

رابطه تأخیر شروع درمان با میزان آسیبهای کلیوی در عفونت ادراری کودکان

دکتر مصطفی شریفیان، دکتر مریم رجب نژاد ×

× مرکز تحقیقات عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای عفونت ادراری در کودکان و خطر ایجاد آسیبهای جبران ناپذیر کلیوی در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع مطالعه‌ای با هدف بررسی رابطه میان مدت تأخیر شروع درمان عفونت ادراری در کودکان با میزان آسیبهای کلیوی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تحلیلی که بر روی ۱۰۰ کودک بستری بدلیل عفونت ادراری در بیمارستان کودکان مفید طی سالهای ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ انجام گرفت مدت تأخیر در شروع درمان، نتایج اسکن DMSA در ابتدای بستری و ۶ ماه بعد از درمان، تغییرات آزمایش آنالیز ادرار و علائم بالینی بیمار هنگام مراجعه مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص عفونت ادراری بر اساس علائم بالینی و کشت مثبت ادرار یا وجود آثار پیلونفریت در اسکن DMSA بود.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان داد ۷۷٪ بیماران دختر و ۲۳٪ پسر بودند. محدوده سنی بیماران از ۱ ماه تا ۱۴ سال و میانگین سنی آنان ۳ سال و ۳ ماه بود. میانگین مدت شروع علائم بالینی تا آغاز درمان ۴/۶ روز بود. کودکانی که با میانگین تأخیر ۲/۶ روز مراجعه کرده بودند، کمترین آسیب و کودکانی که با میانگین تأخیر ۶/۶ روز مراجعه کرده بودند، بیشترین آسیب را در اسکن DMSA نشان دادند. در میان ۲۷ کودکی که اسکن DMSA ۶ ماه بعد را انجام داده بودند، ۵۱/۹٪ دارای اسکن نرمال با میانگین تأخیر شروع درمان ۲/۸ روز و ۳۳/۳٪ دارای اسکار کلیوی با میانگین تأخیر شروع درمان ۶ روز بودند.

نتیجه‌گیری: ضایعات برگشت ناپذیر کلیوی در یک سوم بیماران که بطور متوسط ۶ روز تأخیر در شروع درمان داشتند، مشاهده شد. با توجه به اهمیت تشخیص به موقع و شروع هر چه سریعتر درمان عفونت ادراری در جلوگیری از آسیبهای کلیوی، استفاده بموقع از روشهای مناسب تشخیصی و درمانی عفونت ادراری کودکان، نقش بسزایی در کاهش آسیب عملکرد کلیوی کودکان دارد.

واژگان کلیدی: ضایعات برگشت ناپذیر کلیوی، کودکان، عفونت ادراری.

مقدمه

عفونت ادراری از شایعترین عفونتهای باکتریال در کودکان می‌باشد که حدود ۲٪ از پسران و ۸٪ از دختران را مبتلا می‌سازد. در آغاز قرن بیستم پیلونفریت حاد علت ۲۰٪ از مرگ و میر نوزادان و کودکان بستری در بیمارستان را تشکیل می‌داد (۱). اگرچه با کشف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و

روشهای نوین تشخیصی و درمانی، امروزه این میزان به صفر نزدیک می‌شود، عوارض دراز مدت عفونت سیستم ادراری مانند نارسایی کلیه و اورمی، ابتلا به فشار خون و عوارض دوران بارداری می‌تواند در آینده گریبانگیر فرد باشد.

کودکان در مقایسه با بالغین بدنال عفونت ادراری بیشتر در خطر آسیب حاد کلیوی و در نهایت ایجاد اسکار در کلیه‌ها هستند (۱۴-۲). از آنجا که کودکان کم‌سن و سال غالباً با

بیماری تب‌دار بدون کانون مشخص عفونت (Fever without localizing sign) مراجعه می‌کنند، تشخیص

و درمان اغلب با تأخیر انجام می‌شود.

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات عفونی کودکان،

دکتر مصطفی شریفیان (email: msharif@sbmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۵/۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۱۰/۱۳

از تمامی بیماران در خلال هفته اول بستری اسکن DMSA و VCUG پس از منفی شدن کشت ادرار انجام شد. بیمارانی که بعلت لکوسیتوری با تشخیص احتمالی UTI بستری شده بودند ولی هم کشت ادرار منفی بود و هم اسکن DMSA طبیعی بود، از مطالعه حذف شدند.

در مرحله بعد بیمارانی که اسکن DMSA دوم را انجام ندادند، از مطالعه حذف شدند. فاصله شروع علائم تا زمان شروع درمان، بعنوان تأخیر در شروع درمان در نظر گرفته شد.

کلیه بیماران با سفالوسپورین نسل سوم (سفتریاکسون) وریدی بمدت ۱۰ روز درمان شده و پس از ترخیص روی پروفیلاکسی با نیتروفورانتوئین و یا در صورت عدم تحمل و استفراغ، سفالکسین قرار گرفتند.

یافته‌ها

از ۱۰۰ بیمار مورد بررسی ۷۷ نفر دختر و ۲۳ نفر پسر بودند. کودکان مورد مطالعه در محدوده سنی یک ماه تا ۱۴ سال قرار داشتند و میانگین سنی آنان ۳ سال و ۳ ماه بود.

میانگین مدت زمان تأخیر در شروع درمان عفونت ادراری در کودکان مراجعه‌کننده ۴/۶ روز بود. کمترین میزان تأخیر ۱۲ ساعت و بیشترین آن ۳۰ روز بود. بیشترین فراوانی مربوط به تأخیر شروع درمان به مدت ۱ و ۲ روز هر کدام با شیوع ۲۰٪ و پس از آن مربوط به تأخیر ۳ روزه با شیوع ۱۹٪ بود.

در بین علائم بالینی تب (۸۴٪)، بی‌اشتهایی (۴۸٪)، استفراغ (۴۴٪)، بی‌قراری (۳۵٪) و سوزش ادرار (۲۷٪) بیشترین فراوانی را داشتند.

در ۸۸٪ موارد لکوسیتوری وجود داشت و در ۲۲٪ عفونت ادراری بدون وجود لکوسیتوری بود. لکوسیتوز با WBC بیش از ۱۰ هزار در آزمایش CBC، در ۷۷٪ موارد گزارش شد و ۲۳٪ کودکان مبتلا، از این نظر منفی بودند. در بررسی ESR بیشترین فراوانی مربوط به ESR بین ۲۰ تا ۵۰ با شیوع ۳۷/۸٪ بود. همچنین در این مطالعه، بیشترین فراوانی مربوط به CRP نرمال با فراوانی ۴۷/۳٪ بود.

از ۲۸ بیماری که ریفلاکس داشتند ۱۱ نفر (۳۹٪) و از ۷۲ بیماری که ریفلاکس نداشتند ۵۲ نفر (۷۲٪) اسکن DMSA غیرطبیعی داشتند.

در ۴۹٪ موارد کشت ادرار مثبت بود. در این بین بیشترین فراوانی مربوط به E.Coli با شیوع ۶۷/۳٪ بود. سایر پاتوژن‌های عبارت بودند از: استرپتوکوک (۱۴/۳٪)، پseudomona (۱۰/۲٪)، کلبسیلا (۶/۲٪) و کاندیدا (۲٪). در بقیه بیماران کشت ادرار

اسکن DMSA با گذشت ۴ تا ۶ ماه از عفونت می‌تواند وجود اسکار در کلیه را تأیید کند. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۱ بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است، وجود رابطه معنی‌دار بین میزان تأخیر در شروع درمان آنتی‌بیوتیکی پیلونفریت حاد با درصد ایجاد اسکار در قشر کلیه به اثبات رسیده است (۱۵، ۱۶)، به عبارتی هر چه زمان بین آغاز نشانه‌ها تا شروع درمان بیشتر باشد، میزان آسیب کلیوی بیشتر خواهد بود. این بدان معناست که در صورت شک بالینی به وجود پیلونفریت حاد، تأخیر در شروع درمان به هیچ عنوان جایز نیست و پس از جمع‌آوری نمونه ادرار هر چه سریعتر باید درمان آنتی‌بیوتیکی آغاز شود (۲۱-۱۷).

در این مطالعه که بر روی کودکانی که در بیمارستان مفید با تشخیص عفونت ادراری بستری شده بودند صورت گرفت، اثرات تأخیر در شروع درمان در ایجاد اسکار کلیوی، با مقایسه اسکن DMSA اول با اسکن DMSA ۶ ماه بعد، بررسی گردید. همچنین نشانه‌ها و علائم ادراری با توجه به سن کودکان، نتایج آزمایش خون از نظر وجود لکوسیتوز و ESR بالا، CRP، نتایج آنالیز و کشت ادرار، بررسی ناهنجاریهای مجاری ادراری با کمک سونوگرافی و VCUG (voiding cystourethrogram) صورت گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه تحلیلی روی ۱۰۰ کودک یک ماهه تا ۱۴ ساله که طی سالهای ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ با تشخیص اولین عفونت ادراری (UTI) در بیمارستان مفید بستری شده بودند، صورت گرفت. تاثیر مدت زمان تأخیر شروع درمان، شمارش WBC خون، میزان ESR، شمارش WBC و RBC در آزمایش ادرار، کشت ادرار، اسکن DMSA بدو بستری و ۶ ماه بعد، VCUG، علائم بالینی هنگام مراجعه شامل تب، بی‌اشتهایی، بی‌قراری، تکرر، سوزش، بی‌اختیاری و بوی بد ادرار، اختلال رشد، اسهال، استفراغ و درد شکم یا پهلوها، مورد بررسی قرار گرفتند. عفونت ادراری با وجود لکوسیتوری (تعداد گلبول سفید در سدیمان ادرار بیش از ۵ عدد در High power field) یا نیتريت مثبت مشکوک و با کشت مثبت ادرار و یا کاهش برداشت در اسکن DMSA در نظر گرفته شد. کشت مثبت ادرار نیز با وجود بیش از ۱۰۰ هزار کلنی از یک جرم در نمونه وسط ادرار یا کیسه ادرار و یا بیش از ۱۰ هزار کلنی از یک جرم در ادرار از نمونه تهیه شده با کاتتر یا هر تعداد کلنی در ادرار گرفته شده از طریق پونکسیون مثانه تعریف شد.

در خارج از بیمارستان مثبت بود ولی با شروع درمان سرپایی منفی شد، بهر حال تشخیص پیلونفریت در کلیه بیماران با اسکن DMSA تایید شد.

رابطه مدت تأخیر در شروع درمان با نتایج اسکن DMSA اول بیمار که در هنگام بستری انجام گرفت، بررسی شد. بیشترین آسیب کلیوی مربوط به کودکانی بود که با بیشترین تأخیر در شروع درمان (به مدت میانگین ۶/۶ روز) مراجعه کرده بودند (جدول ۱).

جدول ۱- رابطه میان مدت تأخیر شروع درمان با میزان آسیب کلیوی در کودکان مبتلا به عفونت ادراری

تعداد میانگین زمان تأخیر (روز)	اسکن DMSA اول	تأخیر (روز)
۱	طبیعی	۴/۰
۲۵	کاهش عملکرد کورتیکال در یک نقطه	۲/۶
۳۱	کاهش عملکرد کورتیکال در نقاط متعدد	۴/۵
۱۳	کاهش عملکرد کورتیکال بصورت گلوبال	۶/۴
۱۰	وجود cortical defect	۶/۶

رابطه میان تأخیر در شروع درمان با میزان آسیب کلیوی در اسکن DMSA ۶ ماه بعد از عفونت در ۲۷ بیمار نشان داد کودکانی که دارای اسکار کلیوی بودند بطور میانگین دارای تأخیر ۶ روزه قبل از شروع درمان بودند. اکثریت کودکان پس از ۶ ماه اسکن DMSA نرمال داشتند، در این کودکان میانگین تأخیر شروع درمان ۲/۷ روز بود (جدول ۲).

جدول ۲- رابطه میان مدت تأخیر شروع درمان با اسکار کلیوی در کودکان مبتلا به عفونت ادراری در اسکن ۶ ماه بعد

تعداد (%)	میانگین زمان تأخیر (روز)	اسکن شش ماه بعد
۱۴ (۵۱/۹)	۲/۸	طبیعی
۴ (۱۴/۸)	۳/۳	کاهش عملکرد کورتیکال
۹ (۳۳/۳)	۶/۰	اسکار کلیوی

بحث

از میان ۱۰۰ بیمار تنها ۲۷ نفر دارای اسکن DMSA ۶ ماه بعد از عفونت بودند که علت آن عدم مراجعه بیمار برای پیگیری بود.

در این مطالعه ۷۷٪ بیماران دختر بودند که این آمار با شیوع بالاتر عفونت ادراری در دختران مطابقت دارد. طبق یک

مطالعه انجام شده، شیوع عفونت ادراری در دختران ۲ تا ۴ برابر پسران ختنه شده بوده است (۸).

از نظر پراکندگی سنی، ۴۲٪ بیماران زیر یک سال و ۵۸٪ دیگر از ۱ تا ۱۴ سال بودند که این آمار نیز با مطالعات انجام شده قبلی که نشانگر شیوع بالای عفونت ادراری در سال اول زندگی می‌باشد، مطابقت دارد (۵).

بررسی علائم بالینی نشان داد که ۸۹/۶٪ کودکان زیر ۲ سال و ۸۱/۸٪ کودکان ۲ تا ۶ ساله تبار بودند. در مطالعه‌ای که روی ۵۲ کودک ۱ تا ۱۲ ساله مبتلا به عفونت ادراری در لندن انجام گرفته است، حدود ۶۶٪ کودکان هنگام مراجعه تبار بودند (۱۲). در مطالعه دیگری ۹۰٪ کودکانی که با عفونت ادراری مراجعه کرده بودند، تبار بودند (۲۱). اطلاعات بدست آمده در این مطالعه، در کودکان زیر ۲ سال به مطالعه دوم و در کودکان بالای ۲ سال به مطالعه اول نزدیکتر بود.

طبق مطالعات انجام شده علائم بالینی عفونت ادراری در کودکان زیر ۲ سال بیشتر به صورت تب، اختلال رشد، خوب شیر نخوردن و علائم گوارشی می‌باشد. در کودکان ۲ تا ۶ ساله علاوه بر این علائم به تدریج علائم کانونی عفونت ادراری مانند سوزش ادرار، تکرر ادرار و فوریت دفع ادرار نمایان می‌شود. در کودکان بالای ۶ سال نیز علائم منحصر به علائم کانونی خواهد بود (۲۲). نتایج بدست آمده در این مطالعه نزدیک به نتایج فوق است، بطوریکه با افزایش سن از شیوع علائمی مانند بی‌قراری، توقف رشد، اسهال و استفراغ کاسته می‌شود و به شیوع علائم کانونی مانند تکرر ادرار، فوریت دفع ادرار و درد پهلو اضافه می‌شود ولی نتایج مربوط به علائمی نظیر بی‌اشتهایی، سوزش ادرار، بوی بد ادرار و درد شکم با مطالعات انجام شده مطابقت کمتری دارد که این امر را در مورد بی‌اشتهایی و درد شکم می‌توان به غیر اختصاصی بودن این علائم نسبت داد.

در این مطالعه بیشترین ارگانیزم رشد یافته در محیط کشت ادرار E.Coli با فراوانی ۶۷/۳٪ بود. طبق مطالعات انجام شده E.Coli علت حدود ۸۰٪ موارد عفونت ادراری در کودکان می‌باشد. بقیه باکتری‌های گرم منفی (کلبسیلا، پروتئوس، انتروباکتر) و گرم مثبت (استافیلوکوک و انتروکوک) در رده‌های بعد قرار داشتند (۱۱).

در این مطالعه میانگین تأخیر بین شروع علائم تا آغاز درمان ۴/۶ روز بود. در مطالعه‌ای که روی ۵۲ کودک ۱ تا ۱۲ ساله مبتلا به عفونت ادراری انجام گرفت، در ۴۱ نفر از ایشان تأخیر تشخیص و در ۴۵ نفر تأخیر در شروع درمان وجود داشت

(۱۲) که این آمار به نتایج بدست آمده در این مطالعه نزدیک است.

طبق مطالعات انجام شده قبلی تشکیل اسکار کلیوی با وجود ریفلاکس مثانه به حالب، تأخیر شروع درمان، دفعات ابتلا به عفونت ادراری و اختلالات انسدادی رابطه تنگاتنگ دارد. در این مطالعه ۳۹٪ از بیمارانی که ریفلاکس داشتند و ۷۲٪ از بیمارانی که ریفلاکس نداشتند اسکن DMSA غیرطبیعی داشتند و این بیانگر نقش مهمتر درمان مناسب عفونت ادراری برای جلوگیری از اسکارهای کلیوی است.

با توجه به اینکه شدت آسیب کلیوی ارتباط معنی‌داری با تأخیر در تشخیص و شروع درمان عفونت ادراری کودکان دارد، اهمیت توجه به تشخیص به موقع و شروع هر چه سریعتر درمان در جلوگیری از آسیب‌های کلیوی مشخص می‌شود چرا که هدف اصلی در تشخیص و درمان عفونت ادراری، جلوگیری از اسکار کلیوی می‌باشد. اسکن DMSA روش توصیه شده جهت تشخیص اسکارهای کلیوی است (۱۲، ۱۱).

مقایسه انجام شده میان اسکن DMSA اول در کودکانی که با زمانهای متفاوت تأخیر شروع درمان مراجعه کرده‌اند، نشان می‌دهد که هر چه این تأخیر بیشتر باشد، میزان آسیب کلیوی در اسکن DMSA نیز بیشتر می‌باشد بطوری‌که در کودکانی که با میانگین ۲/۶ روز تأخیر مراجعه کرده‌اند تنها کاهش عملکرد کورتیکال در یک نقطه از کلیه وجود داشته است ولی در کودکانی که با میانگین ۶/۶ روز تأخیر مراجعه کرده‌اند آسیب شدید کلیوی (Cortical defect) وجود داشته است.

همچنین رابطه تأخیر در شروع درمان با میزان آسیب کلیوی در اسکن DMSA ۶ ماه بعد کودکان نیز بررسی شده است. در این بررسی کودکانی که به طور میانگین ۲/۸ روز تأخیر داشته‌اند (۵۱/۹٪ کودکان)، اسکن DMSA ۶ ماه بعدشان نرمال بوده و کودکانی که به طور میانگین ۶ روز تأخیر داشته‌اند (۳۳/۳٪) دارای اسکار کلیوی renal scarring در اسکن DMSA ۶ ماه بعد خود بوده‌اند.

این نتایج علاوه بر نشان دادن تأثیر تأخیر شروع درمان بر میزان آسیب کلیوی، با نتیجه مطالعات انجام شده که شیوع اسکارهای کلیوی در اسکن DMSA ۶ ماه بعد در کودکان

تبدار مبتلا به عفونت ادراری را از ۵ تا ۳۸ درصد عنوان کرده است، مطابقت دارد (۱۱).

البته ذکر این نکته لازم است که نباید تأثیر مسائل دیگر مانند وجود ریفلاکس مثانه به حالب و آنومالیهای سیستم ادراری را در نتایج اسکن DMSA ۶ ماه بعد بیماران نادیده گرفت. در این زمینه انجام مطالعات دقیق‌تر و وسیع‌تر کمک‌کننده خواهد بود.

بسیاری از مطالعات انجام شده بر روی نوزادان و کودکان کم‌سن و سال نشان داده است که کودک مبتلا به عفونت ادراری ممکن است تنها با تب مراجعه کند و باید به این نکته توجه داشت که حتی با مشاهده منشا دیگری برای تب کودک مانند عفونت دستگاه تنفس فوقانی، اوتیت مدیای حاد و گاستروانتریت حاد، نباید احتمال وجود عفونت ادراری همزمان در کودک را رد کرد. این امر اهمیت بالای انجام کشت ادرار نزد کودک تبدار را مشخص می‌کند (۸).

در مطالعه‌ای که جهت ارزیابی پیگیری کودکان تبدار و عفونت ادراری در کودکان زیر ۲ سال در میان پزشکان عمومی و به منظور معرفی برخی دلایل در مشکلات تشخیصی عفونت ادراری، صورت گرفته است، مشاهده شد که در میان ۸۲ پزشک عمومی شرکت‌کننده، ۶۱ نفر از راهکارهای کالج رویال برای پزشکان جهت عفونت ادراری کودکان مطلع نبوده و ۷۷ نفر راهکارهای کمک‌کننده‌ای نیاز داشتند. زمانی‌که کودک تبداری به ایشان مراجعه می‌کرد تنها ۱۱ نفر از پزشکان عمومی به صورت یک قاعده نمونه ادرار را جهت کشت ادرار می‌فرستادند. پس اغلب پزشکان عمومی جهت عفونت ادراری در کودکان تبدار بدلیل فقدان آگاهی یا مسائل مالی، مداخله مناسبی نمی‌کردند. در کشور ما بدلیل عدم انجام تحقیقات در این زمینه، آماری از چگونگی برخورد پزشکان عمومی با کودکان تبدار وجود ندارد. اگر راهکارها با دقت ارزیابی شده و پزشکان عمومی آموزش داده شود، شاهد کاهش شیوع اسکارهای کلیوی خواهیم بود (۲۲-۲۰). همچنین بدلیل اهمیت بالای جلوگیری از آسیب کلیوی ناشی از عفونت ادراری در کودکان، انجام مطالعات وسیع‌تر در این زمینه توصیه می‌شود.

REFERENCES

1. Jeffreys WM. Infection of urinary tract in children by coliform organisms. *Q J Med* 1911; 267-82.
2. Goldraich NP, Goldreich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995;9:221-26.
3. 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;11:108-20.
4. Winberg J, Anderson HJ, Bergstrom T. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974;252:1-20.
5. Bergstrom T, Lincoln K, Orskor F, et al. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. Reinfection vs. relapse in recurrent urinary tract infections. *J Pediatr* 1967;71:13-20.
6. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Meta analysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:10-16.
7. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of DMSA scintigraphy. *J Pediatr* 1996;129:815-20.
8. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993;123:17-23.
9. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, et al. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994;124:513-17.
10. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;87:549-53.
11. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79 (comment).
12. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994;308:1193-96.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on quality improvement: the diagnosis, treatment and evaluation of initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;844-51.
14. Benador D, Benador N, Slosman D. Are younger children at highest risk of renal sequel after pyelonephritis? *Lancet* 1997;349:17-9.
15. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy, the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nuclear Med* 1994;22:98-111.
16. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relation between infection, renal scarring and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981;19:654-58.
17. Kelalis A, Panayotis P, editors. *Clinical pediatric urology*. 3rd edition, W.B. Saunders, 1992;p: 314-16.
18. Rosenberg A. Evaluation of acute urinary tract infection in children by DMSA. *J Urol* 1992;5:1746-49.
19. Edelmann Chester M, editor. *Pediatric kidney disease*. 2nd edition, Little Brown Company, 1992; p:1967-70.
20. Stamey TA, Timothy M, Millar M. The struggle to diagnosis of urinary tract infection in children under two years old in primary care. *Fam Prac* 1997;5:134-39.
21. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*. 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2004;p:1007-49.
22. Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson essentials of pediatrics*. 4th edition, W.B. Saunders, 2002, Chap 16.