



## عوامل مرتبط با اسکار دائمی کلیه در کودکان مبتلا به عفونت دستگاه ادراری

فاطمه قانع شعرفاف<sup>۱</sup>، عبدالعلی خوارزمی<sup>۲</sup>، رضا قرائی جمعه ای<sup>۳</sup>، علی خاکشور<sup>۴</sup>، فاطمه خراشادی زاده<sup>۵\*</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** عفونت ادراری یکی از شایعترین بیماری های دوران کودکی می باشد که در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع می تواند منجر به عوارض شدیدی نظیر اسکار کلیه شود. شناسایی سریع و درمان به موقع و جدی برای پیشگیری از ایجاد این عارضه لازم است. هدف از این مطالعه بررسی وجود اسکار دائمی کلیه در کودکان مبتلا به عفونت ادراری می باشد.

**مواد و روش کار:** این مطالعه مقطعی بر روی ۵۰ کودک ۳۷ روزه تا ۱۵ ساله مبتلا به عفونت ادراری انجام شد. روش نمونه گیری غیراحتمالی قضاوتی یا مبتنی بر هدف بود. در تمامی کودکان تشخیص عامل میکروبی زمینه ساز، سونوگرافی از کلیه ها و سیستم ادراری و سیستویورتروگرام پس از وجود یک کشت منفی ادرار و اسکن دایمرکاپتوسوکسینیک اسید ۶ ماه پس از تشخیص عفونت ادراری جهت بررسی اسکار کلیه صورت گرفت.

**یافته ها:** ۹ نفر از بیماران پسر و ۴۱ نفر دختر و در کل تعداد ۲۲ بیمار دارای اسکار کلیه بودند. شیوع تب در کل بیماران ۶۶ درصد بود. عامل عفونت ادراری در ۸۴ درصد موارد ایکولای و میکروب عامل عود نیز در ۷۱/۹ درصد موارد اشریشیاکولی بود. شیوع ریفلاکس در کل بیماران ۵۵/۶ درصد و شیوع ریفلاکس اتساعی (درجه III و بالاتر) ۴۴/۴ درصد گزارش شد. متوسط تعداد دفعات عود Uniary Tract Infection در گروه دارای اسکار ۳/۹ و در گروه فاقد اسکار ۱/۹۳ بود. در نهایت ارتباط میان جنس پسر، عوامل میکروبی غیر معمول (غیر ایکولای) در عود UTI، وجود ریفلاکس ادراری، ریفلاکس اتساعی و تعداد دفعات عود با اسکار کلیه از نظر آماری تأیید گردید ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** برای پیشگیری از اسکار کلیه شناسایی فاکتورهای مرتبط ضروری است. این مطالعه جنس مذکر، عوامل میکروبی غیر اشریشیاکولی، وجود ریفلاکس ادراری، ریفلاکس درجه III و بالاتر و تعداد دفعات عود UTI از عوامل مرتبط اسکار کلیه می باشند.

**واژه های کلیدی:** عفونت ادراری، ریفلاکس ادراری، عوامل مرتبط، اسکار کلیه، اطفال

۱- استادیار فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استاد متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۵- کارشناس ارشد پرستاری گرایش اطفال و دانشجوی دکتری دانشگاه، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

\* نویسنده مسئول: مشهد، چهارراه دکتری، دانشکده پرستاری و مامایی، دپارتمان دانشجویان دکتری مشهد

تلفن: ۰۵۱۱-۸۵۹۱۵۱۱ پست الکترونیک: khorashadzadehf891@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۷/۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۹/۱۳

## مقدمه

عفونت ادراری یک علت شایع مرگ و میر کودکان است (۱-۵) که میزان عود مجدد آن ۳۰ تا ۴۰ درصد می‌باشد (۶،۷). شیوع عفونت ادراری در دختران ۳-۵ درصد و در پسران ۱-۲ درصد گزارش شده است (۸-۱۱). شیوع عفونت ادراری در سنین مختلف متفاوت است. در طی سال اول زندگی نسبت پسر به دختر ۲/۸ تا ۵/۴ به یک می‌باشد. پس از ۱-۲ سال اول افزایش قابل توجهی به نفع جنس مؤنث با نسبت پسر به دختر ۱ به ۱۰ ایجاد می‌شود. عفونت‌های ادراری عمدتاً بوسیله باکتری‌های روده‌ای ایجاد می‌شود. در دختران ۹۰-۷۵ درصد تمام عفونت‌ها بوسیله E-Coli ایجاد می‌شود (۹). در ۴۰ تا ۲۵ درصد کودکان مبتلا به عفونت ادراری ریفلاکس نیز وجود دارد (۱۰). در یک مطالعه کوهورت در کودکان مبتلا به عفونت ادراری ۱۲ درصد مبتلا به اسکار کلیه و ۱۷ درصد مبتلا به ریفلاکس شدند (۸).

اسکار کلیه و صدمه دائمی به کلیه‌ها مهمترین عارضه عفونت ادراری است (۱۴-۱۲، ۹، ۵-۳). برای تعیین عفونت کلیه و اسکار آن دایمرکاپتوسوسینیک اسید<sup>۱</sup> DMSA یک روش فوق العاده برای مشاهده کورتکس کلیوی می‌باشد (۱۶-۱۴، ۱۲-۱۰، ۸). شدت آسیب دائمی کلیه همچنین با تعداد حملات پیلونفریت در ارتباط است (۱۷). بعضی مطالعات نشان داده اند که شیوع اسکار کلیه در دخترها نسبت به پسرها شایعتر است. مطالعه ای که روی ۱۲۲۱ کودک که به صورت غیر انتخابی و آینده نگر پس از اولین عفونت ادراری علامت‌دار بررسی گردیدند، ۷۴ کودک در بررسی اوروگرافی دچار اسکار کلیه شده بودند. تفاوت های معنی داری میان ۲۱ پسر و ۵۳ دختر مبتلا به اسکار کلیه وجود داشت (۱۸). ماسدو<sup>۲</sup> (۲۰۰۳) در مطالعه ی گذشته نگر بر روی ۵۸ کودک با محدوده سنی ۲ ماه تا ۱۱ سال مبتلا به عفونت ادراری که مبتلا به ریفلاکس ادراری اولیه بودند نشان داد که تب و جنس مؤنث فاکتورهای افزایش خطر برای ایجاد اسکار کلیه هستند به خصوص زمانی که ریفلاکس ادراری دیلاته (درجه III و IV و V) وجود داشت (۱۹). اما وانگ<sup>۳</sup> (۲۰۰۸) نشان داد که ریفلاکس ادراری در پسرها شایعتر

است (۲۰). بنابراین نقشی که جنسیت در ابتلا به اسکار کلیه دارد نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

مطالعات متعدد نشان دادند که ریفلاکس ادراری یک ریسک فاکتور برای ایجاد اسکار و آسیب دائمی کلیه می‌باشد (۲۵، ۲۳-۲۱، ۱۹، ۱۰). بعنوان مثال متا آنالیزی که توسط گوردون<sup>۴</sup> و همکارانش بر روی کلیه مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۶۶ انجام شد نشان داد که VCU<sup>۵</sup> مثبت از نظر ریفلاکس ادراری باعث افزایش خطر آسیب کلیوی به میزان حدود ۲۰ درصد در بیمارانی که به علت عفونت ادراری بستری شده بودند می‌شود (۲۱). اما بعضی مطالعات این ارتباط را تأیید نکردند (۲۶، ۲۷). بعنوان مثال مطالعه آینده‌نگر دوگانیس<sup>۶</sup> و همکاران در طی یک دوره ۵ ساله (۲۰۰۵-۲۰۰۰) روی ۲۷۸ شیرخوار کمتر از ۱۲ ماه که با اولین عفونت ادراری اثبات شده به بیمارستان مراجعه کرده بودند صورت گرفت مشاهده شد که زمانی که در حضور عفونت شانس ریفلاکس ادراری وجود دارد اسکار نیز بیشتر خواهد بود. اسکار کلیه در ۶۴ درصد از کودکان مبتلا به ریفلاکس ادراری و ۴۴ درصد از کودکان غیر مبتلا به ریفلاکس ادراری مشاهده گردید اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. به علاوه در این مطالعه هیچگونه ارتباطی میان ایجاد اسکار و درجه ریفلاکس مشاهده نگردید. طبق این مطالعه ریفلاکس ادراری پیش بینی کننده ضعیفی برای ایجاد اسکار کلیه می‌باشد (۲۶) همچنین در مطالعه‌ای که روی ۷۴ شیرخوار مبتلا به پیلونفریت صورت گرفت، ۱۹ درصد موارد در اسکن DMSA که حداقل ۴ ماه بعد از عفونت ادراری انجام شده بود آسیب کلیوی وجود داشت. در این بررسی آسیب پارانشیمال کلیوی فقط در ریفلاکس های درجه بالاتر از III مشاهده گردید، در مواردی که ریفلاکس وجود نداشت و یا درجه آن در حد I یا II بود، آسیب پارانشیمال وجود نداشت. در این مطالعه هیچگونه ارتباطی میان آسیب های پارانشیمال کلیه و علائم بالینی پیلونفریت، نوع میکروارگانیزم، حضور باکتری می و یا تعداد موارد عود مشاهده نگردید (۲۷). همچنین میزان اسکار با درجه ریفلاکس بیشتر از III مرتبط بود (۲۷، ۲۰، ۱۰). در ۹۱-۵۰

4 - Gordon

5 -Voiding Cysto - Urethrogram

6 - Doganis

1 -Dimercaptosuccinic Acid

2 - Macedo

3 - Wang

۲) مساوی  $10^3$  از طریق سوند گذاری (کاتتر) همراه با آزمایش فعال به همراه علائم بالینی

۳) وجود حداقل یک باکتری به روش سوپراپوبیک، همراه با آزمایش ادرار فعال به همراه علائم بالینی تلقی شد.

منظور از آزمایش ادرار فعال وجود پیوری (تعداد گلبول سفید بیشتر از ۵ عدد در HPF میکروسکوپ)، نیتريت مثبت و یا مشاهده باکتری در نمونه ادرار تازه بود. درجه حرارت زیر بغلی بیماران با استفاده از یک دماسنج طبی جیوه ای تعیین شد. در این مطالعه درجه حرارت زیر بغلی بزرگتر یا مساوی ۳۸ درجه سانتیگراد برابر ۳۸/۵ درجه حرارت مرکزی بعنوان تب در نظر گرفته شد. همچنین عامل پاتوژن در عفونت ادراری از طریق نمونه وسط و انجام روش‌های آزمایشگاهی مربوطه شناسایی گردید.

سپس در تمامی کودکان سونوگرافی از کلیه ها و سیستم ادراری و سیستمیورتروگرام (VCUG) هم پس از وجود یک کشت منفی ادرار انجام شد. VCUG توسط تکنسین‌های رادیولوژی با تجربه کار در بخش رادیولوژی کودکان تحت نظر یک رادیولوژیست انجام شد. بدین صورت که بعد از تمیز کردن و ضد عفونی کردن ناحیه پرینه، با توجه به سن بیمار از لوله تغذیه شماره ۸ و یا گاهی سوندهای شماره ۵ استفاده شد و مثانه با ماده کنتراست پر گردید. مقدار ماده حاجب بسته به حجم مثانه بر حسب میلی لیتر تخمین زده شد، بطوریکه در شیرخواران زیر یکسال از فرمول (وزن به کیلوگرم)  $7 \times W$  و در سن بعد از یکسالگی از فرمول (سن به سال)  $2 \times W$  استفاده شد (۲۸) و والدین آموزش دیده به نگهداری از کودک و کاتتر ادراری کمک می‌کردند. پس از پر کردن مثانه با ماده حاجب و خارج کردن سوند، یکی از والدین بیمار با فشردن و بسته نگهداشتن ژنیتالی خارجی، مانع دفع ادراری ماده حاجب می‌شوند. سپس بیمار در وضعیت مایل و راست قرار داده شده و اجازه می‌دهیم ادرار کند و در حین ادرار کردن اولین کلیشه تهیه می‌شود. بعد مجدداً ناحیه ژنیتالی خارجی توسط والدین بسته شده و بیمار در وضعیت مایل و چپ قرار داده شده و اجازه می‌دهیم کودک دوباره ادرار کند و کلیشه دوم گرفته می‌شود. سپس ریفلاکس مثانه به حالب بر اساس تقسیم‌بندی بین المللی به ۵ درجه تقسیم شد :

درصد عفونتهای ادراری به همراه تب پیلونفریت حاد مطرح است (۱). پولیتو<sup>۱</sup> (۲۰۰۶) مطالعه ای بر روی ۲۰۶ کودک مبتلا به ریفلاکس ادراری اولیه و ۷۷ کودک بدون ریفلاکس ادراری شش ماه بعد از یک عفونت ادراری تب دار توسط DMSA انجام داد. در این مطالعه برای تشخیص ریفلاکس ادراری از سیستموگرافی رادیوایزوتوپ استفاده شد. در DMSA انجام شده، در بین موارد با و بدون ریفلاکس ادراری به ترتیب نقایص کلیوی در ۴۰ و ۶ درصد موارد، نقائص کانونی جذب در ۳۳ و ۵ درصد و اختلاف در فانکشن بین دو کلیه (کمتر از ۴۳ درصد) در ۲۶ و ۵ درصد موارد مشاهده شد. بنابراین طبق این بررسی آسیب کلیوی دائمی در کودکان مبتلا به عفونت ادراری تب دار به میزان زیادی وابسته به ریفلاکس ادراری می‌باشد (۲۴).

با توجه به نتایج مختلف گزارش شده در مطالعات پیشین، ما بر آن شدیم تا فاکتورهای مرتبط با اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری را در کودکان مبتلای صفر تا ۱۵ ساله مراجعه کننده به بیمارستان تخصصی کودکان دکتر شیخ مشهد را شناسایی کنیم تا زوایای پنهان مطالعات اخیر مشخص شود.

### روش کار

این مطالعه مقطعی بر روی ۵۰ کودک ۱۵-۰ ساله مبتلا به عفونت ادراری که به درمانگاه بخش نفرولوژی بیمارستان دکتر شیخ در طی یک سال از اول مهر ماه ۱۳۸۵ لغایت اول مهرماه ۱۳۸۶ مراجعه نمودند، انجام شد. نمونه ها به صورت غیر احتمالی و مبتنی بر هدف تعیین گردید. معیارهای انتخاب نمونه‌ها ابتدا به عفونت ادراری ( بر اساس آنالیز و کشت ادراری ) و محدوده سنی ۳۷ روزه تا ۱۵ سال بود. برای جمع آوری داده‌ها بر اساس جدول متغیرها و اهداف مطالعه از پرسشنامه ثبت اطلاعات دموگرافیک، انجام معاینات بالینی و پاراکلینیکی استفاده شد.

در این تحقیق عفونت ادراری :

۱) به رشد یک نوع باکتری بیشتر یا مساوی  $10^4$  به روش کیسه ادراری یا میانه ادرار، همراه با آزمایش ادرار فعال به همراه علائم بالینی یا رشد یک نوع باکتری بیشتر

درجه I: پر شدن یک سوم تحتانی حالب توسط ماده کنتراست.

درجه II: پر شدن حالب و سیستم جمع کننده بدون اتساع و دیلاتاسیون

درجه III: اتساع در سیستم پیلوکالیسیل همراه با از بین رفتن حالت تقعر در کمتر از ۵۰ درصد کالیسها همراه با شروع توروزیته خفیف در حالب.

درجه IV: اتساع شدیدتر در سیستم پیلوکالیسیل، بلانت شدن بیشتر از ۵۰ درصد کالیسها همراه توروزیته متوسط. درجه V: تمام کالیسها دچار تغییر شکل شدید شده اند و کلابینگ ایجاد شده و توروزیته حالب شدید است (۲۹).

۶ ماه پس از تشخیص عفونت ادراری، اسکن DMSA نیز از کلیه ها به منظور بررسی اسکار دائمی کلیه صورت گرفت. اسکن DMSA در بخش پزشکی هسته‌ای و زیر نظر متخصصین این رشته انجام گردید. در این روش ابتدا ماده اسید دیمرکاپتوسوکسینیک نشان‌دار شده با ماده رادیوایزوتوپ تکسیوم ۹۹ طبق مقدار مصرفی که بر اساس سن بیمار محاسبه می‌شود ( حداقل دوز ۴۰MBq و حداکثر دوز ۱۰۰MBq) به صورت وریدی تزریق شده و ۴-۶ ساعت بعد تصویربرداری در وضعیت‌های خلفی، قدامی و مایل خلفی جانبی صورت گرفت.

در این مطالعه اسکار کلیه عبارت است از آسیب غیر قابل برگشت پارانشیم کلیه به صورت منتشر یا کانونی. در این مطالعه اسکار کلیه به صورت مناطق کاهش جذب ماده نشاندار DMSA در پارانشیم کلیه تعریف گردیده است که خود را به صورت خوردگی در حدود کلیه، نازکی قشر کلیه و یا کوچکی گلوبال آن در اسکن DMSA نشان می‌دهد. عود عفونت ادراری نیز در این مطالعه از طریق تکرار عفونت ادراری پس از درمان کامل آن و رفع علائم و حصول کشت منفی ادرار مشخص شد. اتساع سیستم پیلوکالیسیل در این مطالعه، اتساع بیشتر یا مساوی ۵ میلیمتر در سیستم و منظور از اتساع حالب، قطر بیشتر یا مساوی ۵ میلیمتر حالب بود. ضخامت جدار مثانه بیشتر یا مساوی ۳-۲ میلیمتر به عنوان افزایش ضخامت مثانه در نظر گرفته شد. همچنین مشاهده هر گونه دیورتیکول در جدار مثانه غیرطبیعی تلقی شد.

داده‌های حاصل از مشاهدات دموگرافیک، بالینی و پاراکلینیکی با استفاده از نرم افزار SPSS توسط روش‌های

آماري توصيفي شامل شاخص های مرکزی و پراکندگی و توزیع فراوانی و روش های آماری تحلیلی شامل کای دو برای متغیرهای کیفی در دو گروه و آزمون تی مستقل برای مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه در صورت توزیع نرمال و آزمون غیر پارامتریک معادل در صورت عدم توزیع نرمال و سایر آزمون های پارامتریک و غیر پارامتریک مانند کای دو، من ویتنی، آزمون تی بر حسب نیاز، تجزیه و تحلیل گردیدند.

این مطالعه پس از کسب اجازه از شورای پژوهشی دانشگاه و رضایت کامل از بیماران انجام شد. کلیه اقدامات بالینی آزمایشگاهی و تصویربرداری انجام شده در این مطالعه جزئی از روند تشخیص و درمان عفونت ادراری بوده و بصورت محرمانه حفظ گردیدند.

### یافته ها

در این مطالعه میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۵/۱۴ سال با انحراف معیار ۳/۹۶ سال بود. حداقل سن بیماران ۳۷ روز و حداکثر آن ۱۵ سال بود. ۹ مورد (۱۸ درصد) پسر و ۴۱ مورد (۸۲ درصد) دختر بودند. بیماران بر اساس وجود یا عدم وجود اسکار کلیه در اسکن DMSA به دو گروه دارای اسکار (۲۲ بیمار) و بدون اسکار (۲۸ بیمار) تقسیم شدند. میانگین سنی در گروه بدون اسکار  $3/83 \pm$  ۴۲/۴ سال و در گروه دارای اسکار ۶/۰۵ سال با انحراف معیار ۴/۰۱ سال بود. با توجه به متفاوت بودن یافته ها در کلیه و حالب سمت راست و چپ متغیرهایی نظیر وجود و درجه ریفلاکس مثانه به حالب و هیدرونفروز در سونوگرافی بر حسب کل واحدهای کلیوی و حالبی (هر بیمار دو واحد کلیوی- حالبی) مورد محاسبه قرار گرفتند از آنجایی که یکی از بیماران مبتلا به آرنزی مادرزادی کلیه چپ بود لذا در کل ۹۹ واحد کلیوی- حالبی بررسی شدند که از این تعداد در ۳۳ مورد اسکار کلیه و در ۶۶ مورد اسکار وجود نداشت. با استفاده از آزمون تی مستقل مقایسه سن در دو گروه دارای اسکار و بدون اسکار انجام شد و نتیجه آن حاکی از عدم وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه می‌باشد ( $P=0/151$ )

تجزیه و تحلیل آماری این مطالعه نشان داد که بین جنس و ایجاد اسکار کلیوی رابطه معنی دار آماری وجود دارد. در بررسی مقایسه ای فراوانی بیماران به تفکیک جنسیت در دو گروه دارای اسکار و بدون اسکار با توجه به آزمون

مستول بودند. اگر چه شیوع سایر میکروب ها در مقایسه با ایکولای در گروه دارای اسکار نسبت به گروه بدون اسکار بیشتر بود ولی با توجه به آزمون دقیق فیشر این تفاوت معنی دار نبود. آزمون مجذور کای دو نشان داد که بین وجود ریفلاکس مثانه به حالب و ایجاد اسکار کلیوی رابطه معنی دار آماری وجود دارد ( $P=0/015$ ).

از ۳۳ واحد کلیوی - حالبی دارای اسکار کلیه، ۹ مورد (۲۷/۳ درصد) بدون ریفلاکس، ۲ مورد (۶/۱ درصد) دارای ریفلاکس درجه III، ۱۰ مورد (۳۰/۳ درصد) دارای ریفلاکس درجه IV و ۱۲ مورد (۳۶/۴ درصد) دارای ریفلاکس درجه V بودند، و از ۶۶ واحد کلیوی حالبی بدون اسکار، ۳۵ مورد (۵۳ درصد) فاقد ریفلاکس، ۱۱ مورد (۱۶/۷ درصد) دارای ریفلاکس درجه II، ۱۶ مورد (۲۴/۲ درصد) دارای ریفلاکس درجه III، ۳ مورد (۴/۵ درصد) دارای ریفلاکس درجه IV، و یک مورد (۱/۵ درصد) دارای ریفلاکس درجه V بودند. شدت ریفلاکس در بیماران به دو گروه غیر اتساعی (درجه I و II) و اتساعی (III و IV و V) تقسیم بندی شد که نتایج حاصل در جدول ۱ نشان داده شده است. نتیجه آزمون مجذور کای نیز حاکی از وجود ارتباط معنی دار بین شدت ریفلاکس مثانه به حالب و ایجاد اسکار کلیوی می باشد ( $P<0/001$ ).

مجذور کای، فراوانی جنس مذکر در گروه دارای اسکار بطور معنی داری بیشتر از گروه بدون اسکار بود ( $P=0/024$ ).

بیماران دو گروه (دارای اسکار و بدون اسکار) از نظر وجود تب مورد بررسی قرار گرفتند. از ۲۲ کودک مبتلا به اسکار کلیه ۵ نفر (۲۲/۷ درصد) در طول مدت درمان بدون تب و ۱۷ مورد (۷۷/۳ درصد) تب دار بودند و از ۲۸ کودک فاقد اسکار، ۱۲ نفر (۴۲/۹ درصد) بدون تب و در ۱۶ مورد (۵۷/۱ درصد) تب وجود داشت. همانطور که ملاحظه می گردد در بررسی مقایسه ای از نظر وجود تب، اگر چه شیوع تب در گروه دارای اسکار کلیه بیشتر از گروه بدون اسکار بوده است لیکن با استفاده از آزمون مجذور کای تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P=0/136$ ).

از تعداد ۵۰ بیمار مورد بررسی، میکروب مولد عفونت به ترتیب شامل ایکولای (۴۲ مورد)، پروتئوس (۳ مورد)، پسودومونا (۲ مورد)، کلبسیلا (۱ مورد) و در یک بیمار نیز کلبسیلا و پروتئوس بودند. به طور کلی میکروب مسئول در ۸۴ درصد موارد ایکولای و در ۱۶ درصد موارد سایر میکروب ها بودند. از ۲۲ بیمار دارای اسکار کلیه در ۱۶ نفر (۷۲/۷ درصد) عامل عفونت ادراری ایکولای و در ۶ مورد (۲۷/۳ درصد) سایر میکروب ها بودند. از ۲۸ کودک بدون اسکار در ۲۶ نفر (۹۲/۹ درصد) عامل عفونت ادراری ایکولای و در ۲ مورد (۷/۱ درصد) سایر میکروب ها

جدول ۱: شدت ریفلاکس مثانه به حالب در دو گروه دارای اسکار و بدون اسکار

| درجه ریفلاکس       | دارای اسکار  | بدون اسکار   | کل           |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|
|                    | (درصد) تعداد | (درصد) تعداد | (درصد) تعداد |
| بدون ریفلاکس       | ۹ (۲۷/۳)     | ۳۵ (۵۳)      | ۴۴ (۴۴/۴)    |
| ریفلاکس غیر اتساعی | ۰            | ۱۱ (۱۶/۷)    | ۱۱ (۱۱/۱)    |
| ریفلاکس اتساعی     | ۲۴ (۷۲/۷)    | ۲۰ (۳۰/۳)    | ۴۴ (۴۴/۴)    |
| کل                 | ۳۳ (۱۰۰)     | ۶۶ (۱۰۰)     | ۹۹ (۱۰۰)     |
| نتیجه آزمون        | $P<0/001$    |              |              |

کودکان دو گروه (دارای اسکار و بدون اسکار) بر اساس تعداد دفعات عود عفونت ادراری در شرح حال و سابقه بالینی موجود در پرونده مقایسه شدند. در یک مورد از بیماران گروه دارای اسکار تعداد دفعات عود بیماری نامشخص و غیر قابل اطمینان بود که حذف شد. کمترین تعداد دفعات عود، یکبار و بیشترین آن ۱۱ بار بود. متوسط تعداد دفعات عود در گروه دارای اسکار  $3/2 \pm 9/3$  و در گروه بدون اسکار  $2/22 \pm 1/93$  بود. نتیجه آزمون تی مستقل برای مقایسه تعداد دفعات عود عفونت ادراری در دو گروه دارای اسکار و فاقد اسکار حاکی از معنی دار بودن تعداد دفعات عود عفونت ادراری در گروه دارای اسکار نسبت به گروه بدون اسکار می‌باشد ( $p=0/021$ ).

از میان بیمارانی که دچار عود عفونت ادراری شده بودند در دو مورد میکروب عامل عود UTI نامشخص بود. در گروه دارای اسکار از ۱۶ بیمار مبتلا به عود عفونت ادراری در ۷ مورد (۴۳/۸ درصد) عامل عود فقط ایکولای و در ۹ مورد (۵۶/۲ درصد) ایکولای به همراه سایر میکروب‌ها نظیر پseudomonas، کلبسیلا و پروتئوس بودند. در گروه بدون اسکار میکروب عامل در تمامی ۱۶ بیمار مبتلا به عود عفونت ادراری، ایکولای بود. در مقایسه نوع میکروب مسئول عود عفونت ادراری در دو گروه دارای اسکار و بدون اسکار با توجه به آزمون دقیق فیشر، فراوانی میکروب‌های غیرایکولای در قیاس با ایکولای در گروه دارای اسکار بطور معنی داری بیشتر از گروه بدون اسکار بود ( $p<0/001$ ).

دو گروه بیماران دارای اسکار و بدون اسکار از نظر وضعیت مثانه در VCUG با هم مقایسه شدند. در گروه دارای اسکار، ۱۰ نفر (۴۵/۵ درصد) دارای مثانه طبیعی و ۱۲ مورد (۵۴/۵ درصد) دارای مثانه غیر طبیعی (نامنظمی جدار مثانه، وجود دیورتیکول، مثانه طویل) بودند. در گروه بدون اسکار ۲۵ نفر (۸۹/۳ درصد) مثانه طبیعی و فقط ۳ نفر (۱۰/۷ درصد) مثانه غیر طبیعی داشتند. نتیجه آزمون مجذور کای در مقایسه وضعیت مثانه در VCUG بین دو گروه نشان دهنده شیوع بیشتر و معنی دار وضعیت غیرطبیعی مثانه در گروه دارای اسکار بود ( $p=0/001$ ).

در گروه دارای اسکار از مجموع ۳۳ واحد کلیوی - حالبی، ۲۱ مورد (۶۳/۶٪) در سونوگرافی دارای اتساع و ۱۲ مورد (۳۶/۴ درصد) فاقد اتساع بودند. در گروه بدون اسکار از مجموع ۶۶ واحد کلیوی - حالبی، ۱۲ مورد (۱۸/۲ درصد) دارای اتساع و ۵۴ مورد (۸۱/۸ درصد) فاقد اتساع در سونوگرافی بودند. در مقایسه وجود اتساع سیستم کلیوی - حالبی در سونوگرافی، بین دو گروه دارای اسکار و بدون اسکار با استفاده از آزمون مجذور کای، نتیجه آزمون حاکی از فراوانی بیشتر و معنی دار اتساع سیستم کلیوی - حالبی، در گروه دارای اسکار در مقایسه با گروه بدون اسکار می‌باشد ( $P<0/001$ ). در مقایسه دو گروه دختران و پسران از نظر تعداد دفعات عود عفونت ادراری، متوسط تعداد دفعات عود در پسران ۱/۷۸ با انحراف معیار ۱/۹۸ و در دختران ۳ با انحراف معیار ۲/۹۷ بود. این آمار نشان می‌دهد که تعداد دفعات عود در دختران بیشتر بوده اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست ( $p=0/24$ ). همچنین هر دو جنس از نظر شدت و درجه ریفلاکس مثانه به حالب مقایسه شدند. اگر چه شیوع ریفلاکس اتساعی در پسران (۶۴/۷ درصد) در مقایسه با دختران (۳۹ درصد) بیشتر بوده ولی اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت ( $P=0/087$ ). نتایج این تحقیق نشان داد که اگر چه میانگین تعداد دفعات عود در گروه بدون ریفلاکس بیشتر است ولی بین ریفلاکس و تعداد دفعات عود عفونت تفاوت معنی داری وجود ندارد ( $p=0/37$ ). در کل ۳۵ بیمار دارای ریفلاکس یک یا دو طرفه و ۱۴ بیمار فاقد ریفلاکس بودند (یک بیمار به علت مشخص نبودن سابقه عود UTI حذف شد). میانگین تعداد دفعات عود در گروه بدون ریفلاکس ۳/۳۶ با انحراف معیار ۲/۸۴ و در گروه دارای ریفلاکس ۲/۵۴ با انحراف معیار ۲/۸۴ بود. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که بین وضعیت مثانه در VCUG با تعداد دفعات عود UTI و ریفلاکس ارتباط معنی داری وجود ندارد. همچنین شیوع ریفلاکس درجات III و بالاتر در گروه دارای اتساع بیشتر بوده که این تفاوت طبق آزمون مجذور کای معنی دار می‌باشد ( $P=0/024$ ) (جدول ۲).

جدول ۲: رابطه بین اتساع سیستم کلیوی - حالی در سونوگرافی با درجه ریفلاکس

| ریفلاکس                 | دارای اتساع درصد (تعداد) | فاقد اتساع درصد (تعداد) | کل درصد (تعداد) |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| بدون ریفلاکس            | ۱۰ (۳۰/۳)                | ۳۴ (۵۱/۵)               | ۴۴ (۴۴/۴)       |
| ریفلاکس درجه I و II     | ۲ (۶/۱)                  | ۹ (۱۳/۶)                | ۱۱ (۱۱/۱)       |
| ریفلاکس درجه $\leq$ III | ۲۱ (۶۳/۶)                | ۲۳ (۳۴/۸)               | ۴۴ (۴۴/۴)       |
| کل                      | ۳۳ (۱۰۰)                 | ۶۶ (۱۰۰)                | ۹۹ (۱۰۰)        |
| نتیجه آزمون             | $P=0/024$                |                         |                 |

## بحث

اسکار کلیه با فراوانی ۴۴ درصدی در این مطالعه یکی از عمده ترین و مهم ترین عوارض عفونت ادراری است. فراوانی اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری در این مطالعه بیشتر از اکثر گزارشات می باشد (۸، ۲۲، ۱۲، ۳۰، ۱۴، ۱۱) که ضرورت توجه و دقت بیشتر در تشخیص و درمان به موقع و پیگیری مناسب بیماران دچار عفونت ادراری و نیز شناسایی عوامل خطر احتمالی برای ایجاد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری را ایجاب می نماید.

این مطالعه نشان داد که سن، عامل خطر مهمی برای ایجاد اسکار کلیه در کودکان متعاقب عفونت ادراری نمی باشد. این یافته با مطالعه بنادر<sup>۱</sup> (۱۹۹۷) و چیوس<sup>۲</sup> (۲۰۱۰) هماهنگ است (۳۱،۳۲). اما منزس<sup>۳</sup> و پوری<sup>۴</sup> (۲۰۱۰) اعلام کردند که ابتلا به ریفلاکس ادراری و متعاقب آن اسکار کلیه در کودکان زیر ۳ سال شایعتر است (۳۳). اگر چه مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است، ولی واضح است که اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری در هر سنی می تواند ایجاد شود. لذا تمامی کودکان صرف نظر از سن آنها از اقدامات پیشگیرانه برای اسکار کلیوی سود خواهند برد. همچنین لازم به ذکر است که گروهی از کودکانی که در مطالعه ما بررسی شدند سابقه عفونت ادراری را در گذشته داشتند و ما به علت محدودیت زمانی انجام مطالعه نتوانستیم تمامی بیماران را از بین موارد اولین عفونت ادراری انتخاب کنیم. لذا ممکن است ایجاد اسکار کلیه در عفونت های قبلی و یا در سنین پایین تر ایجاد شده باشد ولی تشخیص آن به علت تأخیر در انجام اسکن DMSA دیرتر صورت گرفته باشد.

در این مطالعه فراوانی جنس مذکر در گروه دارای اسکار بطور معنی داری بیشتر از گروه بدون اسکار بوده است ( $p=0/024$ ). به عبارت دیگر جنس مذکر عامل خطر مهمی برای ایجاد اسکار کلیه در کودکان مبتلا به عفونت ادراری می باشد. این یافته نیز در مطالعه ی هووارد<sup>۵</sup> و همکاران در هنگ کنگ بر روی کودکان کمتر از ۵ سال با عفونت ادراری صورت گرفت تأیید شد. در مطالعه مذکور میزان اسکار کلیه در پسران ۲۸ درصد و در دختران ۱۱ درصد گزارش شده است (۳۴). کراب<sup>۶</sup> و همکاران اسکار کلیه در جنس مذکر شیوع بیشتری داشته است (۳۵). این میزان در مطالعه حاضر به ترتیب ۷۷/۸ درصد و ۳۶/۶ درصد بوده است. اما ماسدو<sup>۷</sup> و همکاران (۲۰۰۳) جنس مؤنث را عامل خطری برای ایجاد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری گزارش کرده اند (۱۹). بعضی مطالعات نیز اختلاف معنی داری را در میان دو جنس نشان ندادند (۴). نتایج متناقض تحقیقات بیانگر آنست که جنسیت ارتباط مستقیمی با اسکار کلیه ندارد و عوامل بین راه دیگری در این میان نقش بازی می کنند که شناسایی آنها ضروری به نظر میرسد. چرا که پسران ختنه نشده استعداد بیشتری برای ابتلا به عفونت ادراری دارند. همچنین عفونت ادراری در جنس مذکر باید جدی تر گرفته شود. چون احتمال ناهنجاریهای سیستم ادراری که منجر به ریفلاکس و اسکار کلیه می گردد در آنها بیشتر می باشد. این در حالی است که عفونت ادراری در دختران بعد از سن آموزش توالت رفتن بدلیل کوتاهی پیشابراه و نزدیکی آن به مقعد شیوع بیشتری دارد (۲۸). اختلالات و الگوی دفع ادراری نیز در ابتلا به عفونت ادراری و اسکار کلیه مؤثر است

5 - Howard  
6 - Crabbe  
7 - Macedo

1 - Benador  
2 - Chiou  
3- Menezes  
4 - Puri

(۳۶). بطور کلی سن ابتلا به عفونت ادراری، انجام یا عدم انجام ختنه، الگوی دفع ادراری و وجود ناهنجاری سیستم ادراری باید در این زمینه در نظر گرفته شود.

نتایج این مطالعه نشان داد که تب را نمی توان به عنوان عامل خطری برای ایجاد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری در نظر گرفت.

این در حالی است که بعضی مطالعات تب را به عنوان عامل خطری برای ایجاد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری ذکر شده است (۳۷، ۳۸، ۱۹). همچنین در مطالعه ای که توسط استوک‌لند<sup>۱</sup> و همکاران انجام شده کودکانی که دارای سطوح بالای CRP<sup>۲</sup>، تب بالا و ریفلاکس اتساعی بودند به میزان ۱۰ برابر ریسک بیشتری برای آسیب کلیوی نسبت به کودکان دارای CRP نرمال و یا مختصری بالا، بدون تب یا با تب خفیف و بدون ریفلاکس داشته اند (۳۸). اما در مطالعه گلدمن<sup>۳</sup> ارتباطی بین علائم بالینی پیلو نفریت مثل تب و وجود اسکار کلیه گزارش نشد (۳۹). گرچه در اکثر مطالعات انجام شده تب را عامل خطری برای ایجاد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری ذکر نموده اند ولی در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین وجود یا عدم وجود تب جهت اسکار کلیه مشاهده نشد.

در منابع پزشکی از عفونت با باکتری های غیر معمول (به جز ایکولای) به عنوان عامل خطر برای ایجاد آسیب دائمی کلیه به دنبال پیلو نفریت نام برده شده است (۴۰). در مطالعه گلدمن و همکاران نیز هیچگونه ارتباطی میان آسیب های پارانشیمال کلیه و علائم بالینی پیلو نفریت، نوع میکروارگانیسم، حضور باکتری می و یا تعداد موارد عود مشاهده نگردید (۳۹). در مطالعه حاضر، شیوع میکروب های غیر ایکولای در مقایسه با ایکولای در گروه دارای اسکار نسبت به گروه بدون اسکار بیشتر بود (۲۷/۳ درصد در برابر ۷/۱ درصد) ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. اما هنگامی که عامل عفونت ادراری در عودهای مکرر بررسی شد فراوانی میکروب های غیر ایکولای در قیاس با ایکولای در گروه دارای اسکار بطور معنی داری بیشتر از گروه بدون اسکار بود. ( $P < 0.001$ ) لذا در این مطالعه عود عفونت ادراری با باکتریهای غیر معمول نظیر کلبسیلا،

پروتئوس و غیره عامل خطری برای ایجاد اسکار کلیه در کودکان بوده است.

یکی دیگر از نتایج این مطالعه این بود که ریفلاکس مثانه به حالب در گروه دارای اسکار بطور معنی داری بیشتر از گروه بدون اسکار بود. به عبارت دیگر ریفلاکس را می توان به عنوان عامل خطر برای ایجاد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری در نظر گرفت ( $p = 0.015$ ). این یافته در مطالعات دیگر نیز تأیید شد (۴، ۲۴). در مطالعه پولیتو و همکاران که بر روی ۲۸۳ کودک مبتلا به UTI<sup>۴</sup> انجام شده بود، نیز آسیب کلیوی دائمی در کودکان مبتلا به عفونت ادراری تب دار به میزان زیادی وابسته به وجود ریفلاکس بوده است (۲۴). بعضی مطالعات ریفلاکس را عامل پیش بینی کننده ضعیفی برای ایجاد اسکار عنوان کرده اند (۳۹، ۳۴). در واقع ریفلاکس و اسکار کلیه ارتباط مستقیمی با هم دارند (۱۰). در کل این یافته ها حاکی از این می باشند که ریفلاکس ادراری عامل خطر برای ایجاد اسکار است. مطالعه حاضر نشان داد که تعداد دفعات عود عفونت ادراری در گروه دارای اسکار بطور معنی داری بیشتر از گروه بدون اسکار بود ( $p = 0.021$ ). مطالعات متعدد دیگری ارتباط واضح بین میزان بروز اسکار کلیه و تعداد دفعات عود عفونت ادراری را تأیید کردند (۴۱، ۱۷، ۱۶، ۴، ۱) لذا پیشگیری از عفونت های جدید به وسیله پروفیلاکسی آنتی باکتریال در کودکان مبتلا به عفونت ضروری است تا از ایجاد اسکار کلیه جلوگیری کند.

طبق نتایج حاصل از این مطالعه، شیوع وضعیت غیر طبیعی مثانه در گرافی با ماده حاجب از مثانه و پیشابراه نظیر کاهش حجم، افزایش حجم، دیورتیکول، تراپیکولاسیون، عریض بودن گردن مثانه، افزایش ارتفاع مثانه و غیره در گروه دارای اسکار از گروه بدون اسکار بیشتر بود. ( $p = 0.001$ ). لذا در صورت مشاهده وضعیت غیرطبیعی مثانه در VCUG احتمال ایجاد اسکار کلیه در آینده بیشتر خواهد بود. در منابع پزشکی و مقالات تا کنون از وضعیت غیرطبیعی مثانه به عنوان عامل خطری برای ایجاد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری یاد نشده، ولی وجود هر گونه انسداد در مسیر سیستم ادراری جزء موارد مستعدکننده برای اسکار کلیه عنوان شده است (۴۰). همچنین این مطالعه نشان داد که شیوع ریفلاکس

1 - Stokland

2 - C- Reactive Protein

3 - Goldman

4 - Urinary Tract Infection

در بیمارانی که وضعیت غیرطبیعی مثانه در VCUG داشته اند نسبت به بیمارانی که مثانه طبیعی داشته اند بیشتر بوده است (۸۰ درصد در برابر ۴۸/۶ درصد) و نیز میانگین تعداد دفعات عود عفونت ادراری در گروه دارای مثانه غیرطبیعی بیشتر بود (۳/۶ در برابر ۲/۴۱). در این تحقیق اتساع سیستم کلیوی - حالبی در سونوگرافی در گروه دارای اسکار در مقایسه با گروه بدون اسکار بطور معنی داری بیشتر بود ( $P < 0.001$ ) همچنین در مطالعه ما شیوع ریفلاکس اتساعی در گروه دارای اتساع سیستم کلیوی - حالبی در سونوگرافی بطور معنی داری بیشتر بوده است. بدیهی است که عامل ایجاد کننده اتساع نظیر انسداد یا ریفلاکس مثانه به حالب می تواند سبب افزایش خطر اسکار شود که نقش انسداد و ریفلاکس اتساعی در ایجاد اسکار کلیه در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است (۴۲، ۴۰، ۱۹). بطور کلی در این مطالعه عوامل متعددی به عنوان ریسک فاکتور ایجاد کننده اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری تأیید شدند که شامل جنس مذکر، میکروب های غیر معمول (غیر ایکولای) در عودهای عفونت ادراری، تعداد دفعات عود عفونت ادراری، ریفلاکس مثانه به حالب درجات بالاتر ریفلاکس ( $\geq III$ )، وضعیت غیرطبیعی مثانه در VCUG می باشند. از طرف دیگر در مورد متغیرهایی نظیر سن بیماران در هنگام عفونت ادراری و وجود تب ارتباط آماری معنی داری با ایجاد اسکار کلیه مشاهده نشد. اگر چه که سن پایین هنگام اولین عفونت ادراری و وجود تب در مطالعات مختلف به عنوان عوامل خطر ایجاد اسکار گزارش شده اند.

لذا جهت کاهش موارد اسکار کلیه به دنبال عفونت ادراری و در نتیجه پیشگیری از ایجاد افزایش فشار خون و یا نارسایی مزمن کلیه باید عوامل خطر مانند پیشگیری از عود عفونت با استفاده از آنتی بیوتیک پروفیلاکسی، درمان مناسب ریفلاکس مثانه به حالب، رفع انسداد در مسیر سیستم ادراری، آموزش دفع ادراری در مواردی که اشکالات آناتومیک در مثانه وجود دارد، را به حداقل رساند.

به علت محدودیت زمانی در این مطالعه، بیماران کلیه کودکان علامت داری بودند که به درمانگاه نفرولوژی به علت محدودیت زمانی در این مطالعه، بیماران کلیه کودکان علامت داری بودند که به درمانگاه نفرولوژی مراجعه کرده و دارای کشت مثبت ادراری بودند. تعدادی از آنها مبتلا به اولین UTI بودند و برخی نیز در گذشته سابقه عفونت را ذکر می کردند. لذا چون تمام افراد مورد مطالعه موارد جدید بیماری (New Case) نبودند، در نتیجه اولاً نقش تأخیر در شروع درمان عفونت ادراری در ایجاد اسکار کلیه که از عوامل احتمالی مرتبط با آن می باشد بررسی نشد، ثانیاً چون زمان اولین ابتلاء به عفونت ادراری افراد دقیق مشخص نبود، سن فعلی کودکان در نظر گرفته شد. در این مطالعه بدلیل محدودیت مالی امکان طراحی مطالعه مقطعی دو گروه نبود. لذا در ابتدای مطالعه بررسی بیماران از نظر وجود اسکار کلیه انجام نشد.

لذا پیشنهاد می شود مطالعه مشابه با در نظر گرفتن موارد زیر انجام گردد: ۱- بیماران با اولین نوبت عفونت ادراری مورد بررسی قرار گیرند. ۲- تأثیر تأخیر تشخیص و درمان در ایجاد اسکار کلیه بررسی شود. ۳- جهت بررسی دقیق نقش عفونت، کودکان مبتلا به سایر بیماریها نظیر اختلالات مادرزادی سیستم ادراری از مطالعه حذف و یا جداگانه بررسی شوند. ۴- مطالعه در مدت زمان بیشتر و با تعداد بیماران بیشتر انجام شود.

### نتیجه گیری

در این مطالعه جنس مذکر، عوامل میکروبی غیر ایکولای، وجود ریفلاکس ادراری، ریفلاکس درجه III و بالاتر و تعداد دفعات عود UTI از عوامل مرتبط اسکار کلیه می باشند. لذا بر اساس این عوامل مرتبط شناسایی شده فرضیات پژوهشی علت و معلولی شکل می گیرد که نیازمند بررسی در مطالعات قویتری می باشد.

### تشکر و قدردانی

ضمن تشکر از کلیه همکارانی که ما را در این پژوهش یاری نمودند امید است نتایج این پژوهش بتواند به جامعه پزشکی کمک نماید.

## References

1. Colgan R, Urinary tract infections. Current approaches, future directions Postgrad Med 2000; 108(7): 7-15.
2. Craig J C, Urinary tract infection: new perspectives on a common disease Current Opinion in Infectious Diseases 2001; 14(3):309-313
3. Lorraine EB, Mattoo T K, Update on Childhood Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. Semin Nephrol 2009; 29(4): 349-359.
4. Orellana P, Risk factors for permanent kidney damage in children with urinary tract infection. Rev Med Chil 2002; 130(10): 1147-53.
5. Spasojević- Dimitrijeva B, The IL-6 -174G/C polymorphism and renal scarring in children with first acute pyelonephritis, Pediatr Nephrol 2010; 25(10): 2099-106
6. LeSaux N, Pham B, Moher D, Evaluating the benefits of antimicrobial Prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review Canadian Medical Association Journal 2000; 163(50): 523-529.
7. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. Pediatric Nephrology 2001; 16(1): 69-72.
8. Christian M T, Risk assessment of renal cortical scarring with urinary tract infection by clinical features and ultrasonography, Arch Dis Child 2000; 82: 376-380.
9. Grossman Z, Miron D. Imaging and follow-up of children with first febrile Urinary Tract Infection (UTI). Harefuah 2009; 148(10): 716-20.
10. Lim R, Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection : Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging, AJR 2009; 192: 1197-1208.
11. Rossleigh MA, scintigraphic imaging in renal infections, Q.J Nucl MED MOL Imaging 2009; 53: 72-7.
12. Jaksic E, Diagnostic role of initial renal cortical scintigraphy in children with the first episode of acute pyelonephritis, Ann Nucl Med 2010; 16.
13. Mattoo T, Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? Curr Opin Pediatr 2009; 21(2): 203-6.
14. Moorthy I, The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection, Arch Dis Child 2005; 90: 733-736.
15. Brenner M, Comparison of 99mTc-DMSA dual-head SPECT versus high-resolution parallel-hole planar imaging for the detection of renal cortical defects, AJR Am J Roentgenol 2009; 193(2): 333-7.
16. Camacho V, DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(6) : 862- 6.
17. Martinell J, Hansson S, Claesson I; Detection of urographic scars in girls with pyelonephritis followed for 13-38 years Pediatr Nephrol 2000; 14(10-11) : 1006-1010.
18. Wennerstro M, Hansson S, Jodal U, Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection, J Pediatr 2000; 136(1): 30-34.
19. Macedo CS, Bastos HD, Riyuzo MC, Renal scars in children with primary vesicoureteral reflux. J Pediatr (Rio J) 2003; 79(4): 335-62.
20. Wang Z, Clinical analysis of 139 cases of primary vesicoureteric reflux in children. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2008. 46(7): 518-21.
21. Gordon I, Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(3): 739-744.

22. Grain E H, Clinical Significance of Primary Vesicoureteral Reflux and Urinary Antibiotic Prophylaxis After Acute Pyelonephritis : A Multicenter, Randomized, Controlled Study, *Pediatrics* 2006; 117: 626-632.
23. Müller L, Ultrasonography as predictor of permanent renal damage in infants with urinary tract infection, *Acta Paediatr* 2009; 98(7): 1156-61.
24. Polito C, Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux, *Pediatr Nephrol* 2006; 21(4).
25. Zaffanello M, Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children, *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009; 20(1): 57-68.
26. Doganis D, Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; 120: 922-928.
27. Howard R, Vesicoureteric reflux and renal scarring in Chinese children, *Br J Radiol* 2001; 74(880): 331-334.
28. Behrman K, Stanton J, Nelson textbook of pediatrics, ed. 18th. 2007. PHILADELPHIA: Sanders-Elsevier.
29. Williams G, Vesicoureteral Reflux, *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 847-862.
30. Kwak B, Chung S, Kim KS, Microalbuminuria in children with urinary tract infection, *Korean J Pediatr* 2010; 53(9): 840-844.
31. Benador D, Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349 (9044): 17-19.
32. Chiou Y, Bacterial virulence factors are associated with occurrence of acute pyelonephritis but not renal scarring, *J Urol* 2010; 184(5): 2098-102.
33. Menezes M, Puri P; Familial vesicoureteral reflux-is screening beneficial? *J Urol* 2009; 182(4): 1673-7.
34. Howard R, Vesicoureteric reflux and renal scarring in Chinese children, *Br J Radiol* 2001; 74(880): 331-334.
35. Crabbe D, Use of 99m-technetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux, *J Urol* 1992; 148(4): 1229-1231.
36. Hellerstein S, Linebarger J, Voiding dysfunction in pediatric patients, *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42(1): 43-9.
37. Shiraishi K, Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010; 183(4): 1527-31.
38. Stokland E, Renal damage one year after first urinary tract infection: Role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy, *J Pediatr* 1996; 129(6): 815-20.
39. Goldman M, The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux *Pediatr Nephrol* 2000; 14(5): 385-8.
40. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection ed. t. ed. 2004, Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins.
41. Wennerstrom M, Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection, *J Pediatr* 2000; 136(1): 30-34.
42. Goldman M, The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux, *Pediatr Nephrol* 2000; 14(5): 385-8.

