



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Haurren errefluxu besikoureteral primarioaren tratamendu kirurgiko mota desberdinen eraginkortasuna. Errefluxuagatiko nefropatia.

Egilea

Ane Lopez Gonzalez

Zuzendaria

Leire Gondra Sangroniz

AURKIBIDEA

| | |
|---|----|
| 1. SARRERA | 1 |
| 2. JUSTIFIKAZIOA | 5 |
| 3. HELBURUAK | 5 |
| 4. MATERIAL ETA METODOAK | 6 |
| 4.1. DATU BILKETA ETA DEFINIZIOAK | 6 |
| 4.1.1. Datu demografikoak | 6 |
| 4.1.2. Aurrekari pertsonalak | 7 |
| 4.1.3. Gernu-infekzioak | 7 |
| 4.1.4. EBU diagnostikoa..... | 7 |
| 4.1.5. Tratamendua..... | 7 |
| 4.1.6. EBUaren ondorioak | 8 |
| 4.2 ANALISI ESTATISTIKOA | 9 |
| 5. EMAITZAK..... | 9 |
| 5.1 ANALISI ESTATISTIKOA | 16 |
| 6. EZTABAIDA..... | 19 |
| 7. ONDORIOAK | 23 |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 24 |

1. SARRERA

Giltzurruneko eta gernu-bideko sortzetiko anomaliak edo *CAKUTak* (*Congenital anomalies of the kidney and urinary tract* ingeleseko akronimotik dator), enbrioi garaian gernu-sisteman emandako ezohiko prozesu baten ondorioz agertutako anomalia talde heterogeneo bat dira. *CAKUTak* haurtzaroko giltzurrun gaixotasun terminalaren kausarik ohikoena dira, giltzurrun transplante pediatrikoen %40-50a osatzen dutelarik ¹.

Jaio aurreko ekografia oso tresna erabilgarria da malformazio fetalen diagnostikoa egiteko, baita giltzurrun funtzioaren pronostikoa baloratzeko ere. Haurdunaldiko 2. Hiruhilekoan egiten den ekografia izaten da informaziorik handiena ematen duena, normalean 20-22. astean egiten dena. Egituren morfologia aintzat hartzeaz gain, likido amniotikoaren kopurua ebaluatu daiteke, giltzurrun funtzioaren adierazgarri garrantzitsua dena. Hala ere, beste malformazio batzuk 30-32. astetik aurrera ikusiko dira ¹. Jaio aurreko denboraldian identifikatzen diren anomalien %20-30a *CAKUTak* dira ². Paziente batzuetan berriz, malformazioen diagnostikoa jaio ostean egingo da.

Gernu-sistemako sortzetiko anomalia hauek, *CAKUTak*, 3 taldetan sailkatzen dira: gernu-sistema biltzailearen garapenean emandako anomaliak, giltzurrunen migrazioan emandako anomaliak edo giltzurrunaren parenkimaren garapenean gertatu direnak. Hala ere, askotan paziente batek malformazio bat baino gehiago izaten ditu, mota berekoak edo desberdinetakoak izan ahal direnak. Gernu-sistema biltzaileko anomaliak ureter, maskuri edo uretra mailan dituzte malformazioak. Ureter mailako sortzekotiko malformazioen artean dago errefluxu besikoureterala. Errefluxu hau, giltzurrun-sistemako sortzetiko malformaziorik ohikoena da ¹.

Errefluxu besikoureterala (EBU) gernuaren atzeranzko bide ez fisiologikoa da; maskuritik ureterrera edota giltzurrunera, eta mekanismo balbularrean ematen den akats batengatik agertzen da. Mekanismo hau maskuri barneko ureter submukosoaren luzeraren araberakoa da. EBUa primarioa edo sekundarioa izan daiteke. EBU primarioetan ez dago errefluxuaren eragile patogeniko argirik, akats anatomiko edota funtzional bat dago, ureterraren eta maskuriaren arteko loturan hain

zuzen. EBU sekundarioan berriz, ageriko eragile patologiko bat dago; esate baterako, uretrako atzeko balbulak edo maskuri neurogenoa ³.

EBUaren prebalentzia % 0,4 - 1,8koa da ⁴. Hainbat ikerketa epidemiologikoetan errefluxua daukaten pazienteen anai-arreben %27ak eta seme-alaben % 35.7ak EBUa izango du⁵. Biki monozigotoen artean prebalentzia %100 da eta dizigotoen artean %50 ⁵.

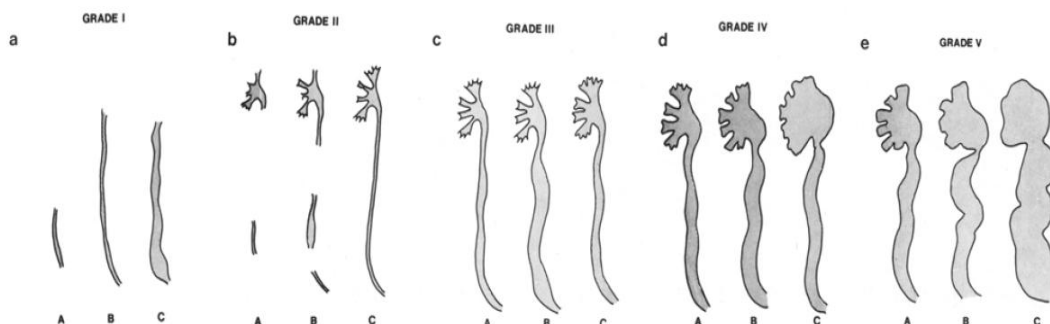
EBUa berez asintomatikoa den arren, klinikoki garrantzia du, bakteriak maskuritik giltzurrunera garraiatu ahal direlako eta sukardun gernu-infekzioa eragin ⁶. EBUa daukateen umeez sortzetiko errefluxuagatik nefropatia izan dezakete giltzurrun displasia eta giltzurrun gutxiegitasuna izanik. Gainera, gernu-infekzio errepikariek hauen egoera okerragotu dezakete. Beraz, EBUaren diagnostiko goiztiarra egitea garrantzitsua izango da ^{5,6}.

EBUaren diagnostikoa egiteko zistografia proba erradiologikoa erabiltzen da. Kontraste baten bidez maskuria betetzen da eta umeak pixa egiten duenean, errefluxurik dagoen edo ez eta honen gradua ikus daiteke⁷. Proba honek desabantaila batzuk ditu: gonadek erradiazio altua jasotzen dute, proba egiteko maskuri-zunda behar da eta honen erabilerak gernu-infekzioa eragin dezake. Baina abantailak ere baditu: gernu-bideen anatomia ikusi ahal da, mutilen kasuan uretra ikusi eta uretrako atzeko balbulen presentziarik dagoen baloratu daiteke, eta EBUaren sailkapena egin daiteke⁵. Gaur egun ekozistografia ere erabili daiteke, prozedura berdina bada ere gernu-bidea ekografia bidez aztertzen da erradiaziorik gabe. Honetarako, erradiologoaren esperientzia oso garrantzitsua da ⁸.

Zistografia bidez egiten den EBUaren sailkapena honakoa da ⁷:

1. Gradua: Errefluxua ureterrera heltzen da hau dilatatu gabe.
2. Gradua: Errefluxua ureter, giltzurrun pelbis eta kalizetara heltzen da, dilatatu gabe.
3. Gradua: Errefluxuak ureter, pelbis eta kalizeen dilatazio arina eragiten du, kortikalaren alteraziorik gabe.
4. Gradua: Neurrizko dilatazio ureteropielokaliziala, bihurtze batzuekin baina papilarren forma mantenduz.

5. Gradua: Dilatazio ureterokalizial handia bihurgune handiekin, morfologia kalizial eta papilarren galera. Kortikalaren alterazioa.



1. Irudia: EBUaren gradu desberdinen diagramak. Hiru diagrama agertzen dira gradu bakoitzeko. (a) I. Gradua, (b) II. Gradua, (c) III. Gradua, (d) IV. Gradua eta (e) V. Gradua izanik.

EBUarengatik izandako PNAek eragindako giltzurrun kaltea baloratzeko ekografia proba ez-inbasiboa dago, irradiaziorik eragiten ez duena; giltzurrunen tamaina eta formari buruzko informazioa, bikoizketen presentzia, giltzurrunetan edo inguruko egituretan abzesuen presentzia, ureterren dilatazioa eta beste malformazio anatomiko garrantzitsuak dauden jakiteko balio du^{9,10,11}. Hala ere proba hau ez da baliagarria errefluxuagatiko nefropatia eta giltzurrun orbainen presentzia diagnostikatzeko¹¹. Errefluxuagatiko nefropatia aztertzeko, gammagrafia proba-funtzionala da erabilgarriena^{5,12}. Horretarako, Tecnezio99-arekin markatutako azido dimerkaptosuzinikoa erradioisotopoa erabiltzen da¹². Giltzurruneko orbainak edo organoaren atrofia hartzen dira kontuan. Orbaina dagoen lekuan erradioisotopoaren kaptazioa murriztua egongo da¹³. Teknika honen muga garrantzitsu bat da ezin direla desberdindu espontaneoki desagertuko diren lesio akuatuak, giltzurruneko behin-betiko kaltea eragingo duten lesioetatik¹⁴.

Gernu-infekzioek giltzurrun parenkiman luzetara sor dezaketen kalteen prebentzioan oinarritu dira tratamenduak^{5,6}. Horretarako bi bide jarraitu daitezke⁵:

Tratamendu kontserbatzailea jartzea neurri higieniko orokorren eta antibioterapia profilaktikoaren bitartez.

Teknika kirurgikoen bitartez errefluxuaren zuzenketa anatomiko-funtzionala egitea.

Orokorrean, tratamendua bi aldagairen arabera ezarriko da: errefluxuaren gradua eta pielonefritis kopurua edota giltzurrun funtzioaren alterazioaren arabera⁵. Antibioterapia profilaktikoari dagokionez, III-V graduko errefluxu unilaterala edo bilaterala daukaten nesketan edo IV-V gradukoa duten mutiletan jarriko da, urtebetez behintzat. Gradu baxuko (I eta II) errefluxu primarioen gehiengoa desagertu egiten da lehenengo 2-5 urteetan¹⁵.

Tratamendu kirurgikoa, errefluxu besikoureteralaren zuzenketa oinarritzen da, eta paziente bakoitzaren egoera indibidualki planteatzen da. Bi teknika desberdinekin egin daiteke kirurgia: endoskopikoki (*Sting-a*) edo kirurgia ireki bidez⁶. Alde batetik, endoskopikoki zulo ureteralaren azpian makro-substantzia baten injekzioa egin daiteke¹⁶. Bestetik, ureter baten edo bien berrinplantazioa egin daiteke teknika desberdinen bitartez. Teknika kirurgiko edo endoskopikoaren indikazioak: sukardun GI errekurienteak, EBU maila eta beste gaixotasun nefrourologikoen arabera egiten da¹⁷.

Tratamendu endoskopikoa ez da proba oso inbasiboa, zitoskopia bidez tamaina handiko eragile/agente baten injekzio periureterala egitean datza; horrela, ureterrak maskurian sartzean hartzen duen angelua eta fijazioa ere aldatzen dira¹⁶. Teknikaren arrakasta errefluxuaren larritasunaren eta aldagai anatomikoen arabera izango da¹⁷.

Kasu batzuetan prozedura errepikatzeko beharra egon daiteke 20. Endoskopia osteko konplikazioak EBU kontralaterala, obstrukzio ureterala, EBUaren errekurientzia eta kirurgia osteko gerru-infekzioarekin batera dira¹⁶.

Tratamendu endoskopikoan 3 material edo substantzia erabilienak dira: Dextranmero-Azido hialuronikoa edo Dexell® (Dx-HA), Poliakrilato polialkohol kopolimeroa edo Vantris® (PPC) eta Polidimetilsiloxanoa edo Macroplastique® (PDMS). Teknika segurua da, oso konplikazio gutxi dituena eta haurra kirurgiaren egun berean etxera joaten da. Hala ere, arrakasta portzentajea ez dago argi (%77 hiru

hilabetetara) hainbat ikasketetako pazienteen eta arrakasta definizioaren heterogenizitatea dela eta ¹⁸.

Tratamendu kirurgikoa berriz, teknika inbasiboagoa da baina arrakasta lortzen da %90a baino kasu gehiagotan^{16,19,20}. Orokorrean bi teknika erabiltzen dira pediatrian²¹:

- 1) Cohen: teknika intrabesikala, ureterraren maskuriaren paretako zati submukosoaren luzapena egiten da ureterra guztiz liberatu gabe.
- 2) Politano: teknika intrabesikala, ureterra liberatzen da eta berriz implantatzen da bide submukoso luzeagoa eratuz.

2. JUSTIFIKAZIOA

Giltzurruneko eta gernu-bideko sortzetiko anomalia (CAKUT) asko daude eta horien artean, esan bezala, errefluxu besikoureterala (EBU) da ohikoena¹. Praktika klinikoaren egunerokoan frekuentzia handiz ikusiko dira EBUa daukaten umeak eta errefluxuak sortutako morbiditatea oso garrantzitsua izan daiteke ^{5,6}. Kalteen artean giltzurrun gutxiegitasun kronikoa (GGK) eragin dezake, horrek dakartzan ondorioekin, besteak beste, tratamendu konplexuak (dialisia, giltzurrun transplantea esaterako), ospitaleratzeak (bizi kalitatean eraginez) eta haurraren hazkuntzaren atzerapena.

Beraz, ondorio kaltegarri handiak dituen ohiko patologia baten aurrean, berebizikoa da diagnostikoa goiztiarra izatea eta tratamendu arrakastatsu bat ahalik eta arinen ezartzea. Kasu batzuetan tratamendu medikoaz gain tratamendu kirurgiko baten beharra ere egon daiteke. Gaur egun, tratamendu endoskopikoa teknika segurua kontsideratzen den arren, honen arrakasta tasa ez dago argi ikasketa desberdinetako haurren heterogenizitatearen ondorioz ^{19,22}.

3. HELBURUAK

Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Haur Nefrologia Sailean EBUaren kirurgia jasan duten haurren datu basea erabiliz, gure helburuak hurrengoak izan dira:

1. EBU primarioaren ebakuntza jasan duten umeen jaioren ezaugarriak eta errefluxuaren diagnostikoaren ezaugarriak deskribatu.
2. Egindako errefluxu besikoureteral primarioaren ebakuntza motak deskribatu.
3. Errefluxu besikoureteral primarioaren tratamendu kirurgiko desberdinen arrakasta eta arrakastan eragin dezaketen faktoreak aztertu.
4. Errefluxuagatiko nefropatia daukaten umeak deskribatu eta arrisku faktoreak aztertu.

4. MATERIAL ETA METODOAK

Gurutzetako Unibertsitatea Ospitalean Haur-Nefrologia saileko datu basean oinarrituta atzera begirako azterketa egin dugu. 2012 eta 2018 urteen artean Errefluxu Besikoureterala (EBU) zuten 64 haur operatu ziren. Datu guztiak beti anonimotasunean maneiatu dira pazienteen historio kliniko zenbakiak erabiliz. Pazienteak aukeratzeko hurrengo inklusio eta eskusio kriterioak erabili ditugu:

Inklusio kriterioak:

- Adina: 14 urtetatik beherako haurrak.
- Errefluxu besikoureteral primarioa izatea.
- EBU primarioaren ebakuntza jasan izana.

Eskusio kriterioak:

- Giltzurrun parenkimako garapeneko alterazioak zituzten pazienteak ere kanpo utzi dira, besteak beste, giltzurrun bakarra dutenak edota giltzurrun bikoitzak.
- EBU sekundarioa duten haurrak edo giltzurrun transplantatuan EBU duten haurrak.

4.1. DATU BILKETA ETA DEFINIZIOAK

2012 eta 2018 urteen artean gure inklusio kriterioak betetzen zituzten 36 haur operatu ziren. Haur bakoitzean hurrengo aldagaiak atera genituen:

4.1.1. Datu demografikoak

Adina eta sexua kontuan izan ditugu.

4.1.2. Aurrekari pertsonalak

- Jaio aurreko ekografia: Gernu aparatuan malformaziorik egon den eta zein haurdunaldi astetik aurrera ikusi den.
- Jaiotze data.

4.1.3. Gernu-infekzioak

Pazienteak kirurgia aurretik izan dituen gernu-infekzio kopurua, beti sukardunak eta odol analisisian inflamazio parametroen alterazioekin.

4.1.4. EBU diagnostikoa

- Data
- Zein egoera klinikotan egin den: Jaio aurreko ekografian susmoa egon delako . Edo, pielonefritis baten ondoren ekografian giltzurrun pelbisaren dilatazioa ikusi delako.
- Giltzurrun ekografia: Ureteraren dilatazioa, giltzurrun hipodisplasia eta giltzurrun pelbisaren dilatazioa dagoen aztertu dugu.
- Zein irudi froga erabili den EBU diagnostikoa egiteko: zistografia edo ekozistografia.
- EBU gradua: sarreran aipatu dugun bezala, *International Reflux Study Committee*-aren arabera bost mailatan sailkatu genuen ⁷. Era berean, 5 mailak 2 taldetan banatu genituen. Alde batetik errefluxu maila baxuan I-II graduak. Beste taldean, errefluxu maila altuan III-V graduak.

4.1.5. Tratamendua

- Tratamendu medikoa: profilaxi antibiotikoa ezarri den eta zein antibiotiko haur bakoitzean.
- Tratamendu endoskopikoa: zenbat aldiz giltzurrun bakoitzean guztira, data, txertatutako materiala (Dx-HA, PPC edo PMDS), konplikazioak eta arrakasta.
- Tratamendu kirurgiko irekia: Zenbat egin diren giltzurrun bakoitzean, data, Politano edo Cohen teknika erabili den, tratamenduaren arrakasta. Nefrektomia behar izan duten giltzurrun kopurua eta hauen ezaugarriak.

- Arrakasta: tratamendu kirurgiko endoskopiko zein irekia jasan zuten paziente guztiei sei hilabetetara ekozigrafia bat egin zaie. Arrakasta giltzurrun bakoitzean neurtu dugu, eta hiru multzotan banandu dugu: errefluxua sendatu den taldea, gradua jaitsi dena, eta azkenik, mantendu egin dena. Ondoren, hiru multzo horietatik, bi talde osatu ditugu: Sendatu eta ez-sendatu taldeak. Lehenengo talde horretan, errefluxua guztiz desagertu diren pazienteak sartu ditugu. Ez-sendatu taldean berriz, errefluxu maila jaitsi edo mantendu denean.

4.1.6. EBUaren ondorioak

EBUak eragindako giltzurrun funtzioaren ondorioak aztertu ditugu ondorengo datuak erabiliz:

- Giltzurrun-funtzioa odol-analisan: 2018 urteko azken analisan daukan kreatinina maila erabiliz, Schwartzen formula aplikatu dugu giltzurrunaren iragazketa tasa kalkulatzeko²³. Iragazketa tasa normala $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ kontsideratu dugu eta giltzurrun gutxiegitasun kronikoa bost gradutan sailkatu dugu *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* gidetan oinarrituz²⁴.
- Tentsio arteriala: hipertentsio arteriala tentsio arterial sistoliko eta diastoliko 95. Pertzentilarean gainetik dagoenean adin, sexu eta altueraren arabera kontsideratu dugu²⁵.
- Mikroalbumina gernuan: mikroalbumina/kreatinina indizea erabili dugu mg mikroalbumina/kreatinina gr unitateak erabiliz eta patologikoa $> 30 \text{ mg/mg}$ kontsideratuz²⁶.
- Giltzurrun bakoitzaren funtzioa gammagrafiaren ezaugarrian oinarrituz (EBUagatiko nefropatia maila): honetarako, giltzurruneko orbainak sailkatzeko *Godraich*-en Sailkapena erabili dugu¹³.
 1. Maila: 2 orbain gune edo gutxiago.
 2. Maila: 2 orbain gune baino gehiago, eta guneen artean parenkima normala.
 3. Maila: Kalte orokorra, giltzurrun osoaren uzkurketa orbainekin edo orbainik gabe.
 4. Maila: Azkeneko estadia, tamaina oso txikiko giltzurrunak erradiofarmakoaren kaptazio txikiarekin edo kaptaziorik gabe.

Era berean, nefropatia maila hauek bi taldetan sailkatu ditugu:

1. Baxua: normala eta 1-2 mailak.
2. Altua: 3 eta 4 mailak.

4.2 ANALISI ESTADISTIKOA

Analisi estatistikoa IBM SPSS® 25 programaren informatikoaren bitartez egun dugu. Analisi deskriptiboan aldagaien maiztasuna, portzentaiak eta adinaren kalkuluak egin dira. Emaiza esanguratsuenak adierazteko grafikoak eta taulak osatu dira. Adina adierazteko mediana erabili dugu, 75 (3.kuartila) eta 25 (1.kuartila) pertzentilen arteko kenketari dagokion kuartilarteko heina (ingelesetik *IQR: interquartilic range*) adieraziz parentesi artean.

Aldagaien analisi estatistiko interferentzialari dagokionez hainbat aldagaien konparaketa burutu dugu.

Alde batetik, aldagai kualitatibo dikotomikoak konparatzeko *Chi*-karratu testa erabili dugu bi aldagaien artean erlazioa dagoen ezagutzeko. *Chi*-karratu testaren kontingentzia taulan laukien %25ean baino gehiago 5 indibiduo baino gutxiago agertu direnean *Fisher*-en froga zehatza erabili dugu. Aldagai kuantitatibo eta kualitatibo dikotomikoaren arteko konparaketak egiteko *U Mann Whitney* proba ez parametrikoa erabili dugu. Kasu guztietan, p balioa $< 0,05$ izan denean analisisa estatistikoki esanguratsua dela kontsideratu da.

5. EMAITZAK

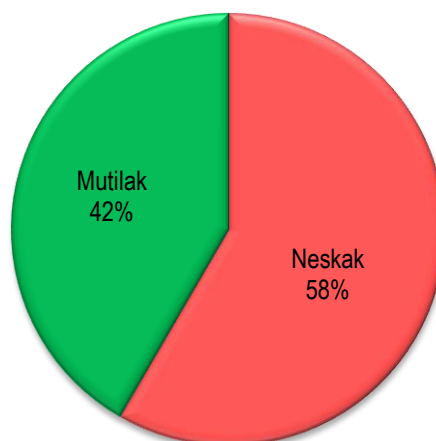
2012 eta 2018 urteen artean Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean 36 haurrengan EBU primarioaren ebakuntza egin da, 15 (%42) pazienteek alde bakarreko EBUa eta 21 (%58) pazienteek alde bietako EBUa izanik (**2.Irudia**). Guztira 57 giltzurrun kirurgikoki tratatu dira. Paziente guztien artean 21 neska (%58.3) eta 15 mutil (%41.6) daude (**3.Irudia**).

Errefluxuaren kaltea pazientearen arabera



2. Irudia: Errefluxuaren kaltea paziente kopuruaren arabera sailkatua. Alde bakarreko errefluxu besikoureteral primarioa duten haur kopurua eta bi aldetakoa dutenak.

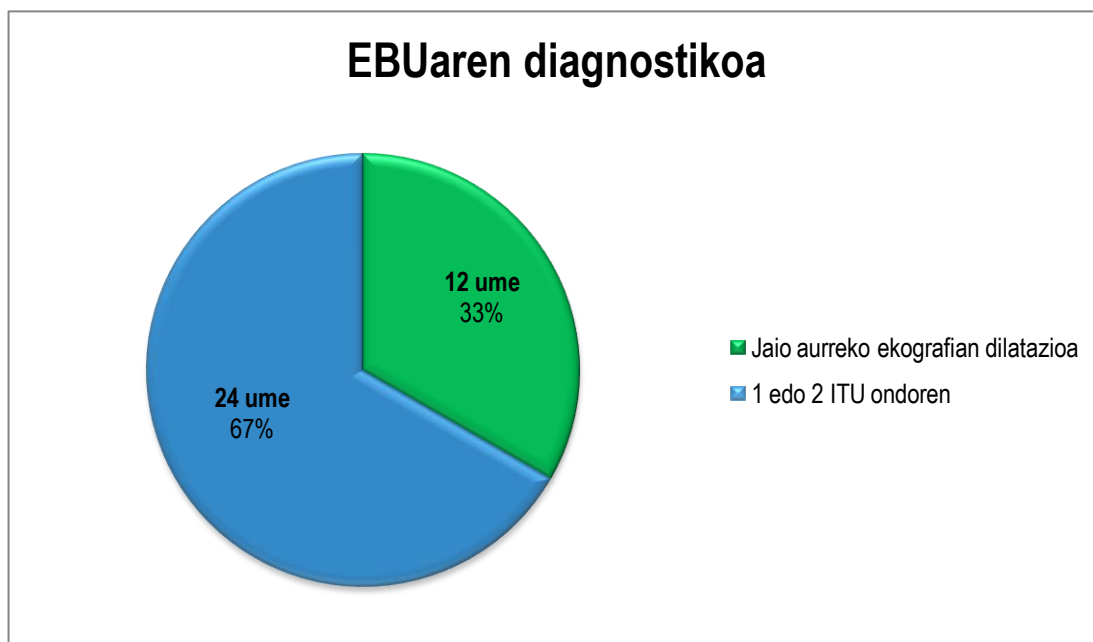
Pazienteen sexuaren araberako sailkapena



3. Irudia: Haurren sexuaren araberako maiztasuna ikerketan. Laginean 21 neska eta 15 mutil daude.

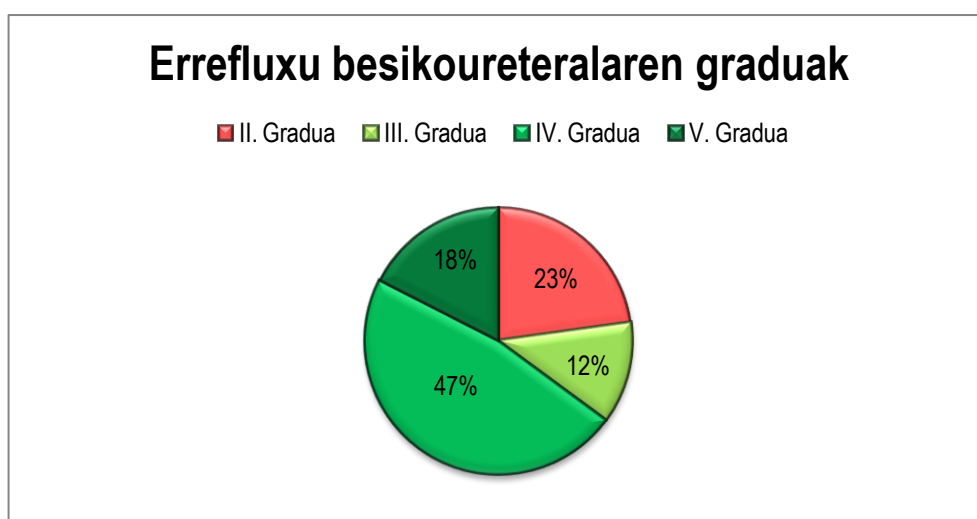
Pazienteen aurrekari pertsonalei dagokionez, EBUa daukaten 57 giltzurrunetatik 36tan (%60) ez da anomaliarik aurkitu jaio aurreko ekografian eta 21etan (%37) giltzurrun pelbisaren ektasia detektatu da. Ektasiaren diagnostikoa, haurdunaldiaren 2. Hiruhilekoan egin da 11 giltzurrunetan (%58), 3. Hiruhilekoan 8 giltzurrunetan (%42). Bi giltzurrunetan ektasia ikusi den arren, ezezaguna da detekzioa egin den haurdunaldiko astea. Ez dugu giltzurrun hipodisplasiarik aurkitu jaio aurreko ekografian.

Errefluxu besikoureteralaren diagnostiko adinaren mediana 3 hilekoa (*IQR* 12) da. EBUaren diagnostikoa (**4.Irudian**), jaio aurreko ekografian giltzurrun pelbisaren dilatazioa zegoelako egin da 12 pazienteetan (%33). Gainontzeko 24 haurrengan (%67), lehen edo bigarren genu infekzio baten ondoren egin da, hauen jaio aurreko ekografia normala izanik. Diagnostikorako bi proba desberdin erabili dira, zistografia edo ekozistografia. EBUaren diagnostikorako zistografia izan da probarik erabiliena 28 haurretan (%77,8).



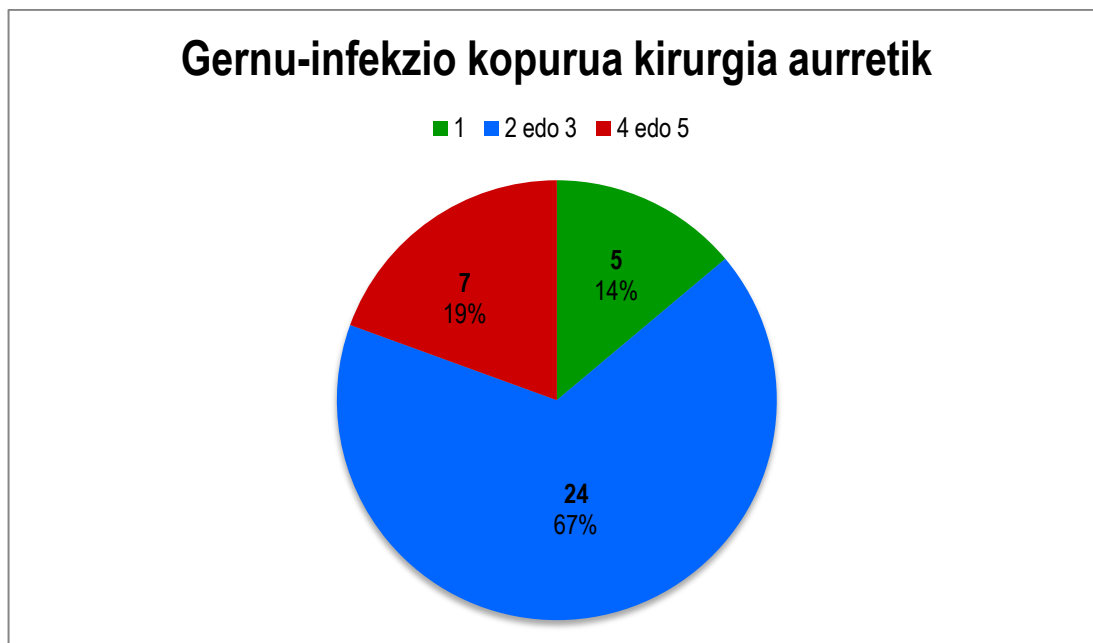
4. Irudia: Errefluxu besikoureteralaren diagnostikoa. Laginaren bi herenek jaio aurreko ekografia normala zuten eta EBUaren diagnostikoa genu infekzio bat edo bi izan ostean egin da irudi proba bidez.

5. Irudian ageri den bezala, EBUa gradu altukoa (III – V graduak) izan da 44 giltzurrunetan (%77.2) eta gradu baxukoa (I – II graduak) 13 giltzurrunetan (%22.8). Giltzurrun ekografietan, 26 kasutan (%45.6) ureterraren dilatazioa eta 21 giltzurrunetan (%37) hipodisplasia ikusi da. Pelbisaren ektasia 39 giltzurrunetan (%68,4) egon da EBUaren diagnostikoa egin den momentuan.



5. Irudia: EBUaren gradu bakoitzaren maiztasuna. Gradu baxukoak gorri eta gradu altukoak berde kolorez agertzen dira.

Operatutako ume guztiek kirurgia aurretik sukardun gernu-infekzioen (GI) bat izan dute, **6. Irudian** ikusi daitekeen moduan. Ume gehienek, 24k (%66) zehazki, bi edo hiru gernu infekzio eduki dituzte kirurgia aurretik. Infekzio bakarra eduki duten haurrak (%14) GI larriak eduki dituzte, hots, konplikazio ekografikoak edota egoera kliniko larria (sepsia) izan dute diagnostikoan.



6. Irudia. Kirurgia aurretik pazienteek izandako pielonefritis kopurua. 36 umeetatik 24k (%60ak) 4 edo 5 gernu-infekzio izan dituzte. 7 haurrek 2edo 3 infekzio eta infekzio bakarra kirurgia aurretik 5ek izan dute.

Ikerketako paziente guztiek tratamendu medikoa jaso zuten kirurgia aurretik. Kasu guztietan profilaxia antibiotikoa jarri zen, erabilitako antibiotikoa desberdina izan den arren kasuaren arabera. Antibiotiko profilaktikorik erabilienak *Furantoina* eta *Trimetroprom-sulfametoxazol* izan dira, 17 (%47.2) eta 14 (%38.9) umeetan, hurrenez hurren. Hala ere, beste antibiotiko batzuk ere erabili dira: *Fosfomicina* 3 umeetan (% 8.3), *Cefaclor* eta *Amoxizilina- Azido klabulanikoa* bakoitza ume batean.

Egin diren tratamendu desberdinak eta hauen arrakasta **1.taulan** ageri dira. Endoskopia bidezko makro-sustantziaren injekzioa 49/57 giltzurrunetan (%85,9) egin da (33 haur guztira: 17 alde bakarrekoa eta 16 haurrengan bi aldetakoa). 32 giltzurrunek (%65.3) tratamendua behin bakarrik jasan dute eta 17etan (%34,7) prozedura errepikatu egin da. Lehenbiziko tratamendu endoskopikoa egin den haurren adinaren mediana 3 urtekoa (IQR 4.2) izan da.

Erabilitako materiala Dextranomero-Azido hialuronikoa (Dx-HA) eta Poliakrilato polialkohol kopolimeroa (PPC) izan ziren, 28 (%57) eta 21 (%43) giltzurrunetan, hurrenez hurren. Lehen tratamendu honen ondoren arrakasta lortu da 23 (%47)

giltzurrunetan, errefluxua desagertzea lortu delarik. 17 giltzurrunetan (10 haur) tratamendu endoskopikoaren bigarren saiakera bat egin da. Aipatutako Dx-HA eta PPC-a erabiltzeaz gain, PDMS-a erabili da 5 giltzurrunetan. Bigarren saiakeraren ondoren, arrakasta 11/17 giltzurrunetan (%61) lortu da. Orokorrean, saiakera bat edota bi egin diren 49 giltzurrunetatik, 34etan (%70) arrakasta lortu da. Tratamendu endoskopikoaren ondorioz agertutako konplikazioen artean, materialaren ondorioz maskuriko ureterraren lotunearen butxadura bi giltzurrunetan gertatu da (%4) eta kirurgia irekia egin behar izan da.

1. Taula. Kirurgia mota bakoitzean tratatutako giltzurrunak, erabilitako materiala eta arrakasta.
Parentesi artean portzentajea ageri da.

| | Giltzurrunak (%) | Materiala | | | Arrakasta | |
|----------------------------|------------------|-----------|---------|----------|-------------------|--------------|
| | | Dx-HA (%) | PPC (%) | PDMS (%) | EBU desagertu (%) | EBU mantendu |
| 1. Tto endoskopikoa | 49 (86) | 28 (57) | 21 (43) | 0 (0) | 23 (47) | 26 (53) |
| 2. Tto endoskopikoa | 17 (10) | 6 (35) | 6 (35) | 5 (30) | 11 (61) | 6 (39) |
| Kirurgia irekia | 24 (42) | - | | | 19 (86) | 3 (14) |

Tratamendu kirurgiko irekiaren inguruan, EBUdun 24 giltzurrunetan egin da (%42.1), guztira 16 pazienteetan (8 pazienteetan alde bakarrekoa; 8tan bi aldetakoa). 8 giltzurrunetan (%33) kirurgia irekia egin da zuzenean, hau da tratamendu endoskopikorik aurretiaz egin gabe, 14 (%60) giltzurrunetan tratamendu endoskopikoaren porrotaren ondoren egin da eta bi pazienteetan alde bateko nefrektomia (%7) egin da. Kirurgia irekia jasan duten 24 organoetatik 21ek (%87,5) errefluxu maila altua zeukaten. Erabili diren teknikak Cohen eta Politano izan diren arren, erabiliena Cohen teknika izan da 19 giltzurrunen (%80) kirurgian erabili delako eta gainontzeko 3 giltzurrunetan Politano Teknika. Arrakasta 22

giltzurrunetan ikertu da (bi giltzurrun nefrektomizatuak kenduta). Arrakasta orokorrean, edozein teknika erabilia, %86.4koa izan da. Teknika bakoitza aztertuz, Cohen teknika jasan duten giltzurrunen %84ak sendatu egin dira eta Politano jasan duten giltzurrun guztiak sendatu dira.

Azkenik, EBUak giltzurrunean eragindako ondorioak ikertu ditugu (**2.taula**). Gure ikerketako 57 giltzurrunen artean, 53tan (%93) gammagrafia egin da giltzurrun funtzioaren balorazioa egiteko. Hauetatik, 8 kasutan (%14) giltzurrun funtzioa normala izan da gammagrafian orbainik ageri gabe, eta gainontzekoetan, giltzurrun funtzioaren alterazioa agertu da: 30 giltzurrunek (%53) errefluaxiatiko nefropatia gradu altua daukate eta 15ek (%26) gradu baxua. Giltzurrun gutxiegitasuna lau umeetan (%11) ikusi da. Hauen giltzurrun iragazketa-tasa 67, 83, 85 eta 88 ml/min/1,73m² da 8, 10, 5 eta 10 urterekin, hurrenez hurren. Guztiek jaio aurreko ekografian giltzurrun pelbisaren ektasia, errefluaxio maila altua eta hiru gerru-infekzio baino gehiago izan dituzte ebakuntza egin aurretik. Paziente hauen gammagrafian errefluaxiatiko nefropatia gradu altua ageri da eta paziente batek hipertentsioa eta mikroalbuminuria ditu.

2. Taula. Errefluaxio besikoureteralaren ondorioak. Lagina 36 haur eta 57 giltzurrunez osatua dago.

| | Pazienteak (%) |
|---|------------------|
| 1. Giltzurrun gutxiegitasuna kronikoa | 4 (%11) |
| 2. Hipertentsio arteriala eta mikroalbuminuria | 1 (%3) |
| | Giltzurrunak (%) |
| 1. Gammagrafian errefluaxiatiko nefropatia gradua: | 53 (93) |
| - 1. Gradua | 7 (12) |
| - 2. Gradua | 8 (14) |
| - 3. Gradua | 21 (37) |
| - 4. Gradua | 9 (16) |

5.1 ANALISI ESTADÍSTIKOA

Errefluxu besikoureteral primarioaren tratamendu endoskopikoan arrakasta lortu edo ez lortzeko zein aldagaiek erlazioa izan dezaketen aztertu dugu (**3. taula**). Tratamendu endoskopikoa aplikatu den giltzurrunetatik 34tan errefluxua desagertzea lortu da.

Errefluxua sendatzearen arrakastaren proportzioa sexuaren arabera sailkatzean, ez da desberdintasun esanguratsurik lortu ($p = 0.5$). Nahiz eta errefluxua desagertu den haurren adinaren mediana txikiagoa da (3,5 urte) errefluxua mantendu direnena baino (5,2 urte), ez dugu erlazio estatistikoki esanguratsurik aurkitu ($p=0,9$).

Sting kopuruaren eta arrakastaren artean ez da erlazioirik aurkitu ($p=0,9$), bai *Sting* bat edo bi jasan duten giltzurrunen %70etan arrakasta lortu da. 3 material desberdin erabili dira tratamendu endoskopikoan. Bi saiakerak kontuan hartuta Dx-HA izan da erabiliena, 34 giltzurrun tratatu dira, baina arrakasta 12tan (%35) soilik lortu da. PPC izan da berriz, arrakasta handiena duen materiala, 27 giltzurrunetatik 16 giltzurrunetan (%59) lortu delako EBUa desagertzea. Bi materialen arteko arrakastan desberdintasun estatistikoki esanguratsua aurkitu dugu ($P=0.03$), PPC materialak emaitza hobekoak lortu ditu Dx-HA materialak baino. Bestalde, PDMS materialaren erabilera oso txikia izan da, 5 kasutan erabili da.

Tratatu diren giltzurrun gehienek errefluxu maila altua dute. EBU mailaren arabera, tratamendu endoskopikoan arrakasta lortzeko erlazio esanguratsurik ez dago ($p = 0.2$). Dena den, errefluxu maila altua zuten giltzurrunetan arrakasta baxuagoa da errefluxu maila baxua dutenetan baino, %65 eta %80tan, hurrenez hurren.

3. taula. Tratamendu endoskopikoaren arrakasta ez izateko arrisku faktoreen analisi estatistikoa. Guztira 49 giltzurrun tratatu ziren 33 pazienteetan. 17 organotan (%34,7) prozedura errepikatu egin da, guztira 66 prozedura endoskopiko.

| | EBU desagertu | EBU mantendu | P balioa |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------|
| - Giltzurrun kopurua | 34 | 15 | |
| - Sexua | | | |
| Emakumea (guztira 18) | 13 (%70) | 5 (%30) | 0,5 |
| Gizona (guztira 15) | 10 (%65) | 5 (%35) | |
| - Adina (mediana) | 3,5 (<i>IQR</i> 5) | 5,2 (<i>IQR</i> 4) | 0,9 |
| - Sting kopurua: | | | |
| 1 (32 giltzurrun) | 22 (%69) | 10 (%31) | 0,9 |
| 2 (17 giltzurrun) | 12 (%70) | 5 (%30) | |
| - Materiala | | | |
| Dx-HA (34) | 12 (%35) | 22 (%65) | 0,03 |
| PPC (27) | 16 (% 59) | 11(%40) | |
| PDMS (5) | 2 | 3 | |
| - EBU maila | | | |
| Baxua (I-II) (14) | 11 (%80) | 3 (%20) | 0,2 |
| Altua (III-IV) (35) | 23 (%65) | 12 (%35) | |

Bestetik, errefluxuagatik nefropatia mailarekin erlazionatuta egon daitezkeen faktoreak, gammagrafian giltzurrun funtzioaren alterazioa eta paziente edota errefluxuaren ezaugarrien arteko erlazioak aztertu ditugu (**4. Taula**). Gammagrafia proban gradu altuko nefropatia detektatu da 30 organotan (%53) eta gradu baxuko nefropatia edo proba normala egon da 23tan (%47).

Jaio aurretik ekografian ektasia duten gehiengoek (%74) gradu altuko nefropatia dute gammagrafian nahiz eta erlazio esanguratsurik ez aurkitu ($p=0.07$). Ez dugu erlazorik aurkitu ektasiaren detekzioa egin zen haurdunaldi astearen eta nefropatia graduaren artean ($p = 0.5$).

Errefluxua diagnostikatu den momentuan egindako ekografian, hipodisplasia edo displasia duten 21 giltzurrunetatik gradu altuko giltzurrun kaltea detektatu da 20tan (%83), $p=0.001$ izanik. Beraz, erlazioa aurkitu dugu nefropatia maila eta ekografiako giltzurrun hipodisplasiaren artean.

Errefluxu maila altuaren eta gammagrafian diagnostikatutako giltzurrun kalte graduraren artean estatistikoki esanguratsua den erlazioa dago ($p = 0.01$). EBU maila altua duten gehienek nefropatia garrantzitsuagoa dute.

Azkenik, ez dugu erlazorik aurkitu gernu infekzio kopuruaren eta gammagrafiako giltzurrun kaltearen mailaren artean ($p= 0.2$). Hala ere, hiru gernu-infekzio baino gehiago izan dituzten pazienteen artean gehiengoek (%70) gradu altuko nefropatia dute.

4. Taula. Errefluxuagatiko nefropatiaren arrisku faktoreak. Lehen zutabean parentesi artean giltzurrun kopurua ageri da.

| | Nefropatia gradu baxua (normala eta 1-2 mailak) | Nefropatia gradu altua (3-4 mailak) | P balioa |
|---|--|--|--------------|
| Giltzurrun kopurua | 23 | 30 | |
| Jaio aurreko ekografian ektasia (19) | 5 (%26) | 14 (74%) | 0,07 |
| Ekografia patologikoa haurdunaldi astea (19 giltzurrun): | | | |
| - 2. Hiruhilekoa (11) | 2 (%18) | 7 (%82) | 0,5 |
| - 3. Hiruhilekoa (8) | 3 (%37) | 5 (%63) | |
| Hipoplasia/displasia ekografian (21) | 1 (%5) | 20 (%95) | 0,001 |
| Errefluxu maila: | | | |
| - Altua (42) | 14 (%30) | 28 (%70) | 0,01 |
| - Baxua (11) | 9 (%80) | 2 (%20) | |
| > 3 gernu infekzio (11) | 3 (%30) | 8 (%70) | 0,2 |

6. EZTABAIDA

Lanaren funtsa errefluxu besikoureteral primarioaren tratamendu kirurgiko mota desberdinen eraginkortasuna aztertzea izan da. Eta gainera, arrakasta egon den kasuen ezaugarriak ikertzea, hauetan eragin dezaketen faktoreak aztertuz.

Gure lanean tratamendu endoskopikoaren arrakasta totala %70ekoa eta kirurgia irekiarena %86.4koa izan da. Hainbat ikerketetan tratamendu kirurgiko desberdinek errefluxu besikoureteralaren desagerraraztean arrakasta handia dutela ikusi da arestiko ikerketetan ^{19,22}. Horietan, tratamendu endoskopikoaren arrakasta %75-

96.6koa izan da, eta kirurgia irekiarena %93koa^{19,22}. Dena den, esan beharra dago, tratamendu kirurgikoen arrakasten emaitzak aldakorrek direla ikerketa batetik bestera, lanean dagoen pazienteen, errefluxu motaren eta arrakastaren definizioa desberdina delako²⁷. Gure ikerketan tratamendu kirurgikoen arrakastatzat errefluxu besikoureteralaren desagertzea hartu dugu soilik eta errefluxu gradua jaitea ez dugu arrakasta taldean sartu. Arrazoi guzti hauek direla eta, agian, gure emaitzak ez dira hain onak izan.

Gaur egun, teknika endoskopikoa teknika ez-inbasiboa eta segurua izanik eta bere arrakasta altua dela ikusita, tratamendu kirurgikorik erabiliena da⁴. Orokorrean, tratamendu kirurgiko irekia gradu altuko errefluxu kasuentzako, kasu konplexuetarako eta aurretik egindako tratamendu endoskopikoaren porrota eman den pazienteentzako erreserbatzen da²⁷. Gure lanean ere horrela izan da, 57 giltzurrunetatik 49 (%86) endoskopikoki tratatu baitira, bi giltzurrunetan bakarrik konplikazioak gertatu direlarik; eta 24 giltzurrun (%10) kirurgia ireki bitartez. Kirurgia irekia egin den giltzurrunen %87,5ek EBU maila altua daukate eta %60ean tratamendu endoskopikoaren porrotaren ondoren egin da.

Tratamendu endoskopikoan lortutako arrakasta aztertzean, bai 2006ko metanalisi batean eta baita 2017ko atzera begirazko analisi batean errefluxu gradu baxuek altuek baino arrakasta handiagoa dutela diote. Ikerketa hauen emaitzen arabera, gradu baxuko errefluxuetan %78.5-99ko arrakasta lortzen da eta gradu altukoetan %51-91koa^{22,28}. Gure ikerketan ere, nahiz eta desberdintasuna estadistikoki ez esanguratsua izan, tendentzia hori aurkitu dugu. Errefluxu gradu baxuen arrakasta %80koa izan da eta gradu altuena %65koa. Izan daiteke, gure ikerketaren paziente lagina txikia izateagaitik analisi estadistikoa ez-esanguratsua ateratzea.

Gure ikerketan, errefluxua desagertu den haurren adina txikiagoa izan da (3.5 urte) mantendu den haurren adina (5.2 urte) baino. Hala ere, *Fuentes*-ek eta bere taldeak egindako ikerketan emaitza bera aurkitu zuten baina diferentzia esanguratsu batekin²². Desberdintasun horiek, laginaren tamainagatik izan daitezke EBUdun 463 giltzurrun egon zirelako, eta gure lanean berriz, 57.

Esan bezala, endoskopiaren bitartez lortutako arrakasta orokorra %70ekoa izan da. Lehenengo kirurgia endoskopikoan %47ko arrakasta eta bigarrean %61ekoa egon

paziente edota errefluxuaren ezaugarrien arteko erlazioak aztertuz. Ikerketan, 53 giltzurrunek gammagrafia proba eginda zuten kirurgia eta gero. Horietatik 30 giltzurrunetan nefropatia gradu altua zegoen, seguraski jaiotzetik egongo zena eta gernu-infekzio errepikariek okertu dutena. Hauen gehiengoek hipodisplasia (%95) bat azaldu zuten EBUaren diagnostikoaren momentuan egindako ekografian.

Gure emaitzetan, aurreko ekografietan ektasia diagnostikatu zen giltzurrunen %74ak gradu altuko nefropatia zeukaten. *Lama*-k eta bere taldeak egindako ikerketan ikusi zuten jaio aurreko ektasia zuten EBU primarioetan, gehienetan gradu altuko nefropatia dagoela ³¹. Horrela, gure emaitzekin bat dator. Beraz, jaio aurreko ekografian ektasia daukaten pazienteetan tentuz jokatu behar dugu eta maneiu egokia aukeratu gernu-infekzio errepikariek eragin dezaketen giltzurrun kaltea ekiditeko.

Errefluxu graduak nefropatia graduarekin erlazio esanguratsua duela aurkitu dugu. Maila altuko errefluxu besikoureteralak, gammagrafian detektatutako nefropatia gradua altuagoa du. Lortutako emaitza hauek bat datoz *Goonasekera*-k eta bere taldeak 2003an eta *Mir*-ek eta bere taldeak 2013an egindako ikerketekin ^{32,33}. Bestalde, ikusi dugu interbentzio kirurgikoaren aurretik 3 sukardun gernu-infekzio baino gehiago izatea eta gradu altuko nefropatia garatzearen artean tendentzia bat dagoela. Izan ere gernu-infekzio kopuru hori izan duten gehienek (%70), gradu altuko nefropatia dute. Emaitza hauek ere bat datoz aurreko ikerketekin ^{32,33}.

Orokorrean gure ikerketan, tratamendu endoskopikoaren arrakasta handia ikusi da batez ere paziente gazteagoetan, gradu baxuko errefluxu maila eta PPC materiala injektatu denetan. Dena den, gaur egun, ez daukagu errefluxu besikoureteralaren maneiuari buruzko gida zehatzik edota kalitatezko entsegu klinikorik ²⁷, paziente laginak eta definizioak oso heterogeneoak. Horregatik, praktika klinikoan, errefluxu besikoureteralaren maneiua nolakoa izan behar den gai eztabaidagarria izaten jarraitzen du ²². Hori dela eta errefluxu besikoureteralaren tratamendua pazientearen araberakoa da, haur bakoitzaren egoera aztertuz eta izan ditzakeen konplikazioak aurreikusiz ahal den heinean.

Gradu altuko nefropatia garatzean eragina izan lezaketen arrisku faktore posibleak aztertuta haur hauen identifikazio goiztiarra egitea egokia litzateke. Are gehiago, gradu altuko nefropatia duten kasu gehienetan organoaren kaltea edo ektasia dutela

jakin ohi da jaio aurretik, haurdunaldian egiten diren ekografieiei esker. Horren diagnostiko goiztiarra egin daitekeenez, jarraipen estua eta tratamendu goiztiarra ezartzea erabaki ona izan liteke gernu-infekzioak ekidin eta errefluxuagatiko nefropatiaren prebalentzia jaisteko.

7. ONDORIOAK

Ikerketan batutako datuetatik berretsi dugu, EBU primarioa sendatzeko erabiltzen den tratamendu endoskopikoa arrakastatsua eta segurua dela. Gainera, ikusi dugu arrakastan ez duela sexuak, adinak, *Sting* kopuruak ezta errefluxu mailak ere eragiten. Bestalde, PPC materiala eraginkorragoa izan da gure laginean. Hala ere, aurreko ikerketetan ondorioztatu zutenaren aurka, gure kasuan, arrakasta handiagoa lortu da 2 *Sting*-a egin denean, horrela arrakasta orokorra handiagotuz. Beraz, EBU primarioa duten pazienteetan bigarren injekzio endoskopikoa egiteak (lehenengo *Sting*-aren ondoren errefluxua mantendu denean) merezi lezakeela esan dezakegu. Tratamendu endoskopikoaren bi saiakeren porrota izanez gero, kirurgia irekia aukera egokia da arrakasta altuarekin beti ere teknika inbasiboagoa dela kontutan hartuta.

Jaio aurreko ekografia oso tresna erabilgarria da errefluxuaren diagnostiko goiztiarra egiteko eta giltzurrunak izan dezakeen kaltea aurreikusten laguntzen digu. Errefluxua zenbat eta gradu altuagokoa izan nefropatia maila altua izateko arriskua handiagoa izango da. Beraz, garrantzitsua da paziente hauetan gernu-infekzioak ekiditea eta tratamendu kirurgikoaren erabakia, behar izanez gero, ahalik eta arinen hartzea.

Gure lanaren limitazio nagusia laginaren tamaina izan da, tratamenduen arteko konparaketak egin eta arrakasta lortzeko faktoreak bilatzeko orduan. Interesgarria izango litzateke etorkizunean errefluxu primarioa duten haur guztiekin (kirurgikoak eta ez kirurgikoak) EBUaren ondorioak sakonago aztertzea; eta bestetik, kirurgia behar izan duten haurren lagin handiago batekin arrakasta izateko faktoreak aztertzea emaitza zehatzagoak izateko. Honek, oraindik argi ez dauden tratamendu kirurgikoaren indikazioak ezagutzen lagunduko liguke.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Madariaga Domínguez L, Ordóñez Álvarez FA. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1: 225-239.
2. Rosenblum N. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). [monografía interneten]. Uptodate Waltham, Massachusetts; 2017 [eskuratua 2019ko urtarrilaren 15ean]. Eskuragarri hemen: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut>
3. Navarro Torres M, Fernández Cambor C. Reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo. En: Hernando Avendaño L. *Nefrología Clínica.* 3ª Edición. Madrid: 2008. p. 618-623.
4. Bailey R. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. Hodson J, Kincaid-Smith P, editors. *Reflux nephropathy.* New York: Masson; 1979. p. 59-61.
5. Escribano Subías J, Valenciano Fuentes B. Reflujo vesicoureteral. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1: 269-281.
6. Hajiyev P, Burgu B. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux. *Eur Urol Focus.* 2017 Apr; 3(2-3):181-188.
7. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International reflux study in children. Pediatr Radiol* 1985; 15:105-109.
8. Tse KS, Wong LS, Lau HY, Fok WS, Chan YH, Tang KW, Chan SC. Paediatric vesicoureteric reflux imaging: where are we? Novel ultrasound-based voiding urosonography. *Hong Kong Med J.* 2014 Oct;20(5):437-43.
9. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017 Dec; 13(6):567-573.
10. González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1: 91-108.
11. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Acute management, imaging, and prognosis. [monografía

- interneten]. Uptodate Waltham, Massachusetts; 2018 [eskuratua 2019ko urtarrilaren 24an]. Eskuragarri hemen: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-infants-older-than-one-month-and-young-children-acute-management-imaging-and-prognosis>
12. Sampedro F, Domenech A, Escalera S, Carrio I. Computing quantitative indicators of structural renal damage in pediatric DMSA scans. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017 Mar - Apr; 36(2):72-77.
 13. Goldraich IH GNRO. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan. *Eur J Pediatr.* 1983; 140:212.
 14. Ditchfield MR, Summerville D, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, Nolan TM, de Campo JF. Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol.* 2002 Dec; 32(12):849-852.
 15. Ramage IJ et al. Primary vesicoureteric reflux diagnosed in the 1st month of life. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13(8):716.
 16. Diamond DA, Mattoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2012 Mar 29; 366(13):1218-1226.
 17. Mattoo TK, Greenfield SP. Management of vesicoureteral reflux. [monografia interneten]. Uptodate Waltham, Massachusetts; 2018 [eskuratua 2019ko urtarrilaren 24ean]. Eskuragarri hemen: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-vesicoureteral-reflux>
 18. Routh J, Inman B, Reinberg Y (2010) Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics* 125:1010–1019.
 19. Çitamak B, Bozaci AC, Altan M, Haberal HB, Kahraman O, Ceylan T, Doğan HS, Tekgül S. Surgical outcome of patients with vesicoureteral reflux from a single institution in reference to the ESPU guidelines: a retrospective analysis. *J Pediatr Urol.* 2019 Feb;15(1):73.cx
 20. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder Iii HM, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V (1997) Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 157:1846–1851.
 21. Valoria Villamartín JM et al. *Cirugía Pediátrica.* Madrid: Diaz de Santos, S.A.; 1994.

22. Fuentes S, Gómez-Fraile A, Carrillo-Arroyo I, Cabezalí-Barbancho D, Tordable-Ojeda C. [Endoscopically treated vesicoureteral reflux: Evolution of the recurrences.]. *Arch Esp Urol*. 2018 Jun; 71(5):495-501.
23. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20: 629-637.
24. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3(1):1-150.
25. National High Blood Pressure Education Program Working Group in High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2):555-76.
26. Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria. En García Nieto, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. Madrid, Aula Médica, 2006: 425-433.
27. Springer A, Subramaniam R. Relevance of current guidelines in the management of VUR. *Eur J Pediatr*. 2014 Jul; 173(7):835-843.
28. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*. 2006 Feb; 175(2):716-722.
29. Hunziker M, Mohanan N, Puri P. Dextranomer/hyaluronic acid endoscopic injection is effective in the treatment of intermediate and high grade vesicoureteral reflux in patients with complete duplex systems. *J Urol*. 2013 May; 189(5):1876-81.
30. Alizadeh F, Omidi I, Haghdani S, Hatef Khorrami M, Izadpanahi MH, Mohammadi Sichani M. A comparison between dextranomer/ hyaluronic acid and polyacrylate polyalcohol copolymer as bulking agents for treating primary vesicoureteral reflux. *Urol J*. 2018 Aug 26. doi: 10.22037/uj.v0i0.4156.
31. Lama G, Russo M, De Rosa E, Mansi L, Piscitelli A, Luongo I, Esposito Salsano M. Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol*. 2000 Dec; 15(3-4):205-10.

32. Goonasekera CD, Abeysekera CK. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Indian J Pediatr.* 2003 Mar; 70(3):241-249.
33. Mir S, Ertan P, Ozkayin N. Risk factors for renal scarring in children with primary vesicoureteral reflux disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24: 54-59.