

소아 요로감염에서 발열과 신반흔의 관계

고려대학교 의과대학 소아과학교실, 의학통계학교실*

정지인 · 임동희 · 임형은 · 박만식* · 유기환 · 홍영숙 · 이주원

= Abstract =

Fever Duration and Renal Scar in Pediatric Urinary Tract Infection

Ji In Jung, M.D., Dong Hee Lim, M.D., Hyung Eun Yim, M.D., Man Sik Park, Ph.D.*
Kee Hwan Yoo, M.D., Young Sook Hong, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University
Department of Biostatistics*, College of Medicine, Korea University

Purpose : Urinary tract infections(UTIs) are not uncommon findings in febrile pediatric patients and approximately one third of patients with UTI may have renal scars. This research was intended to establish the relationship between duration of fever and renal scars.

Methods : The medical records of 143 patients were reviewed retrospectively. Inclusion criteria were as follows: 1) fever as defined by an axillary temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, 2) accurate history of fever duration and the use of antibiotics 3) no previous history of UTI and 4) positive urine culture. We observed whether the longer fever duration could be associated with the development of initial renal defects and subsequent renal scars, increased C-reactive protein(CRP), leukocytosis and the presence of vesicoureteral reflux(VUR).

Results : 1) Patients with longer fever duration after antibiotics showed more frequent initial renal defects($P=0.014$). However, fever duration before antibiotic use was not associated with the development of initial renal defects($P=0.244$). 2) Incidence of renal scar increased with fever duration before antibiotic use($P=0.006$) and fever duration after antibiotic use($P=0.015$). 3) CRP correlated with the fever duration after antibiotic use($r=0.287$, $P=0.003$). 4) There was no relationships between fever duration and VUR($P>0.05$).

Conclusion : Our data suggest that fever duration before/after antibiotic use is significantly associated with the increased development of renal scars in pediatric UTI. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008;12:70-77)

Key Words : Urinary tract infection, Fever, Scar, C-reactive protein, Leukocytes, Vesico-ureteral reflux

서 론

요로감염은 발열이 있는 영아의 약 5%를 차지

하며[1], 발열이 있는 요로감염 환자의 대부분은 신우신염이고 그 중 약 1/3에서는 신반흔이 발생할 수 있어[2, 3] 고혈압과 만성 신부전 등의 위험이 증가한다[4-8].

접수 : 2008년 3월 31일, 승인 : 2008년 4월 10일
책임저자 : 유기환, 서울특별시 구로구 구로동 80번지
고려대학교 의료원 구로병원 소아청소년과
Tel : 02)2626-1229, Fax : 02)2626-1249
E-mail : guroped@korea.ac.kr

급성 신우신염에서 세균의 내독소와 생성물 등에 의하여 Interleukin-1(IL-1), Tumor necrosis factor(TNF) 등이 분비가 증가하여 발열을 비롯한 여러 가지 급성기 반응이 발생하게 되며[9, 10],

또한 섬유아세포의 상처 부위로의 이동과 증식을 촉진하여 조직의 재형성, 즉 신반흔의 형성을 유도한다[10-13]. Miller와 Philips 등은 동물 실험에서 신손상이 세균의 개수와 매우 밀접한 관계를 갖는다고 하였다[14, 15]. 즉, 즉각적인 항생제 치료로 세균의 개수가 감소하면 신반흔 발생도 감소될 것이다. 또한 임상적으로도 신우신염 환자의 발열이 지속되는 경우 정맥 항생제 사용의 적응증이 될 뿐 아니라 신 농양 등의 합병증의 가능성을 고려해야 하므로[16] 발열의 소실은 치료 경과를 판단하는 지표로 여겨지고 있다.

본 연구에서는 치료가 지연되는 경우와 항생제 치료에도 불구하고 발열이 지속되는 경우에 대하여 초기 신결손과 신반흔 발생의 위험도를 예측하고 발열 기간과 C-reactive protein(CRP), 백혈구 수, 방광요관역류와의 관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2002년 3월부터 2007년 3월까지 발열을 주소로 내원하여 요로감염으로 진단 받은 15세 미만 초진 환자 406명을 대상으로 항생제 사용 전, 후 발열 지속기간 및 총 발열기간에 따라 초기 신결손 및 6개월 후 신반흔 여부, CRP, 백혈구수, 방광요관역류 유무 등에 차이가 있는지 입원기록을 후향적으로 분석하였다. 발열은 액와 체온계로 37.5℃ 이상인 경우로 정의하였으며 정확한 발열 기간 및 항생제 사용기간을 알 수 없는 환아와 이전 요로감염의 과거력이 있는 환아, 그리고 원내 감염 환아, 입원 후 시행한 영상 진단 검사상 방광요관역류를 제외한 구조적인 이상이 있는 환아는 연구에서 제외하여 143명의 환아가 연구 대상에 포함되었다. 요배양검사 양성은 무균채뇨백뇨의 경우 단일 세균이 10^5 CFU/mL 이상이거나 도뇨관 채뇨로 10^4 CFU/mL 이상, 그리고 치골상부 흡인에 의하여 채취한 소변에서 10^3 CFU/mL 이상의 균주가 배양될 때 양성으로 판단하였다[17, 18]. 모든 환아의 소변 검체는 내원 후 즉시 채취되었으며

항생제 투여는 소변 채취 후에 시작되었다.

^{99m}Techneium-dimercaptosuccinic acid(DMSA) 신스캔을 입원 첫 주에 시행하고 이후 3-6개월에 재시행하였다. 초기 신결손은 요로 감염 진단 당시 첫 DMSA신스캔에서 결손이 보이는 경우로 정의했고, 이때 신 위축을 보이는 경우는 연구대상에서 제외시켰다[19]. 신반흔은 초기 신결손을 보이는 환아들에게 6개월 후 DMSA신스캔을 반복 시행하여 신결손이 지속되는 경우로 정의하였다[20]. 그러나 후기 DMSA 신스캔 시행할 때까지의 기간 동안 요로감염이 재발한 환아는 연구대상에서 제외하였다.

배뇨 중 방광요도조영술은 신우신염 후 1주에서 4주 사이에 시행되었으며 방광요관역류의 유무와 정도를 국제 소아 방광요관역류연구회의 분류에 따라 1등급에서 5등급으로 구분하였다[21]. 1, 2등급의 역류를 경증의 방광요관역류, 3에서 5등급의 역류를 중증의 방광요관역류로 간주하였다[22].

자료는 SAS 9.1(SAS Inc., Cary, NC, U.S.A)을 이용하였으며 평균±표준편차로 표시하였다. Wilcoxon 순위합검정, 독립 양표본 t검정, Spearman 상관계수를 이용하였으며 신결손과 신반흔에 영향을 주는 요소의 분석에는 단순 로지스틱 회귀 분석을 이용하여 교차비(OR), 95% 신뢰구간(CI)를 표시하였으며 $P < 0.05$ 일 때를 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성 및 검사조건

2002년 3월부터 2007년 3월까지에 구로병원 소아청소년과를 내원하여 요로감염으로 진단된 환아는 모두 406명이었으며 그 중 연구 기준을 만족하는 환아는 143명이었다. 환아의 평균 연령은 17.8 ± 32.2개월이었으며 중간 연령은 5개월이었다. 1세 미만의 환아는 100명, 1세 이상의 환아는 43명이었으며 전체 환아 중 남아가 94명이고 여아가

49명이었다. 1세 미만의 환자 중에서는 75명이 남아, 25명이 여아로 남아가 의미 있게 많았으며($P < 0.05$) 1세 이상 환자 중에서는 남아가 19명 여아가 24명으로 성별의 차이가 없었다. 소변 배양 검사상 143명의 환자 중 114명(80%)에서는 *Escherichia coli*가 배양되었고 *Enterococcus fecalis*와 *Klebsiella pneumoniae*가 각각 6명(4%), 그 밖에도 *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella ornitolytica* 등이 배양되었다.

환아들은 평균 2.7 ± 2.7 일의 발열 후 본원에 내원하였으며 항생제 치료 후 1.2 ± 1.5 일에 발열이 소실되었다. 평균 총발열 기간은 4.0 ± 3.2 일이었다.

내원당시 시행한 CRP는 60.3 ± 63.6 mg/L, 백혈구수는 $14,596 \pm 7,234/\text{mm}^3$ 이었다. 내원 1주일 이내에 시행한 DMSA 신스캔에서 초기 신결손이 발견된 환아는 132명 중 62명(47%) 이었고, 3-6개월 후에 시행한 DMSA 신스캔에서 신반흔이 있었던 환아는 추적 DMSA신스캔을 시행한 36명 중 23명(64%) 이었다. 117명 중 30명(26%)의 환아에서 방광요관역류가 관찰되었고, 그 중 23명(77%)은 중증의 방광요관역류를 보였다.

Table 1. Clinical Factors Predictive of Risk of Renal Defects in Pediatric Urinary Tract Infection: Univariate Analysis

Predictive factor	OR(95% C.I.)	P value
Age(months)	1.013(0.999-1.027)	0.060
WBC(μL)	1.000(1.000-1.000)	0.029
CRP(mg/dL)	1.010(1.003-1.016)	0.003
Fever duration before antibiotics	1.078(0.950-1.224)	0.244
Fever duration after antibiotics	1.436(1.077-1.914)	0.014
Low grade VUR	0.530(0.097-2.884)	0.462
High grade VUR	4.768(1.621-14.023)	0.005

Abbreviations : OR, odd ratio; C.I. confidence interval; WBC, White blood cell; CRP, C-reactive protein; VUR, vesico-ureteral reflux

2. 발열기간과 신결손과의 관계

항생제 사용 후 발열이 지속될수록 초기 신결손의 발생이 증가였으나(OR=1.436, 95% CI 1.077-1.914, $P=0.014$) 항생제 쓰기 전 발열기간과 초기 신결손의 관계는 관찰되지 않았다(Table 1).

3. 발열기간과 신반흔 과의 관계

1) 항생제 사용 전 열이 오래 날수록(OR=1.381, 95% CI 1.149-1.659, $P < 0.001$), 항생제 사용 후에 발열이 지속될수록(OR=1.422, 95% CI 1.071-1.889, $P=0.015$) 모두 신반흔이 높게 나타났다(Table 2).

2) 항생제 치료전 발열기간이 3일 이상이었던 환아는 41명이었고 초기 신결손을 보인 환아는 22명(54%) 이었으며, 추적 검사를 시행받은 17명 모두에서 신반흔이 관찰되었다(Fig. 1).

3) 항생제 사용 후 발열 지속기간이 48시간 이상인 환아는 15명(11%)이었으며 이 중 초기 신결손이 관찰되었던 환아는 12명(80%)이었고 이 중 62%의 환아에서 신반흔이 관찰되었다. 반면 48시간 이내인 군에서는 신반흔 발생율이 16%로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$).

4. CRP와 발열기간 및 신결손,신반흔과의 관계

1) 입원 당시 측정된 혈청 CRP 가 높을수록 항

Table 2. Clinical Factors Predictive of Risk of Renal Scar in Pediatric Urinary Tract Infection: Univariate Analysis

Predictive factor	OR(95% C.I.)	P value
Age(months)	1.001(0.978-1.024)	0.939
WBC(μL)	1.000(1.000-1.000)	0.007
CRP(mg/dL)	1.013(1.006-1.020)	<0.001
Fever duration before antibiotics	1.381(1.149-1.659)	<0.001
Fever duration after antibiotics	1.422(1.071-1.889)	0.015
Low grade VUR	0.950(0.103-8.756)	0.964
High grade VUR	8.549(2.793-26.173)	<0.001

Abbreviations : OR, odd ratio; C.I. confidence interval; WBC, White blood cell; CRP, C-reactive protein; VUR, vesico-ureteral reflux

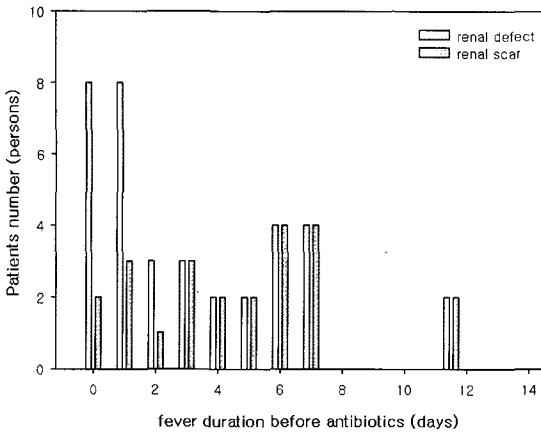


Fig. 1. Initial renal defects and renal scars according to fever duration before antibiotic use. Initial renal defects were shown in 22 out of 41 patients with fever more than 3 days before antibiotics, and renal scars developed in all 17 out of 17 patients who underwent DMSA after 6 months.

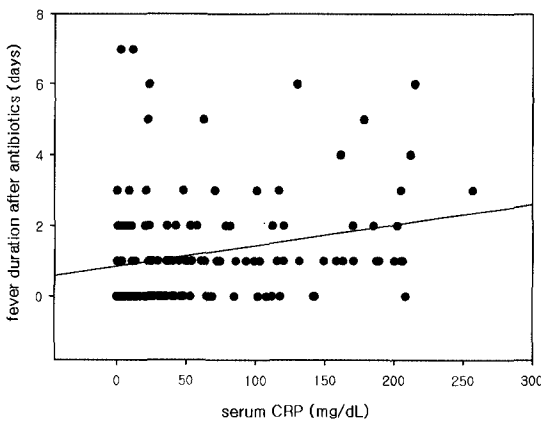


Fig. 2. Correlation of CRP and fever duration after antibiotic use. Serum CRP correlated positively with fever duration after antibiotic use ($r=0.287$, $P=0.003$).

생제 사용 후 발열기간이 증가하였다($r=0.287$, $P=0.003$)(Fig. 2). 항생제 사용 전의 발열기간과 CRP와는 연관성이 없었다($P=0.716$).

2) 신반흔이 있는 군과 없는 군의 CRP평균은 각각 104.94 ± 73.02 mg/L와 47.54 ± 55.56 mg/L이었으며 CRP가 높은 군에서 신결손과($OR=1.010$, 95% CI 1.003-1.016, $P=0.003$) 신반흔의($OR=1.013$, 95% CI 1.006-1.020, $P<0.001$) 발생이 모두 증가하였다(Table 1, 2).

5. 백혈구수와 발열기간 및 신결손, 신반흔의 관계

1) 말초혈액 백혈구수는 발열기간과의 연관성이 없었다($P>0.05$).

2) 신 반흔이 발생한 군과 발생하지 않은 군에서는 백혈구 평균을 비교하면 각각 $18,365 \pm 8670/\text{mm}^3$ 와 $13,642 \pm 6219/\text{mm}^3$ 으로 유의한 차이를 보였으며($P=0.004$) 백혈구 치가 높은 환아일수록 신결손($P=0.029$)과 신반흔($P=0.007$)이 모두 증가하였다(Table 1, 2).

6. 방광요관역류와 발열기간 및 신결손, 신반흔과의 관계

1) 방광요관역류 유무 또는 정도는 발열기간과 상관성이 없었다($P>0.05$).

2) 중증의 방광요관역류가 있는 환아는 역류가 없는 환아에 비해 신결손 발생이 유의하게 높았다($OR=4.768$, $P=0.005$, 95% CI 1.62-14.023). 경중 방광요관역류에서는 의미 있는 신결손의 증가를 보이지 않았다(Table 1).

3) 경중 방광요관역류에서는 의미 있는 신반흔 발생을 보이지 않았으나 중증 방광요관역류가 있는 군은 역류가 없는 군에 비해 신반흔 발생률이 약 7.5배 이상 더 높았다($OR=8.549$, $P<0.001$, 95% CI 3.084-102.272)(Table 2).

고 찰

본 연구에서 신결손은 치료 전 발열기간과는 관련이 없이 항생제 투여 후에도 발열이 지속되는 군에서만 높게 나타났으며 신반흔은 치료 전과 후 발열기간이 길었던 경우 모두에서 유의하게 높게 나타났다. 내원 당시 CRP가 높았던 환아들은 항생제 치료 후에도 발열이 지속되었고 신반흔 발생도 유의하게 증가하였다. 방광요관역류는 발열기간에 영향을 주지는 않았으나 중증 방광요관역류가 있는 경우 신결손과 신반흔 발생 위험도가 모두 증가함을 알 수 있었다.

요로감염 환아에서 발열이 시작된 후 즉각적인

항생제 치료가 이루어지지 않을 경우 신반흔의 발생이 증가하였다는 많은 연구들이 있었다[23, 24]. Hoberman 등[25]은 발열 24시간 이내 치료를 시작한 군에서 치료가 늦었던 군에 비해 신반흔 형성이 적게 나타났으나 통계적으로는 유의하지 않았다고 보고하였으며, Doganis 등[26]에 의한 최근 연구에서도 신속한 항생제 치료가 초기 신결손의 발생을 억제하였으나 신반흔의 발생 빈도는 감소시키지는 못하여서 신염이 이미 발생한 후에는 신속한 항생제 투여도 신반흔 발생을 억제하지 못한다고 보고하였다. Stokland 등[27]도 48시간 이내의 발열 후 치료를 시작했던 군과 48시간 이상 발열이 지속되었던 군에서 DMSA를 시행했을 때 두 군간에 신결손의 정도는 차이가 없었다고 보고하였다. 본 연구에서도 마찬가지로 항생제 사용 전 발열기간에 따른 초기 신결손의 증가는 관찰되지 않았으나 신반흔의 발생은 유의하게 낮게 나타났다. 즉 치료를 빨리 시작한다고 해서 초기 신결손이 감소하지는 않으나 신반흔으로 남게 되는 것은 억제할 수 있다는 것을 의미한다. 즉, 항생제 치료는 초기 염증 반응 자체를 감소시키는 효과보다는 후기 리모델링 과정에 관여하는 것으로 추측된다. 특히 3일 이상의 발열이 지속된 후에 치료를 시작한 환아들의 경우 초기 신결손의 빈도는 3일 이전에 치료를 시작한 군에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았으나 모두 신반흔으로 진행된 흥미로운 결과를 보였다(Fig. 1).

Han 등[28]은 치료 후 발열이 48시간 이내인 군과 이상인 군을 나누어 신결손 차이에는 유의한 차이가 없었다는 보고를 하였다. 반면 Fernandez-Menendez 등[23]은 항생제 사용 후에도 24시간 이상 발열이 지속되면 신결손이 유의하게 증가한다고 하였다. 신반흔에 대한 몇몇 연구에서는 유의한 결과는 보이지 않았다[25, 29]. 그러나 이번 연구에서는 항생제 치료에도 발열이 지속되는 경우 신반흔 발생이 높게 나타났는데(Table 3) 특히 치료를 시작한 후에도 48시간 이상 발열이 지속되었던 환아에서는 62%에서 신반흔이 발생하여 48시간 이

내에 소실되었던 군(16%)에 비하여 유의하게 신반흔의 발생 빈도가 높게 나타났다. 즉 항생제 치료에 48시간 이상 반응하지 않을 경우 신반흔이 합병증으로 발생할 가능성이 높음을 예측할 수 있다.

또한 내원 당시 혈액검사상에서 CRP가 증가되어 있을 경우 항생제 치료 후에도 발열이 지속되는 경향을 보였으며 신결손과 신반흔이 모두 높게 나타났다. 이는 여러 다른 연구들에서 신결손과 신반흔이 있는 환아군에서 CRP가 유의하게 높게 나타난다는 보고와 일치하는 결과이다[30, 31].

백혈구수는 발열기간과 관계가 없었으나 백혈구수가 증가되어 있는 경우 유의한 신결손과 신반흔의 증가가 관찰되었으므로 CRP와 백혈구수는 신결손, 신반흔을 예측할 수 있는 인자로 보인다.

방광요관역류와 발열기간은 관계가 없었으며 중증의 방광요관역류가 있는 환아에서 초기 신결손 및 신반흔의 발생률이 더 높은 것으로 나타났는데 Garin 등[32]의 연구에서도 1년간 방광요관역류가 있는 환자를 추적관찰 했을 때 경증의 방광요관역류는 요로감염, 신우신염, 신반흔의 위험을 증가시키지 않고 중증의 방광요관역류만이 신반흔의 위험요소라고 보고하였으며 그 외에도 방광요관역류의 중증도가 신반흔의 위험도를 높일 수 있다는 많은 연구들이 있었다[24, 32-36].

아직까지 방광요관역류가 어떠한 기전으로 신반흔 형성에 기여하는지 정확히 알려져 있지는 않으나 현재 제시되고 있는 가능성으로는 방광요관역류로 인하여 신장 내 혈액 순환에 장애가 발생하여 레닌 안지오텐신 시스템이 활성화되면서 안지오텐신 II가 분비된다. 이는 Transforming growth factor- β (TGF- β)의 발현을 증가시키는데 이 TGF- β 는 현재 신우신염 후에 신반흔을 형성하는 데에 관여하는 주요한 사이토카인으로 알려져 있다[11, 37-39]. 또한 중증의 방광요관역류가 있는 환아에서 신내 역류가 신손상을 더욱 광범위하게 일으키기 때문에 신반흔이 첫번째 요로감염으로도 생기기 쉽다는 가설도 있다[40].

결론적으로 치료가 지연되거나 항생제 사용 후에도 발열이 지속되는 경우 신반흔의 발생 위험도가 증가하므로 발열 기간 및 CRP, 백혈구수, 중증의 방광요관역류의 유무로 초기 신결손 및 신반흔을 예측하는데 이용하여 더욱 적극적인 치료를 해야 할 것이다.

한 글 요 약

목적 : 요로감염은 소아 발열의 흔한 원인이며 합병증으로 초래되는 신 반흔은 고혈압이나 만성 신부전으로 진행할 수 있다. 본 연구에서는 요로감염에 의한 발열지속기간이 신 반흔이나 방광요관역류 등 위험요소에 영향을 미치는지 알고자 하였다.

방법 : 2002년 3월부터 2007년 3월까지 소아 청소년과에 입원한 15세 미만 초진환자 중 1) 발열을 주소로 하고 2) 입원 전 발열 기간 및 항생제 사용의 정확한 병력을 알 수 있으며 3) 요로감염으로 처음 진단된 환자 143명을 대상으로 항생제 사용 전, 후 발열 지속기간에 따라 초기 신 결손 및 6개월 후 신 반흔 여부, CRP, 말초 혈액 백혈구, 방광요관역류 유무 등에 차이가 있는지 알아보았다.

결과 : 1) 항생제 사용 후 발열 지속기간이 길수록($P=0.014$) 초기 신 결손은 증가하였다. 그러나 항생제 사용 전 발열기간은 상관이 없었다.

2) 항생제 사용 전($P=0.006$)과 후($P=0.015$)의 발열 지속기간이 길수록 신 반흔 발생은 증가하였다.

3) 항생제 사용 후 발열 지속기간이 길수록 CRP도 높았다($r=0.287$, $P=0.003$).

4) 말초 혈액 백혈구 수 및 방광요관역류 및 등급은 항생제 사용 전, 후 발열 지속기간에 따라 차이를 보이지 않았다.

결론 : 소아 요로 감염에서 항생제 사용 전과 후의 발열 기간이 길어질수록 신 반흔의 위험이 증가한다. 그러므로 지속적인 열을 동반한 요로 감

염 환아는 보다 적극적인 치료와 관찰이 요구된다

참 고 문 헌

- 1) Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. J Pediatr 1993;123:17-23.
- 2) Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. Pediatr Infect Dis J 1997;16:11-7.
- 3) Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection:role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. J Pediatr 1996; 129:815-20.
- 4) Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. BMJ 1989; 299:703-6.
- 5) Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesico-ureteric reflux. BJU Int 2004;93:591-5.
- 6) Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. Pediatr Nephrol 2004;19:1122-6.
- 7) Bailey RR. End-stage reflux nephropathy. Nephron 1981;27:302-6.
- 8) Senekjian HO, Suki WN. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Am J Nephrol 1982;2:245-50.
- 9) Sheu JN, Chen MC, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring. Nephrology 2007;12:487-93.
- 10) Strutz F, Neilson EG. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. Springer Semin Immunopathol 2003;24: 459-76.
- 11) Muller GA, Zeisberg M, Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. Nephrol Dial Trans-

- plant 2000;15(Supple 6):76-7.
- 12) Chromek M, Tullus K, Hertting O, Jaremko G, Khalil A, Li YH, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute pyelonephritis and renal scarring. *Pediatr Res* 2003;53:698-705.
 - 13) Hewitson TD, Darby IA, Bisucci T, Jones CL, Becker GJ. Evolution of tubulointerstitial fibrosis in experimental renal infection and scarring. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:632-42.
 - 14) Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: The relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981; 19:654-62.
 - 15) Glauser MP, Lyons JM, Braude AI. Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. *J Clin Invest* 1978;61:403-7.
 - 16) Wang YT, Lin KY, Chen MJ, Chiou YY. Renal abscess in children: a clinical retrospective study. *Acta Paediatr Taiwan* 2003; 44:197-201.
 - 17) Currie ML, Mitz L, Raasch CS, Greenbaum LA. Follow-up urine cultures and fever in children with urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1237-40.
 - 18) Bachur R. Nonresponders: prolonged fever among infants with urinary tract infections. *Pediatrics* 2000;105:e59.
 - 19) Risdon RA. The small scarred kidney in childhood. *Pediatr Nephrol* 1993;7:361-4.
 - 20) Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99m Technetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr* 1997; 147:1327-32.
 - 21) Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. International reflux study in children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
 - 22) Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
 - 23) Fernández-Menéndez JM, Málaga S, Mate-sanz JL, Solís G, Alonso S, Pérez-Méndez C. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Paediatr* 2003;92:21-6.
 - 24) Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol* 1983;129:1190-4.
 - 25) Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79-86.
 - 26) Doganis D, Sifas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007;120: e922-8.
 - 27) Stokland E, Hellström M, Jacobsson B, Jodal U, Lundgren P, Sixt R. Early 99mTc dimercaptosuccinic acid(DMSA) scintigraphy in symptomatic first-time urinary tract infection. *Acta Paediatr* 1996;85:430-6.
 - 28) Han HJ, Kim JH, Lee HS, Lee IS. The significance of renal imaging studies in the diagnosis of acute pyelonephritis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;2:212-9.
 - 29) Jung SW, Jung KH, Kim MH, Lee JE, Hong YJ, Son BK. Factors associated with renal scarring in children with a first episode of febrile urinary tract infection *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:56-63.
 - 30) Lee HJ, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux *Pediatr Nephrol* 2006;21:1281-4.
 - 31) Spencer JR, Schaeffer AJ. Pediatric urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1986; 13:661-72.
 - 32) Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;111:626-32.

- 33) Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with ^{99m}technetium dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol* 1992;147:1327-32.
- 34) Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteral reflux 1978;53:210-7.
- 35) Jakobsson B, Jacobson SH, Hjalmas K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage identification of high and low risk children. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:31-9.
- 36) Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14:385-8.
- 37) Maruyama T, Hayashi Y, Nakane A, Sasaki S, Kohri K. Intermittent pressure-loading increases transforming growth factor-beta-1 secretion from renal tubular epithelial cells: in vitro vesicoureteral reflux model. *Urol Int* 2005;75:150-8.
- 38) Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-7.
- 39) Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000;15:290-301.
- 40) Jakobsson B, Nolstedt L, Svensson L, Soderlundh S, Berg U. ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid(DMSA) in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol* 1992;6:328-34.