

Lapsen vesikoureteraalinen refluksi – uudelleenarvioinnin aika?

Vesikoureteraalista refluksia pidetään patologisena ilmiönä, joka havaitaan usein virtsatieulehduksen sairastaneilla lapsilla. Refluksin ja virtsatieulehduksen yhteisvaikutuksesta lapsen oletetaan altistuvan munuaistulehduksille ja munuaisvauriolle, joka myöhemmin saattaa johtaa munuaisen vajaatoimintaan. Tämän vuoksi virtsatieulehduksen sairastaneen lapsen kuvantamistutkimuksia, vesikoureteraalisen refluksin aktiivista seuranta ja hoitoa sekä virtsatieulehdusten estoa mikrobilääkityksellä on suositettu useissa kansallisissa hoito- ja tutkimusohjeissa. Vesikoureteraalinen refluksi ei tutkimusten valossa ole kuitenkaan poikkeuksellinen, diagnosointia ja hoitoa vaativa tila vaan yleinen, useimmiten itsestään paraneva ja varsin vaaraton ilmiö. Epävarmaa myös on, voidaanko refluksin hoidolla ehkäistä munuaisvaurioita. Selvän tutkimusnäytön puuttuessa aiemmin annetut ohjeet rutiinimaisista takaisinvirtaustutkimuksista eivät ole aiheellisia.

Vallitsevan käsityksen mukaan vesikoureteraalinen refluksi (VUR, virtsarakossa olevan virtsan takaisinvirtaus virtsanjohtimeen ja munuaiseen) on ihmisellä patologinen ilmiö. Se on varsin yleinen löydös virtsatieulehduksen (VTI) sairastaneilla lapsilla mutta harvinainen terveillä lapsilla (Smellie ym. 1975, Ransley ja Risdon 1978, Bailey 1979). Vesikoureteraalisen refluksin ajatellaan altistavan lapsen munuaistason virtsatieulehduksille kuljettamalla virtsarakkoon päässeitä mikrobeja virtsanjohtimiin ja munuaisiin. Näin ajatellaan syntyvän tulehduksen aiheuttamia munuaiskudoksen vaurioita, munuaisarpia ja lopulta toistuvien tulehdusten kautta munuaisten krooninen vajaatoiminta (Atala ja Keating 1998).

Monissa maissa onkin annettu kansallisia ohjeistuksia VTI:n ja VUR:n tutkimuksista ja hoidosta (Chantler ym. 1991, Lautala ym. 1992, Elder ym. 1997, American Academy of Pediatrics 1999, Jodal ja Lindberg 1999). Useimpien ohjeiden mukaan lapselle on ensimmäisen VTI:n

yhteydessä tehtävä kuvantamistutkimuksia virtsateiden rakennepoikkeavuuksien ja VUR:n havaitsemiseksi. On ajateltu, että löytämällä VUR mahdollisimman varhain ja hoitamalla se tai ehkäisemällä toistuvat VTI:t mikrobilääkityksellä voidaan estää munuaisvaurioiden synty. Dick ja Feldman (1996) eivät löytäneet systemoituun kirjallisuuskatsaukseensa yhtään kontrolloitua tai analyttistä tutkimusta, jossa olisi arvioitu rutiinimaisten rakennetutkimusten merkitystä.

Vesikoureteraalisen refluksin tutkiminen

Virtsan takaisinvirtausta virtsarakosta virtsanjohtimiin tutkitaan laskemalla rakkokatetriin varjoainetta pullosta, joka on metrin korkeudella tutkittavasta, kunnes hänelle tulee kova tarve virtsata tai tiputus pullosta lakkaa. Tutkimus suoritetaan tutkittavan ollessa makuulla. Virtsaamisen aikana otetaan kuvia takaisinvirtauksen toteamiseksi. Takaisinvirtauksen aste luokitellaan sen mukaan, kuinka korkealle varjoaine

nousee ylävirtateissa ja kuinka paljon virtsanjohtimet ja munuaisaltaat laajenevat täytön ja virtsaamisen yhteydessä (Heikel ja Parkkulainen 1966). Ionisoivan säteilyn määrä on röntgentutkimuksessa melko suuri, ja siksi vaihtoehtoisena tutkimuksena käytetään gammakuvausta isotooppimerkkiaineella. Isotooppitutkimus ei tuota yhtä hyvää anatomista kuvaa virtsateistä, eikä mahdollisia virtsaputken poikkeavuuksia voida sen avulla diagnosoida. Isotooppitutkimuksessa ei myöskään saada röntgentutkimusta vastaavaa VUR:n luokittelua. Epäsuora isotooppi-miktiokystografia ei edellytä katetrointia, mutta refluksin luokittelu on epävarmaa ja tutkimus edellyttää lapselta tahdonalaista rakon hallintaa (Stefanidis ja Siomou 2007).

VUR voidaan todeta myös kaikututkimuksella, jossa virtsarakko täytetään ultraäänivarjoaineella. Tällöin säderasitus vältetään kokonaan. Tutkimus on kuitenkin aikaa vievä ja vaatii tutkijalta kokemusta. Myöskään kaikututkimuksessa ei saada vastaavaa luokittelua kuin radiologisessa tutkimuksessa. Mikään röntgenmiktio-kystografialle vaihtoehtoinen tutkimus ei poista virtsarakon katetroinnin tarvetta.

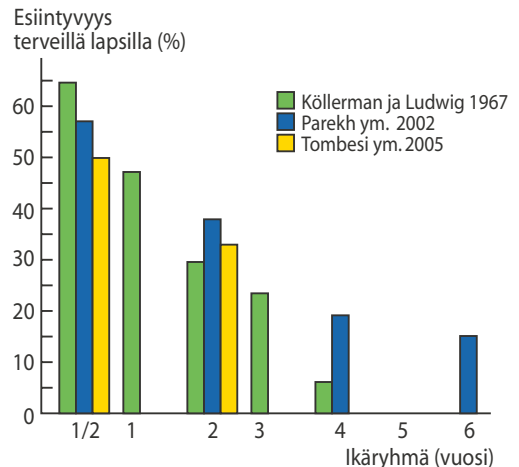
Vesikoureteraalisen refluksin esiintyvyys

Eläintutkimuksissa on havaittu VUR:n olevan varsin yleinen ilmiö, ja sen esiintyvyys on kehittyneillä nisäkkäillä kääntäen verrannollinen ikään (Lenaghan ja Cussen 1968). VUR:ää esiintyy lähes kaikilla rotilla, noin puolella kaneista, noin 10 %:lla koirista ja muutamalla prosentilla täysikasvaisista simpansseista (Roberts 1992). Apinoilla VUR on hyvin yleinen nuorella iällä mutta aikuisuudessa harvinainen, mikä vastaa ihmisillä havaittua VUR:n spontaania häviämistä iän myötä (Roberts 1992).

VUR:n esiintyvyyttä ihmisillä on tutkittu, mutta yleisimmin mainitut noin 1–2 %:n esiintyvyyshluvut muutoin terveillä lapsilla perustuvat pelkkiin arvioihin (Bailey 1979). Tutkimusmenetelmien invasiivisuuden vuoksi VUR:n todellista esiintyvyyttä eri-ikäisillä lapsilla ei ole mahdollista selvittää. Saksalaisessa 1960-luvulla tehdysä tutkimuksessa VUR:n havaittiin olevan lapsilla huomattavasti oletettua yleisempi, ja mitä

nuoremmista lapsista oli kyse, sitä suurempi oli VUR:n esiintyvyys (Köllerman ja Ludwig 1967). Tutkijat tekivät 102:lle eri syistä lastenosastolle hoitoon tulleelle lapselle (ikä kahdesta päivästä viiteen vuoteen) rakon varjoainekuvauksen ja selvittivät VUR:n esiintyvyyttä. Yhdelläkään lapsella hoidon syy ei ollut virtsateiden sairaus vaan esimerkiksi tapaturma, tyräleikkaus tai lonkan sijoiltaanmeno. Imeväisiässä VUR oli tavallinen löydös, ja sen esiintyvyys väheni tasaisesti iän myötä (kuva).

Vaikka VUR:n vaikeusasteen luokittelu poikkesi nykyään käytetystä, tutkimusmenetelmä vastasi hyvin nykyistä VUR:n tutkimusta (rakko täytettiin niin täyteen, että lapsi tunsi kipua alavatsassa). Täyttömäärät olivat selvästi pienempiä kuin yleensä tarvitaan täytettäessä rakko 100 cmH₂O:n paineella. Näillä virtsateiltään terveillä lapsilla esiintyi myös vaikeaa refluksia. Sekä vaikeusaste että esiintyvyys pienenevät iän myötä. Muissa terveillä lapsilla tehdyissä varhaisissa tutkimuksissa VUR:n esiintyvyys on todettu vähäisemmäksi, mutta tutkittavien valinta ja tutkimusmenetelmät ovat vaihdelleet suuresti (Campbell 1930, Gibson 1949, Iannaccone ja Panzironi 1955, Jones ja Headstream 1958).



KUVA. Vesikoureteraalisen refluksin esiintyvyys eri-ikäisillä lapsilla. Köllermanin ja Ludwigin (1967) aineistoon kuului 17 lasta kuudesta ikäryhmästä. Yhdelläkään lapsella ei ollut munuaisiin tai virtsateihin liittyvää tautia. Hoitoon tuleminen syyt vaihtelivat hemangioomasta päänsärkyyn. Parekhin ym. (2002) ja Tombesin ym. (2005) tutkimuksissa selvitettiin vesikoureteraalisen refluksin periytyvyyttä.

Melko tuoreessa kirjallisuusanalyysissä VUR:n esiintyvyydeksi terveillä lapsilla saatiin 17 % ja virtsatieinfektion sairastaneilla 31 % (Sargent 2000).

Virtsatieinfektion sairastaneiden lasten joukossa VUR:n esiintyvyys on yleisintä nuorilla lapsilla ja VUR on vastaavasti heillä vaikeampi. Nämä löydökset korjaantuvat iän myötä (Atala ja Keating 1998). Kaikissa seurantatutkimuksissa, joissa virtsatieinfektion sairastaneita VUR-potilaita on hoidettu pelkällä infektioidenestolääkityksellä, VUR:n esiintyvyys ja aste ovat vähentyneet seurannan aikana (Venhola ym. 2006). Tämä ei olisi mahdollista ilman VUR:n spontaania paranemista iän myötä.

Sikiöiden kaikukuvausseulonnoissa löytyy paljon virtsateiden poikkeavuuksia, lähinnä munuaisaltaiden laajentumia. Näille oireettomille lapsille syntymän jälkeen tehdyissä miktiokystografiatutkimuksissa on havaittu VUR:ää noin 20–40 %:lla (Zerin ym. 1993, Farhat ym. 2000). Pienin esiintyvyys, noin 10 %, todettiin Leen ym. (2006) meta-analyysissä. Se ei suurentunut hydronefroosin vaikeusasteen myötä. Useimmissa tapauksissa VUR häviää itsestään (Burge ym. 1992, Smellie ym. 1998, Herndon ym. 1999, Farhat ym. 2000). Sikiöseulonnoissa havaittujen munuaisaltaiden lievien laajentumien ei ole myöskään todettu liittyvän lisääntyneeseen riskiin saada munuaisarpia tai VTI:tä (Plant ym. 2005).

VUR:n on väitetty esiintyvän ihmisillä myös suvuittain. VUR:ää potevien lasten sisaruksilla refluksin esiintyvyys on noin 30–35 %, ja VUR:ää lapsena sairastaneiden äitien lapsilla esiintyvyys näyttäisi olevan jopa noin 65 % (Noe ym. 1992, Dick ja Feldman 1996). Muisa sukulaistutkimuksissa VUR:n esiintyvyys on vaihdellut välillä 40–50 % (Parekh ym. 2002, Ataei ym. 2004, Tombesi ym. 2005). Näiden tutkimusten heikkoutena on kuitenkin verrokien puute. Koska systemaattinen tutkimustieto VUR:n todellisesta esiintyvyydestä eri-ikäisillä lapsilla puuttuu, periytyvyyden merkitys VUR:n taustasyynä on saatettu arvioida liian suureksi. Myös näissä periytyvyydetutkimuksissa on havaittu VUR:n esiintyvyyden pienenevän iän myötä ja VUR:n spontaania häviämistä tapahtuvan 60–84 %:lla muutaman vuoden seuran-

ta-aikana (Parekh ym. 2002, Ataei ym. 2004, Tombesi ym. 2005).

Vesikoureteraalinen refluksi ja virtsatieinfektiot

Vesikoureteraalisen refluksin ajatellaan altistavan lasta VTI:lle merkittävän jäännösvirtsamäärän jäädessä virtsateihin ja aiheuttaessa munuaistason tulehduksia kuljettamalla mikrobeja rakosta ylävirtsatiehin. Takaisinvirtauksen ei ole kuitenkaan todettu varmasti lisäävän lapsen herkkyyttä VTI:lle (Elo ym. 1981, Wheeler ym. 2004). Ainoastaan asteiden III–V VUR:n on todettu lisäävän VTI:n uusiutumisen riskiä alle yksivuotiailla ensimmäisen virtsatietulehduksen jälkeen (Nuutinen ja Uhari 2001). Vesikoureteraalinen refluksi näyttäisi altistavan heikosti virulenttien bakteerien aiheuttamille virtsatieinfektioille (Honkinen ym. 1999, Cleper ym. 2004, Friedman ym. 2006). Näyttö VUR:stä ylempien virtsateiden tulehdusten riskitekijänä on ristiriitaista (Garin ym. 1998). Garinin ym. (2006) kontrolloidussa tutkimuksessa pyelonefriitin sairastaneilla lapsilla havaittiin, ettei VUR lisää riskiä saada uusia virtsatietulehduksia tai munuaisarpia. Samassa tutkimuksessa todettiin myös, ettei antibioottiprofylaksi suojannut VUR:ää sairastavia eikä terveitä lapsia uusiutuneilta virtsatieinfektioilta tai uusilta munuaisarvilta. Virtsatietulehdusten uusiutumisen ehkäisemisestä mikrobilääkityksellä ei ole hyvää tutkimusnäyttöä (Huttunen ja Huttunen 1989, Williams ym. 2001)

Apinoilla tehdyissä kokeellisissa tutkimuksissa on osoitettu virtsatietulehduksen aiheuttavan virtsanjohtimen atoniaa ja sitä kautta refluksia. Toistuvat tai krooniset tulehdukset hidastavat apinoilla VUR:n spontaania häviämistä (Roberts 1992). Ihmisten osalta ei ole pystytty osoittamaan, että VTI aiheuttaisi vesikoureteraalista refluksia (Garin ym. 1998). VUR:n paraneminen itsestään tai kirurginen hoito ei muuta lasten riskiä saada uusia virtsatietulehduksia, vaikka munuaistason infektioiden osuus vähenee leikatuilla lapsilla jonkin verran (Tamminen-Möbius ym. 1992). Virtsatietulehdus yksinään ilman takaisinvirtausta voi vaurioittaa munuaista ja

TAULUKKO. Onko vesikoureteraalisen refluksen (VUR) diagnosointi ja hoito tarpeen?

Näin väitetään	Kuitenkin
VUR on sairaus	VUR on yleinen ilmiö terveilläkin lapsilla
VUR lisää lapsen riskiä saada virtsatieulehduksia	Vain astetta 2 vaikeamman VUR:n on todettu lisäävän alle yksivuotiaiden virtsatieulehduksia VUR:n hoito ei vähennä toistuvien tulehdusten määrää
VUR altistaa lapsen pyelonefriiteille	VUR ei juuri lisää pyelonefriittien määrää, ja bakteerien ja potilaan muut ominaisuudet määräävät infektion tason
VUR ja virtsatieinfektiot (VTI) aiheuttavat munuaisarpia	VTI voi aiheuttaa munuaisarpia, VUR ei vaikuta arpien määrään VUR:n hoito ei estä uusien arpien ilmaantumista Yksittäisten munuaisarpien merkitys on vähäinen
VUR ja toistuvat VTI:t johtavat munuaisten vajaatoimintaan	VUR:n kirurginen hoito ei ole vähentänyt munuaisensiirtoihin joutuvien lasten määrää
VUR:n hoito ehkäisee tulehduksia, munuaisvaurioita ja munuaisten vajaatoimintaa	VUR:n hoito ei paranna potilaiden ennustetta verrattuna pelkkään infektiota estävään hoitoon

toistuessaan johtaa munuaisten vajaatoimintaan (Rushton ym. 1992, Garin ym. 1998, Gordon ym. 2003, Jahnukainen ym. 2005).

Vesikoureteraalinen refluksi, munuaisarvet ja munuaisten vajaatoiminta

Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin useilla VUR-potilailla munuaisten kuorikerroksen poikkeavuuksia (Hodson ja Edwards 1960), ja tämä johti tutkimuksiin VUR:n mahdollisesta vaikutuksesta näiden muutosten syntyyn (Hodson ym. 1976). Vesikoureteraalisen refluksen merkitystä munuaisarpien synnyssä tukivat lukuisat myöhemmät havainnoivat tutkimukset virtsatieinfektiopotilailla ja potilailla, joilla todettiin virtausesteitä (Smellie ym. 1981, Greenfield ym. 1997). Hodson ym. (1975) havaitsivat porsailla kokeellisesti aiheutetun refluksen aiheuttavan munuasiin ihmiselläkin tavattuja makroskooppisia ja mikroskooppisia muutoksia. Sittemmin munuaismuutoksien todettiin aiheuttavan obstruktiosta tai infektiosta VUR:n yhteydessä, ei VUR:stä yksistään (Ransley ja Risdon 1978). Ihmisellä VUR:n ei ole todettu aiheuttavan munuaisarpia ilman ylävirtsatietulehdusta (Jakobson ym. 1999).

Yksittäisten munuaisarpien merkitystä munuaisten toiminnan kannalta ei tunneta. Siköseulonnoissa munuaisten poikkeavuuksien

vuoksi jatkotutkimuksiin ohjautuneilla lapsilla on havaittu runsaasti munuaisarviksi tulkittavia muutoksia ennen kuin he ovat ehtineet sairastaa ensimmäistään virtsatieulehdusta (Farhat ym. 2000, Ataei ym. 2004, Tombesi ym. 2005). Nämä muutokset kuvastanevat virtsateiden kehityshäiriötä, jossa osalla potilaista todetaan myös VUR. Ensimmäisen VTI:n yhteydessä tehdyissä kuvauksissa munuaisarpia on todettu munuaisissa, joihin ei ole suuntautunut VUR:ää, ja toisaalta vain osassa VUR-munuaisista esiintyy arpimuutoksia (Moorthy ym. 2005). Polito ym. (2001) totesivat 37 %:lla toispuolista VUR:ää sairastavista lapsista arpimuutoksia VUR-munuaisissa, terveellä puolella vain 4 %:lla.

VUR:n leikkaushoito ei estä uusien munuaisarpien muodostumista (Olbing ym. 2003, Wheeler ym. 2004, Venhola ym. 2006). Huolimatta jo vuosikymmeniä jatkuneesta aktiivisesta VUR:n leikkaushoidosta ei ole voitu osoittaa, että näin olisi kyetty vähentämään munuaisensiirtoon joutuvien potilaiden määrää (Craig ym. 2000). Munuaisensiirtopotilailla on tavanomaista, että siirtomunuaiseen suuntautuu takaisinvirtausta, mutta VUR ei näyttäisi vaikuttavan siirtomunuaisten toimintaan eikä virtsatieinfektioiden määrään (Ranchin ym. 2000).

Helsingin lastenkliniikassa vuosina 1955–65 VUR:n vuoksi hoidossa olleille potilaille on tehty jälkiseurantatutkimus, jossa selvitettiin pitkä-

aikaisennustetta, arpien merkitystä ennusteen kannalta ja arpien yhteyttä laajentavaan ja laajentamattomaan VUR:ään (Lahdes-Vasama ym. 2006). Kaksitoista potilasta 267:stä oli kuollut munuaisiin liittyvään tautiin ja kahdeksalla oli terminaalinen uremia. Valitettavasti VUR:n asetta ei tässä tutkimuksessa voitu analysoida ilmiön tutkimukseen liittyvien puutteiden takia.

Edellä mainittuna aikana HYKS oli ainoa paikka Suomessa, jossa lasten VUR:ää hoidettiin. Siten potilasaineisto on hyvin valikoitunut. Jälkiseurannassa vertailu on tehty yleisiin viitearvoihin; tutkimuksesta puuttuu samanaikainen vertailuaineisto. Tämä jälkiseurantatutkimus antaa aineiston valikoitumisen vuoksi aivan liian pessimistisen kuvan VUR:n vaikutuksesta potilaiden ennusteeseen. Valikoituminen on johtanut myös siihen, että potilaita hoitaneiden lääkärin käsitys VUR:n merkityksestä on vääristynyt. Täten on hyvin ymmärrettävää, miksi Suomessakin VUR:n tutkimista ja hoitoa on pidetty tärkeänä.

Vesikoureteraalinen reflukti aikuisiällä

VUR:n esiintyvyyttä aikuisväestössä ei tunneta. Aikuisilla VUR ei aiheuta arpia terveisiin munuaisiin. Uudet arvet ilmaantuvat aikuisille jo aiemmin arpeutuneisiin munuaisiin ja liittyvät virtsatieinfektioihin (Köhler ym. 2001a). Vesikoureteraalista refluktia löytyy kuitenkin usein toistuvia virtsatieinfektioita, kohonnutta verenpainetta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta aikuisilta (Kontturi ja Koskela 1976, Köhler ym. 1997, Barai ym. 2004). Aikuisuuteen asti seuratuilla, VUR:n vuoksi lapsena leikatuilla potilailla on todettu VUR:n korjauksesta huolimatta paljon ongelmia: toistuvia virtsatieinfektioita noin 40 %:lla, uusia munuaisarpia 20 %:lla, verenpainetautiä 8 %:lla, raskauden ajan VTI:tä noin 30 %:lla, pre-eklampsiaa 7 %:lla ja raskausaikana obstruktioita virtsateissa 2 %:lla (Mor ym. 2003). Nämä luvut ovat moninkertaisia terveeseen aikuisväestöön verrattuna.

Samoin kuin lapsilla VUR:n konservatiivinen ja leikkaushoito on todettu aikuispotilailta samanarvoiseksi VTI:n kokonaisuuden ja munuaisten toiminnan suhteen 16 vuoden seurannan aikana (Köhler ym. 2001b). Terveissä munuaisissa ei tapahtunut tässä aineistossa muutoksia toistuvista infektioista ja VUR:stä huolimatta ja uusia munuaisvaurioita ilmaantui vain jo aluksi poikkeaviksi todettuihin munuaisiin. Vaikka VUR havaitaan aikuispotilailla usein toistuvien virtsatieinfektioiden, kohonneen verenpaineen tai munuaisvaurioiden yhteydessä, VUR:n ei ole todettu aiheuttavan niitä. Oletettavaa on, että näitä löydöksiä yhdistää taustalla oleva virtsateiden synnynnäinen poikkeavuus ja sitä kautta syntyvä alttius tulehduksille sekä ajan myötä kehittyville vaurioille.

Lopuksi

Vesikoureteraalinen reflukti on siis tavallinen ilmiö. Se ei lisää riskiä saada toistuvia virtsatieinfektioita eikä yksistään lisää riskiä saada uusia munuaisarpia. Takaisinvirtauksen kirurginen hoito ei estä uusiutuvia virtsatieinfektioita eikä munuaisarpien muodostumista. Joillakin potilailla VUR on osa yleistä ylempien virtsateiden vakavaa kehityshäiriötä, jossa munuaisten toiminta heikkenee kasvun myötä ja johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Tämänkaltaiseen

YDINASIA T

- **Vesikoureteraalinen reflukti on yleinen myös terveillä lapsilla.**
- **Se häviää useimmiten iän myötä.**
- **Se ei ole yhteydessä pyelonefriitin aiheuttamiin munuaisvaurioihin.**
- **Infektiot vaurioittavat munuaista, ja osa munuaisvaurioista on synnynnäisiä.**
- **Rutiinimaisiin takaisinvirtaustutkimuksiin ei ole aihtetta.**

tilanteeseen ei toistaiseksi juuri kyetä vaikuttamaan hoidolla. Osalla potilaista on lievä VUR, joka johtunee virtsanjohtimen ja virtsarakan liitoskohdan kehittymättömyydestä (Mackie ja Stephens 1975). Näillä potilailla VUR paranee ilman hoitoa, eikä munuaisten toiminta ole heillä uhanalainen. Lapsilla VTI:n tarkka diagnostiikka ja nopea hoito ovat VUR:n hoitoa tai

seurantaan tärkeämpiä pyrittäessä estämään uusien munuaisarpien synty ja munuaisten vaurioituminen (Uhari ym. 2006). Koska VUR:n hoidolla tai seurannalla ei ole merkitystä, ohjeita tulisi muuttaa siten, että virtsatieinfektioiden diagnostiikan ja hoidon tärkeyttä korostetaan ja rutiinimaisista takaisinvirtaustutkimuksista luovutaan.

Kirjallisuutta

- American Academy of Pediatrics. Practise parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843–52.
- Ataei N, Madani A, Esfahani ST, ym. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1127–31.
- Atala A, Keating MA. Vesicoureteral reflux and megaureter. Kirjassa: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, toim. *Campbell's Urology*. New York: W.B.Saunders Co, 1998, s. 1859–916.
- Bailey R. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. Kirjassa: Hodson J, Kinkaid-Smith P, toim. *Reflux nephropathy*. New York: Masson Publishing, 1979, s. 59–61.
- Barai S, Bandopadhyaya GP, Bhowmik D, ym. Prevalence of vesicoureteral reflux in patients with incidentally diagnosed adult hypertension. *Urology* 2004;63:1045–8.
- Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992;148:1743–5.
- Campbell MF. Cystography in infancy and childhood. *Am J Dis Child* 1930;39:386–402.
- Chantler C, Berman LH, Collen-Jones F, ym. Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. Report of a working group of the research unit, Royal College of Physicians. *J Royal Coll Phys Lon* 1991;25:36–42.
- Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr* 2004;43:619–25.
- Craig JC, Irwig LI, Knight JF, Roy JP. Does treatment of vesicoureteral reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy. *Pediatrics* 2000;105:1236–41.
- Dick PT, Feldman W. Diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *J Pediatr* 1996;128:15–22.
- Elder JS, Peters GA, Arant BS, ym. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846–51.
- Elo J, Tallgren LG, Sarna S, ym. The role of vesicoureteral reflux in pediatric urinary tract infection. *Scan J Urol Nephrol* 1981;15:243–8.
- Farhat W, McLorie G, Geary D, ym. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000;164:1057–60.
- Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E.coli urinary tract infections. *Arch Dis Child* 2006;91:845–6.
- Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998;12:249–56.
- Garin EH, Olavarria F, Nieto VC, ym. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626–32.
- Gibson HM. Ureteral reflux in the normal child. *J Urol* 1949;62:40–3.
- Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, ym. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalised with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739–44.
- Greenfield SP, Manyan NG, Wan J. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol* 1997;158:574–7.
- Heikel PE, Parkkulainen KV. Vesico-ureteric reflux in children. A classification and results of conservative treatment. *Ann Radiol* 1966;9:37–40.
- Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, ym. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999;162:1203–8.
- Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Clin Radiol* 1960;11:219–31.
- Hodson CJ, Maling TMJ, MacManamon P, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975;4 Suppl 13:1–26.
- Honkinen O, Lehtonen O-P, Ruuskanen O, ym. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ* 1999;318:770–1.
- Huttunen K, Huttunen N-P. Virtsatieinfektioiden estolääkitys – aiheet ja toteutus lapsilla ja aikuisilla. *Duodecim* 1989;105:788–91.
- Iannaccone G, Panzironi PE. Ureteral reflux in normal infants. *Acta Radiol* 1955;44:451–6.
- Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1043–53.
- Jakobsson B, Jacobson SH, Hjälmås K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. *Acta Pediatr Suppl* 1999;88:31–9.
- Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesicoureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. *Acta Pediatr Suppl* 1999;88:87–9.
- Jones BW, Headstream JW. Vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1958;80:114–5.
- Kontturi MJ, Koskela EA. Aikuisten primaarinen vesikoureteraalinen refluksi. *Duodecim* 1976;92:889–98.
- Köhler J, Tencer J, Thysell H, Forsberg L. Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2580–7.
- Köhler J, Thysell H, Tencer J, ym. Long-term follow-up of reflux nephropathy in adults with vesicoureteral reflux – radiological and pathoanatomical analysis. *Acta Radiologica* 2001(a);42:355–64.
- Köhler J, Thysell H, Tencer J, ym. Conservative treatment and anti-reflux surgery in adults with vesico-ureteral reflux: effect on urinary tract infections, renal function and loin pain in a long-term follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2001(b);16:52–60.
- Köllerman MW, Ludwig H. Über den Vesico-Ureteralen Reflux beim normalen Kind im Säuglings- und Kleinkindalter. *Z Kinderheilkd* 1967;100:185–91.
- Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Rönholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2491–7.
- Lautala P, Uhari M, Huttunen N-P, ym. Lasten virtsatieulehdusten diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 1992;108:1344–50.
- Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006;118:586–93.
- Lenaghan D, Cussen LJ. Vesicoureteral reflux in pups. *Invest Urol* 1968; 5:449–61.
- Mackie GC, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975;114:274–80.
- Moorthy I, Easty K, McHugh K, ym. 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;90:733–36.
- Mor Y, Leibovitch I, Zalts R, ym. Analysis of the long-term outcome of surgically corrected vesico-ureteric reflux. *Br J Urol Intern* 2003; 92:97–100.
- Noe NH, Wyatt RJ, Peeden JN, Rivas ML. The transmission on vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992;148:1869–71.
- Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001;16:69–72.
- Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1128–31.

- Parekh DJ, Pope JC, Adams MC, ym. Outcome of sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002;167:283–4.
- Polito C, Rambaldi PF, Mansi L, ym. Unilateral vesicoureteric reflux: low prevalence of contralateral renal damage. *J Pediatr* 2001;138:875–9.
- Plant ND, Hornung RJ, Coulthard MG, ym. Does antenatal pelvic dilatation predict renal scarring? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:339–40.
- Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M, ym. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1852–8.
- Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 1978;51 (Suppl 14):1–34.
- Roberts JA. Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review. *J Urol* 1992;148:1721–5.
- Rushton G, Majd M, Jantusch B, ym. Renal scarring following reflux and non-reflux pyelonephritis in children: evaluation with 99 m technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol* 1992;147:1327–32.
- Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587–93.
- Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesicoureteral reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975;8:565–72.
- Smellie JM, Normand ICS, Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesico-ureteric reflux. *Kidney Int* 1981;20:717–22.
- Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998;12:727–36.
- Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007;epub 10.1007/s00467-006-0396-8
- Tamminen-Möbius T, Brunier E, Ebel KD, ym. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1662–6.
- 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.
- Uhari M, Saxén H, Mertsola J. Tyynyllä tarkkuutta lapsen virtsatieinfektion diagnostiikkaan. *Duodecim* 2006;122:579–84.
- Venhola M, Huttunen NP, Uhari M. Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:98–102.
- Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:879–83.
- Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, ym. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD001532.
- Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001;138:868–74.
- Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993;187:157–60.

MIKA VENHOLA LL, erikoislääkäri
 mika.venhola@ppshp.fi
 OYS:n lasten ja nuorten klinikka
 PL 23, 90290 Oulu

PETER LANNING, dosentti, erikoislääkäri
MATTI UHARI, professori
 Oulun yliopisto, lastentautien klinikka
 PL 5000, 90014 Oulun yliopisto