

발열성 요로감염 영아에서 방광요관역류와 연관된 흉선의 크기

고려대학교 구로병원 소아청소년과

정성관 · 박규희 · 임형은 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원

= Abstract =

The Relationship between Thymic Size and Vesicoureteral Reflux in Infants with Febrile Urinary Tract Infection

Seong Kwan Jung, M.D, Kyu Hee Park, M.D., Hyung Eun Yim, M.D., Ph.D.
Kee Hwan Yoo, M.D., Ph.D., Young Sook Hong, M.D., Ph.D.
and Joo Won Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Guro Hospital, Korea University, Seoul, Korea

Purpose: Thymus is a lymphoproliferative organ that changes size in various physiological states in addition to some pathological conditions. Thymus is susceptible to involution, and shows a dramatic response to severe stress. Thymic measurements may be helpful in various diseases. UTI (urinary tract infection) is most common bacterial infection in infants and VUR (vesicoureteral reflux) is a common abnormality associated with UTI. In our study, the size of thymus was compared on the premise that a greater stress is exerted on the body when UTI is accompanied by VUR, than when occurs on its own.

Methods: Thymic size was measured on standard chest anteroposterior radiographs and expressed as the ratio between the transverse diameter of the cardiothymic image at the level of the carina and that of the thorax (CT/T). The medical records of 99 febrile urinary tract infection infants without other genitourinary anomalies except VUR were reviewed retrospectively.

Results: Among 99 patients with febrile UTIs, 25 were febrile UTI without VUR and 74 with VUR. For the UTI with VUR group, there was a significant decrease in the thymic size compared to the those without VUR group (0.382 ± 0.048 vs 0.439 ± 0.079 , $P < 0.05$). However, there were no differences in the duration of fever and WBC, CRP between the UTI with VUR and UTI without VUR. In addition, there were no differences in the cardiothymic/thoracic ratios between renal defects and renal scars in febrile UTI patients.

Conclusion: The results of this study show that the shrinkage of thymus was more frequently found in the UTI patients with VUR. Therefore, awareness of the risks associated with thymic size is important for the appropriate work up and management of UTI patients. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:215-221)

Key Words: Urinary tract infection, Thymus, Vesicoureteral reflux, infant

서 론

흉선은 태생학적으로 제 3, 4 인두 주머니가 앞, 아래쪽으로 성장하여 형성된 일차 림프성 기관으로 세포면역에 관여하는 T 세포의 분화 및 성숙, 특히 면역 기전을 발달시키는데 중요한 역할을 한다[1]. 태생기때부터 발달하여 신생아때 체중에 비해 상대적으로 커지며, 사춘기 때에 최대로 커졌다가 그 후에 점점 퇴축되게 된다[2]. 흉선은 나이와 연관된 퇴축뿐만 아니라 급성 스트레스, 영양부족, 물리적 스트레스, 이식편대숙주 질환, 급성 호흡 곤란 증후군, 외상 및 패혈증과 같은 상태에도 급성 퇴축반응을 보인다[3-6].

흉선의 크기는 흉부방사선 사진 및 초음파, CT나 MRI로 측정할 수 있는데 초음파, CT 등으로 직접 측정하는 방법보다 흉부 방사선사진에서 심흉선/흉곽의 비율을 통해 간접적으로 측정하는 방법이 간단하여 널리 이용되고 있다[7-8]. 현재까지 소아에서는 흉선의 크기와 용모양막염 및 호흡 곤란 증후군이 있는 미숙아, 자연분만 출생여부 등이 연구되어 왔었고 최근에는 아토피 피부염이나 알레르기 질환에서 연관성도 연구되어 보고된 바 있다[9, 10].

신생아 시기의 가장 흔한 세균성 감염은 요로감염으로 알려져 있는데, 일차성 방광요관역류는 발생학적으로 태내에서 방광요도접합부의 벨브기전의 선천성 이상으로 인해 형성되며 방광요관역류가 있는 경우 요로감염이 일어나기 쉽고 신반흔의 가능성이 높다고 알려져 있다[11]. 요로감염 발생시 신장에 큰 영향을 줄 수 있는 방광요관역류가 있는 상태는 곧 체내에서의 스트레스로 작용할 수 있으며 이는 신생아 시기의 면역에 주요한 부분을 담당하고 있는 흉선에 영향을 미칠 수 있을 것이라는 가설하에 저자들은 영아에서 간단히 시행할 수 있는 흉부 방사선 사진을 이용하여 발열성 요로감염 환자의 방광요관역류 동반여부가 흉선의 크기에 영향을 미치는지에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 1월부터 2009년 4월까지 고려대학교 구로 병원에 발열로 내원하여 소변검사상 균이 확진된 3개월 미만의 환자 181명 중 출생력상 용모양막염이나 조기양막파수, 심장질환, 출생당시 스트레스 등이 있었던 만삭아나 미숙아 31 명과 내원 이전 상기도감염이나 발열 등 타 질환이 동반된 적이 있던 29명, 그리고 내원 당시 다른 질병이 동반되어 있는 환자 12명도 제외하였다. 방광요관역류 검사를 시행하지 않은 환자 10명도 역시 대상에서 제외하였다.

2. 방법

소변검사는 모두 도뇨관 채뇨나 방광천자로 이루어졌으며 도뇨관 채뇨의 경우 배양균주는 10^5 CFU/mL 이상, 치골상부 방광천자의 경우 그람 양성 세균은 10^4 CFU/mL인 경우 요로감염으로 진단하였고 모든 환자의 소변 검체는 내원 후 즉시 채취되었으며 항생제는 소변 채취 후 바로 투여되었다.

모두 입원 중 복부초음파, ^{99m}Tc -DMSA 신스캔, 배뇨성요도방광조영술을 시행받았으며 균주 감수성에 맞게 항생제 치료는 7일에서 14일 유지하였다. 방광요관역류의 유무와 정도는 국제 소아 방광요관역류연구회의 분류에 따라 1등급에서 5등급으로 분류하였다.

각 환자에서 성별, 진단 당시 나이, 출생 체중, 입원 당시 백혈구 수, C반응성단백, 발열 기간, 심흉선/흉곽 비율을 측정하여 후향적으로 분석하였다. 흉선의 크기는 심흉선/흉곽 비율로 측정하였고 모두 내원 당일 흉부 전후 방사선 사진으로 시행하였으며 심흉선/흉곽 비율은 기관 용골의 선상에서 측정된 흉선폭을 최대 흉곽폭으로 나눈 식으로 정의하였다.

통계는 SPSS 12.0.1을 이용하여 각 군에서 T-test

를 시행하였으며 $P < 0.05$ 일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

총 99명의 발열성 요로감염으로 진단된 대상군에서 방광요관역류를 가지고 있는 환아군은 74명으로 재태연령은 38.55 ± 0.99 주, 출생체중은 $3,375 \pm 412$ g 이었으며 방광요관역류가 없는 환아군은 총 25명으로 재태연령은 39.76 ± 0.88 주, 출생체중은 $3,323 \pm 400$ g 이었다. 각 군에서 요로감염이 진단된 개월수는 2개월로 유의한 차이가 없었다. 방광요관역류가 있는 군은 남자 32명, 여자 42명이었으며 방광요관역류가 없는 군의 남녀 분포는 남자 14명, 여자 11명이었다 (Table 1).

99명 중 83명(84%)에서는 *Escherichia coli*가 배양되었고 *Klebsiella oxytoca*가 8명(8%), 그 밖에 *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* 등이 배양되었다. 발열성 요로감염 환아들 중 방광요관역류를 가지고 있는 환아군에서 WBC와 C반응성단백은 $14,559 \pm 6,229/\text{mm}^3$ 와 51.47 ± 52.61 mg/L였으며 방광요관역류가 없는 환아군에서 $13,352 \pm 5,547/\text{mm}^3$ 와 45.48 ± 42.56 mg/L를 보여 두 군간에 큰 차이는 없었다. 두 군간의 발열기간 역시 큰 차이를 보이지 않았다 (2.55 ± 2.12

일 vs 2.6 ± 1.63 일) (Table 2). 이에 반해 두 군에서 심흉선/흉곽 비율은 (0.439 ± 0.079 vs 0.382 ± 0.048 , $P < 0.05$)로 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Fig. 1). 방광요관역류의 유무와 상관없이 발열성 요로감염으로 진단된 99명의 환아 중 신결손이 있는 환아는 22명, 신반흔이 있는 환아는 4명이었으며 신결손 유무에 따른 심흉선/흉곽 비율의 차이(0.431 ± 0.076 vs 0.402 ± 0.077 , $P > 0.5$)는 보이지 않았으며 신반흔의 유무에 따른 차이(0.465 ± 0.086 vs 0.402 ± 0.049 , $P > 0.05$) 역시 통계적으로 유의하지 않았다. 신결손이 있는 환아에서 방광요관역류가 있는 환아는 10명

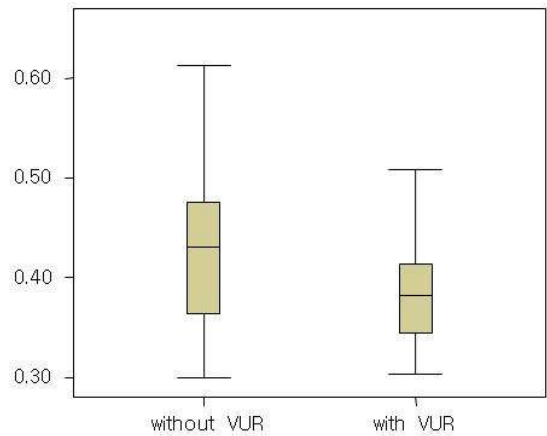


Fig. 1. Boxplot comparing CT/T ratio between febrile UTI patients without VUR and with VUR.

Table 1. The Characteristics of Febrile UTI Patients

	Febrile UTI without VUR	Febrile UTI with VUR	P value
Sex	Male : 14, Female : 11	Male : 32, Female : 42	NS
Age at diagnosis (months)	2.17 ± 0.71	1.76 ± 0.78	NS
Infant birth weight (grams)	$3,323 \pm 400.8$	$3,375 \pm 412.9$	NS

Table 2. The Details of Febrile UTI Patients

	Febrile UTI without VUR	Febrile UTI with VUR	P value
WBC (mm^3)	$14,559 \pm 6,229$	$13,352 \pm 5,547$	NS
CRP (mg/L)	51.47 ± 52.61	45.48 ± 42.56	NS
Duration of fever (day)	2.55 ± 2.12	2.6 ± 1.63	NS
Cardiothymic/thoracic ratio	0.439 ± 0.079	0.382 ± 0.048	$P < 0.05$

으로 심흉선/흉곽 비율은 0.39 ± 0.05 이며 방광요관 역류가 없는 환아는 12명으로 0.41 ± 0.09 로 통계적으로 유의하지 않았다 ($P > 0.05$).

고 찰

흉선은 태생기와 출생 직후에 주로 림프구를 생성하고 이 중 T-림프구는 대부분 림프절과 비장 같은 다른 림프기관으로 이동하여 체액성 효과를 나타내며, 특히 림프구 생산 촉진과 면역능력 발달에 기여한다. 흉선은 다른 기관에 비해 일찍 발달하여 사춘기 이후 퇴축성 변화를 보이며 35-38주령에는 13g으로 재태연령에 따라 점점 증가한다[12, 13].

흉선은 심한 감염이 있으면 작아지고 회복되면 커진다. 흉선의 크기 변화에 영향을 미칠수 있는 요인들로 심한 감염이나 스트레스, 스테로이드 치료, 모유수유 여부 등이 있고[14, 15, 18, 31], 흉선의 크기는 흉선 세포의 높은 교체율로 인한 미세변화 및 흉선 간질세포의 수적변화에 의해서도 영향을 받을 수 있다[16]. 어떤 자극이 가해지면 피질 흉선세포가 빠르게 소실되며 그 일부는 스테로이드의 세포 용해성 작용에 기인하게 된다. 스트레스성 퇴축은 주로 시상하부-뇌하수체-부신축의 활성화로 조절된다고 알려져 있다. Selye [17]에 의하면 스트레스로 분비되는 코티코스테로이드가 흉선세포당 2천개 가량의 수용체를 가지는 피질 흉선세포들의 세포자멸사를 일으킨다고 보고하였다. Naeye 등[19]은 호흡곤란 증후군으로 사망한 신생아들의 부검결과에서 흉선의 크기가 커져있음을 밝혔다. Claudio 등은 용모양막염과 흉선의 크기가 작은 것의 상관관계를 광범위한 림프구의 소모로 설명하였다[8]. 이 같은 연구들은 결국 감염을 더 잘 일으킬 수 있는 환아의 상태나 스트레스를 많이 받을 수 있는 상태로 인해 흉선의 크기가 변할 수 있다는 것을 나타내고 있다. 앞서와 같이 미숙아의 경우 만삭아에 비해 타 질환의 동반 가능성이 높고 감염에 취약하고, 조기 양막파수나 용모양막염을 앓은 산모에서 출생한 환아의 경

우 흉선의 크기가 더 작게 관찰되었다는 연구들이 있어 본 연구에서는 요로감염 이외의 스트레스를 최대한 배제하기 위해 만삭아로 출생한 주산기 합병증이 없는, 감염의 과거력이 없는 3개월 미만의 환아를 대상으로 하였다.

흉선의 크기는 생리학적으로 출생 후부터 6개월 까지 약간 커졌다가 12개월까지 다시 작아지는 양상을 보이지만, 초음파 검사상 유의한 차이는 없으므로 밝혀져 있다[19]. 흉선의 크기와 방사선학적 모양은 잘 관찰될 수 있지만 크기의 다양성이 생길 수 있었고 이를 측정하기 위해 초음파 검사 및 전산화 단층촬영 검사가 진단에 도움이 된다고 알려져 있으며 MRI는 도움이 되지 않는다고 한다. 흉부방사선 사진의 경우 심흉선이 부정확한 경우 정확한 흉선의 크기를 반영할 수 없다는 단점이 있지만 영아에서 간접적으로 간편하게 시행할 수 있다는 장점이 있다 [9, 21, 32]. 본 연구에서는 이러한 흉부방사선 사진의 간편한 점과 후향적으로 연구가 이루어졌다는 점으로 연구에 한계가 있기는 하지만 흉선의 크기가 여러 연구들을 통해 증명된만큼 충분히 반영할 수 있을 것으로 생각된다.

Claudio 등에 의하면 재태연령 24주부터 36주까지의 환아들을 각 30명씩 출생한지 6시간 이내에 심흉선/흉곽 비율을 측정된 결과 0.34 ± 0.17 부터 0.36 ± 0.22 의 분포를 보였다[20]. 또한, Gewolb 등의 연구에 의하면 RDS군과 그렇지 않은 군의 심흉선/흉곽 비가 0.35과 0.40으로 신생아의 정상치를 0.4로 보았으며[32], Chen 등의 연구에서는 84명의 건강한 신생아에서 0.45 ± 0.06 의 심흉선/흉곽 비를 보였다 [33]. 본 연구에서 두 군간의 요로감염 진단 당시의 평균 나이는 2개월 정도로 큰 차이가 없으며 출생 체중도 유의한 차이가 없었다. 하지만 스트레스가 최대한 배제된 2개월된 환아에서 심흉선/흉곽 비율의 정상치가 연구된 바가 없기에 향후 정상치에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 발열성 요로감염 환아에서 방광요관 역류의 동반한 경우 환아에게 요로감염과 신반흔을

더 잘 일으킨다고 알려져 있으며 C반응성단백이 신결손과 신반흔과 연관성이 있다고 알려져 있으나 [21] 본 연구에서는 C반응성단백과 백혈구수 등의 감염을 시사하는 검사 결과는 심흉선/흉곽 비율과 연관성이 없었다. 하지만 방광요관역류가 있는 군에서 흉선의 크기가 의미있게 작아져 있는 것을 관찰할 수 있었다. Paolo 등[11]은 용모양막염 신생아에게서 흉선의 크기가 퇴축된다는 것을 직접적인 흉선의 작아진 용적, 결질속질 비율의 감소, 가슴샘세포의 감소, 가슴샘소체의 변성과정 등을 통하여 흉선의 조직학적 변화로 증명하였다. 또한, 생쥐 실험 모델에서 Interleukin-1 α , 1 β 등에 노출된 뒤 흉선의 림프구가 소실되는 것들이 연구된 바 있다. 이는 방광요관역류의 존재가 요로감염이 발생했을 경우 단순히 감염정도를 더 심하게 일으켜서 흉선의 크기를 줄였다는 것 외에 방광요관역류와 연관된 다른 여러 요인들이 흉선에 영향을 줄 수 있다고 생각하였지만 본 연구에서는 코티졸이나 스트레스 호르몬 등은 측정되지 않아 호르몬에 연관된 뚜렷한 인과관계를 설명할 수는 없었다.

또한 방광요관역류가 신장의 염증에 영향을 주는 일으키는 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나 제시되고 있는 가능성 중 하나는 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화되면서 안지오텐신 II가 분비됨으로써 Transforming growth factor- β 의 발현을 증가시키는데 이들은 최근 주요한 사이토카인으로 작용하고 있다고 알려져 있다[23-25]. 레닌-안지오텐신 시스템은 흉선이나 부신 등의 신외조직에서 인체내의 기여도가 매우 적지만 국소적인 병리생리적인 과정에서는 중요한 역할을 하는 것으로 점차 중요성이 알려지고 있다. 흉선의 경우 국소적으로 레닌을 분비하기도 하며 안지오텐신 수용체 1, 2, 4형을 가지고 있다는 것이 밝혀져 있다[26]. 흥미로운 사실은 쥐실험에서 안지오텐신 2형 수용체가 흉선에서 어릴때는 관찰되지만 어른 쥐에서는 관찰되지 않는 것으로 나타나있다[27]. 안지오텐신 II가 세포 성장뿐만 아니라 세포자멸사에도 관여하며[28] 안지오텐신

수용체 2형이 방광요관역류와 밀접한 연관이 있는 것도 잘 알려진 사실이다[29,30]. 이러한 실험들을 통한 가정하에 발열성 요로감염 환아에서 방광요관역류가 있을 경우 안지오텐신 II와 직접적인 연관성이 있고 이는 레닌-안지오텐신 시스템을 통해 흉선에 있는 안지오텐신 II 수용체에 영향을 주어 흉선 퇴축에도 관여하여 본 연구에서와 같은 결과가 도출될 수 있을 것으로 저자들은 가능성을 생각해보지만 아직 실험적으로 보고된 바가 없어 앞으로의 이에 대해 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 발열성 요로감염 환아에서 방광요관역류가 감염의 정도 여부와 상관없이 흉선의 크기를 퇴축 시키는 것으로 나타났다. 반면 신결손이나 신반흔의 정도와는 흉선의 크기가 연관성이 없었다.

방광요관역류가 아직까지 어떠한 기전으로 흉선에 영향을 미치는지 알려진 바가 없으나 간접적으로 쉽게 측정할 수 있는 흉선의 크기를 측정함으로써 발열성 요로감염 환아에게서 방광요관역류와의 상관관계를 분석함으로써 방광요관역류를 스크리닝하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목 적 : 흉선은 여러 생리학적, 병리학적 상태에 따라 크기가 변하는 면역학적 림프기관이다. 흉선은 스트레스 등에 의해 퇴축되는 반응을 보이며 흉선의 크기를 측정하는 것은 체내 스트레스를 유발하는 여러가지 질병에 대한 정보를 제공해준다. 요로감염은 영아에서 가장 흔한 세균성 감염이며 방광요관역류는 반복적인 요로감염과 연관성이 있다. 이번 연구에서는 요로감염 환아에서 방광요관역류가 동반되어 있을 때 요로감염이 단독으로 존재하는 경우보다 신체에 더 큰 스트레스로 작용할 것이라는 가정하에 흉선의 크기를 비교하였다.

방 법 : 방광요관역류이외의 다른 생식기 기형을 동반하지 않은 발열성 요로감염 환아 99명의 자료를 후향적으로 분석하였다. 발열 기간, 방광요관역류

유무, 신결손, 신반흔 및 C반응성 단백과 백혈구수와 심흉선/흉곽의 크기와의 상관관계를 조사하였다.

결 과 : 99명의 발열성 요로감염 환자 중 25명은 방광요관역류가 없었고 74명은 방광요관역류가 존재하였다. 방광요관역류가 있는 환자군에서 방광요관역류가 없는 환자군에 비해 심흉선/흉곽 비율이 적었다 (0.382 ± 0.048 vs 0.439 ± 0.079 , $P < 0.05$). 반면, 방광요관역류가 있는 환자군에서 발열 기간, C반응성 단백과 백혈구수의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 또한, 신결손 및 신반흔 유무에 따라 분류한 두 환자군에서는 심흉선/흉곽 비율의 차이는 없었다.

결론 : 요로감염 환자의 경우 방광요관역류를 동반하고 있는 경우가 있는데 방광요관역류를 가지고 있지 않은 환아들에 비해 흉선의 크기가 작아져 있는 것으로 관찰된다. 이에 흉선의 크기가 작아져 있는 요로감염 환아에게서 방광요관역류를 확인하기 위한 충분한 검사 및 치료가 필요하다.

References

- 1) Roitt I. essential immunology. 8th ed. London: Blackwell scientific publications 1994.
- 2) Henry K. The thymus gland. In : Symmers WC, editor. Systemic pathology. 3rd ed. London : Churchill Livingstone 1992,V7:27-139.
- 3) Dourov N. Thymic atrophy and immune deficiency in malnutrition. Curr Top Pathol 1986;75: 127-32.
- 4) Concordet JP, Ferry A. Physiological programmed death in thymocytes is induced by physical stress (exercise). Am J Physiol 1993;265:626-9.
- 5) Seemayer TA, Bolande RP. Thymic involution mimicking thymic dysplasia. A consequence of transfusion-induced graft versus host disease in a premature infant. Arch Pathol Lab Med 1980;104:141-4.
- 6) Suster S, Rosai J. Thymus, in Sternberg SS: Histology for Pathologists. New York: Raven Press 1992:261-77.
- 7) Han BK, Babcock DS, Oestreich AE. Normal thymus in infancy: sonographic characteristics. Radiology 1989;170:471-4.
- 8) De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. J Pediatr 1999;135: 384-6.
- 9) De Felice C, Vacca P, Presta G, Rosati E, Latini G. Small thymus at birth and neonatal outcome in very-low-birth-weight infants. Eur J Pediatr 2003;162:204-6.
- 10) Olesen AB, Andersen G, Jeppesen DL, Benn CS, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Thymus is enlarged in children with current atopic dermatitis. A cross-sectional study. Acta derm venereol 2005;85:240-3.
- 11) Toti P, De Felice C, Stumpo M, Schrfeld K, Di Leo L, Vatti R et al. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. Human pathology 2000;31:1121-7.
- 12) Ha IS, Ko KW, Chi JG. Weight and Morphologic Development of Prenatal Human Thymus. J Korean Pediatr Soc 1991;34:1057-69.
- 13) Chung SM, Kim WT. Thymus Size and Its Relationship to Perinatal Diseases: Respiratory Distress Syndrome and Intrauterine Growth Retardation. J Korean Pediatr Soc 2002;45:855-61.
- 14) Stevens W, Bedke C, Dougherty TF. Effects of cortisol acetate on various aspects of cellular metabolism in mouse lymphatic tissue. J Reticuloendothel Soc 1967;4:254-83.
- 15) Caffey J. The parent-infant traumatic stress syndrome. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1972;114:218-29.
- 16) Boyd RL, Tucek CL, Godfrey DI, Izon DJ, Wilson TJ, Davidson NJ et al. The thymic microenvironment. Immunol Today 1993;14:445-59.
- 17) Selye H. Stress hormone, and cardiovascular disease. Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab 1972;1:701-6.
- 18) Ma DD, Ho AH, Hoffbrand AV. Effect of thymosin on glucocorticoid receptor activity and glucocorticoid sensitivity of human thymocytes.

- Clin Exp Immunol 1984;55:273-80.
- 19) Naeye RL, Hartke HT, Blanc WA. Adrenal gland structures and the development of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1971;47:650-1.
 - 20) De Felice C, Latini G, Toti P, D'Addario V, Petraglia F, Bagnoli F. Small thymus at birth and gestational age. *Eur J Pediatr* 2002;161:362-3.
 - 21) M. Kizilcan, P, Bilaloglu, N.I. Tamac. Changes in normal thymus size during infancy: sonographic evaluation. *Eur.Radiol* 1995;5:55-9.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) Yim HE, Bae IS, Yoo KH, Hong YS, Lee JW. Genetic control of VEGF and TGF-beta1 gene polymorphisms in childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux *Pediatr Res* 2007; 62:183-7.
 - 26) Wilkinson-Berka JL, Kelly DJ, Rong P, Campbell DJ, Skinner SL. Characterisation of a thymic rennin-angiotensin system in the transgenic m (Ren-2) 27 rat. *Molecular and cellular endocrinology* 2002;194:201-9.
 - 27) F.M.A. Correa, A.M. De Oliveira, M. Viswanathan, J.M. Saavedra. Autoradiographic localization and characterization of angiotensin II receptor subtypes in the rat thymus. *Peptides* 1994;15:821-4.
 - 28) Quy ND, Li JS, Ernesto LS. In vivo study of AT1 and AT2 angiotensin receptors in apoptosis in rat blood vessels. *Hypertension* 1999;34:617-24.
 - 29) Yerkes E, Nishimura H, Miyazaki Y, Tsuchida S, Brock JW 3rd, Ichikawa I. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int.* 1998;101:755-60.
 - 30) Yim HE, Jung MJ, Choi BM, Bae IS, Yoo KH, Hong YS, Lee JW, Kim SK. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system on the development of primary vesicoureteral reflux. *Am J Nephrol* 2004;24:178-87.
 - 31) H. Hasselbalch, M.D.M. Engelmann, A.K. Ersboll, D.L. Jeppesen, K. Fleischer-Michaelsen. Breast-feeding influences thymic size in late infancy. *Eur J Pediatr* 1999;158:964-7.
 - 32) Gewolb IH, Lebowitz RL, Tausch HW. Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1979;95:108-11.
 - 33) Chen GM, Yu KY, Lin HC, Yeh GC, Hsu HH. Thymus size & its relationship to perinatal events. *Acta Pediatr* 2000;89:975-8.