derecesi ile renal kortikal skar insidansı arasında korelasyon hala tartışmalıdır. Ancak düşük dereceli VUR'da akut piyelonefrit sonrası, renal skar veya piyelonefrit ya da ÜSE insidansının yükselmediği gösterilmiştir.(43)

Farnsworth ve arkadaşları 1 yaşından küçük 113 çocukta renal skar riskini araştırmışlardır. Bu çalışmada yüksek derece reflüsü olan çocuklarda DMSA çalışmasında renal kortikal skar insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın daha yüksek dereceli VUR ile karşılaştırıldığında düşük dereceli reflüye sahip olgularda DMSA kortikal sintigrafide istatistiksel olarak anlamlı renal kortikal patoloji saptanmamıştır.(43)

Stockland ve arkadaşları da 2 yaşın altında ÜSE olan 303 çocukta yaptıkları çalışmada, yüksek derecede VUR olan, dilate sisteme sahip olgularda DMSA sintigrafisinde istatistiksel olarak anlamlı renal hasar riskinin arttığını göstermişlerdir.(18)

Hansson ve arkadaşları ilk kez ÜSE geçiren 2 yaş altındaki çocukların %51'de üç ay içinde DMSA sintigrafisinde patolojik bulgu saptamışlardır. Başlangıç DMSA çalışması normal, derece III VUR'a sahip dilate sistem olmayan çocuklarda 1-2 yıl takipte DMSA sintigrafisinde skar görülmemiştir.(44, 45)

DMSA sintigrafisinde patoloji saptanan olgularda VUR'un gösterilmesi önemlidir. "International Reflux Study in Children" nın Avrupa kolunun yaptığı çalışmada daha küçük yaşlarda skar olma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu grup renal skar oranını 2 yaş altındaki çocuklarda %19,8, 2-4 yaş arasında %9,8 ve 5 yaşından büyük çocuklarda %4,6 olarak belirtmiştir.(46)

VUR'u olan çocuklarda ilk 3 yaşta DMSA sintigrafisinde renal skar tespit edilmez ise sonrasında skar olma olasılığı 1/40 oranına düşmekte olup 4. yaşta bu risk oldukça azalır sifıra yaklaşmaktadır.(3)

Sonuç olarak VUR ile renal skar arasındaki ilişki basit değildir. Renal hasar reflü yokluğunda bile gelişebilmekte, buna karşın yüksek derece VUR'da renal kortikal skar görülmeyebilmektedir. Önemli olan doğru tanıyı gecikmeden koyabilmek ve uygun olan tedavi ve takip ile renal skar gelişme olasılığını en düşük düzeye indirebilmektir.

Kaynaklar

1. Fidler K, Hyer W. A strategy for UTI in children. Practitioner 1998;242:538-41.
2. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2000;154:339-45.
3. Vernon SJ, Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ, Matthews JN. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. Bmj 1997;315:905-8.
4. Hansson S: Urinary tract infection in children: The point of view of the paediatric nephrologist, in Prigent A, Piepsz A (eds): Functional Imaging in Nephro-Urology. London, Taylor and Francis, 2006.pp.233-9.
5. Biassoni L, and Chippington S. Imaging in Urinary Tract Infections: Current Strategies and New Trends. Semin Nucl Med 2008;38:56-66.
6. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, Watt IS, Kleijnen J. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatrics 2005;5:2.
7. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: A marker of severity of acute pyelonephritis among children. Pediatrics 2004;114:249-54.
8. Güven AG, Kazdal HZ, Koyun M, Aydın F, Güngör F, Akman S et al. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin? Nucl Med Commun 2006;27:715-21.
9. Rossleigh MA. Renal infection and vesico-ureteric reflux. Semin Nucl Med 2007;37:261-8.

10. Report of a Working Group of the Research Unit, Royal College of Physicians: Guidelines for the management of urinary tract infection in childhood. *J R Coll Phys Lond* 1991;25:36-42.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection: Practice parameter: The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
12. Gelfand MJ, Barr LL, Abunko O. The initial renal ultrasound examination in children with urinary tract infection: The prevalence of dilated uropathy has decreased. *Pediatric Radiol* 2000;30:665-70.
13. Dacher JN. Urinary Tract Infection in children: The point of view of the radiologist, in Prigent A, Piepsz A (eds): *Functional Imaging in Nephro-Urology*. London, Taylor and Francis, 2006,pp.217-22.
14. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
15. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O, et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001;16:733-8.
16. Sisayan RM, Rossleigh MA, Mackey DWJ. Normograms of renal length in children obtained from DMSA scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1993;18:970-3.
17. Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly P, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1999;29:160-74.
18. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Journal of Pediatrics* 1996;129:815-20.
19. Rushton HG, Majd M, Chandra R, Yim D. Evaluation of technetium-99m-dimercaptosuccinic acid renal scans in the detection and localization of experimental acute pyelonephritis in piglets. *J Urol* 1988;140:1169-74.
20. Parkhouse HF, Godley ML, Cooper J, Risdon RA, Ransley PG. Renal imaging with 99mTc-labelled DMSA in the detection of acute pyelonephritis: an experimental study in the pig. *Nucl Med Commun* 1989;10:63-70.
21. Risdon RA, Godley ML, Gordon I, Ransley PG. Renal pathology and the 99mTc-DMSA image before and after treatment of the evolving pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol* 1994;152:1260-6.
22. Levtchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: A prospective randomised study. *Pediatr Nephrol* 2001;16:878-84.
23. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: A prospective study. *J Urol* 1992;148:1746-9.
24. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991;119:578-85.
25. Ditchfield MR, de Campo JF, Cook DJ, et al: Vesicoureteral reflux: an accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infections? *Radiology* 1994;190:413-5.
26. Bensman A, Ulinski T. International Vesicoureteral Reflux Study: Unsolved questions remaining. *Paediatr Nephrol* 2006;21:757-8.
27. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003;88:688-94.
28. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicentre randomised, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
29. Wald ER: Vesicoureteral reflux: The role of antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2006;117:919-22.
30. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103:e54.
31. Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children 2009;20:57-68.
32. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
33. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and metaanalysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739-44.
34. Polito C, Rambaldi PF, Mansi L, Di Toro R, La Manna A. Unilateral vesicoureteric reflux: low prevalence of contralateral renal damage. *J Pediatr* 2001;138:875-9.
35. Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2004;93:591-5.
36. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1122-6.
37. Tombesi M, Ferrari CM, Bertolotti JJ. Renal damage in refluxing and non-refluxing siblings of index children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1201-2.
38. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Sixt R. Imaging of renal scarring. *Acta Paediatr Suppl* 1999;431:13-21.
39. Berg UB. Long-term follow-up of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol* 1992;148:1715-20.
40. 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.
41. Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: Five years' observation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:237-41.
42. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003;170:1548-50.
43. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:879-83.
44. Farnsworth RH, Rossleigh MA, Leighton DM, Bass SJ, Rosenberg AR. The detection of reflux nephropathy in infants by 99mTechnetium dimercaptosuccinic acid studies. *J Urol* 1991;145:542-6.
45. Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, Sixt R, Stokland E, Wennerstrom M, Jodal U. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;172:1071-3.
46. Piepsz A, Tamminen-Möbius T, Reiners C, Heikkilä J, Kivisaari A, Nilsson NJ, et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr* 1998;157:753-8.