

# Kardeş Vezikoureteral Reflüsü

## Sibling Vesicoureteral Reflux: Review

Cem ŞENOL,<sup>a</sup>  
Serhat GÜROCAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Üroloji AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.03.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Cem ŞENOL  
Muş Devlet Hastanesi,  
Üroloji Kliniği, Muş,  
TÜRKİYE/TURKEY  
senolcem@gmail.com

**ÖZET** Primer vezikoureteral reflü (VUR), çocuklarda sık görülen ürolojik anomalilerden biridir. VUR, çocukluk çağı akut piyelonefritlerine en sık neden olan ürolojik anomalidir. Enfekte idrarın reflüsünün renal skarlaşmaya ve nefropatiye neden olduğu düşünülmektedir. Tedavi edilmediği takdirde reflü nefropatisi, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı gibi çok ciddi morbiditelere neden olabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada VUR'un ailesel geçiş gösterebilen bir hastalık olduğu ve özellikle reflü saptanan hastaların kardeşlerinde de görülebileceği saptanmıştır. Akrabalık göz önünde bulundurulduğunda kardeşlerden birinde primer reflüye sebep olabilecek muhtemel bir ureterotrigoanal yetmezliğin aynı ebeveynlerden olan diğer kardeşe de kalıtılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genel popülasyonda VUR görülme insidansı %1 civarında olduğundan, tarama reflü için artmış risk faktörü bulunan çocuklara önerilmektedir. Kardeş reflüsünde hangi kardeşe tarama yapılması gerektiğini bilimsel olarak belirlemek için uzun takip sürelerine sahip, hasta sayısının yeterli olduğu klinik çalışmalara ihtiyacın olduğu açıktır. Genel olarak kardeşinde reflü bulunan çocuklar, birinci derece akrabalarında VUR görülen çocuklar, anne babasında reflü görülen çocuklar, prenatal hidronefroz tanısı olan infantlar ve multikistik displastik böbreği olan hastalar tarama yapılabilecek gruplardır. Ailesel reflüde oluşan renal hasarın idrar yolu enfeksiyonu ile başvuran kardeşlerde asemptomatik olanlara göre daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Sonuç olarak, kardeş reflüsünün geleneksel reflüye oranla renal skar gelişim riskinin düşük ve iyimser bir klinik tablo çizdiğini fakat yine de girişimsel olmayan tanı yöntemleriyle taramanın önerilmesinin de makul olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Vezikoureteral reflü; üriner kanal enfeksiyonları; kardeşler; genetik

**ABSTRACT** Primary vesicoureteral reflux (VUR) is one of the most common urological anomalies in children. It is the most common urological anomaly which causes acute pyelonephritis. The reflux of infected urine is thought to be the reason of renal scarring and nephropathy. Serious morbidities like reflux nephropathy, hypertension and end-stage renal disease may occur if not treated. The familial nature of VUR is well recognized and especially the siblings of refluxers are most likely affected. A probable ureterotrigoanal failure that causes primary VUR will affect the sibling of the refluxer because of the genetic nature of VUR. There is an absolute need to conduct trials with sufficient patient numbers and long term follow up in order to determine which siblings should be screened. Siblings of refluxers, offsprings of patients with VUR, children whose first degree relatives have VUR, infants with a history of prenatal hydronephrosis and patients with multicystic displastic kidney are recommended for screening. The renal failure rates in familial VUR are higher in symptomatic siblings with urinary tract infection than asymptomatic ones. Finally, sibling reflux is thought to display a benign course and the risk of renal scar development is lower than traditional reflux, though it is reasonable to screen the siblings of the refluxers with non-invasive diagnostic procedures.

**Key Words:** Vesico-ureteral reflux; urinary tract infections; siblings; genetics

## VEZİKÖRETERAL REFLÜ VE REFLÜ NEFROPATİSİ

**P**rimer veziköretoral reflü (VUR), çocuklarda en sık görülen ürolojik anomalilerden birisidir. Üriner sistem enfeksiyonu ile başvuran çocukların %30-50'sinde VUR görüldüğü bildirilmiştir.<sup>1,2</sup> Çocukların %3-25'inde ve erişkinlerin de %10-15'indeki son dönem böbrek yetmezliğinin sebebi reflü nefropatidir.<sup>3-6</sup> Reflü nefropatisi, böbreğin interstisyumunda inflamasyon ve skarlaşmaya sebep olan inflamatuvar medyatörlerin ve matriks proteinlerinin salınımına sekonder gelişen primer bir tübülointerstisyel hastalıktır. Enfekte idrarın reflüsünün renal skarlaşmaya ve nefropatiye neden olduğu düşünülmektedir.<sup>7-9</sup> Renal skarlaşmanın 3 mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki enfekte idrarın neden olduğu interstisyel inflamasyon ve renal hasar, ikincisi steril idrarın neden olduğu mekanik basınca sekonder oluşan hasar, üçüncüsü ise renal displazi ile sonuçlanan anormal embriyolojik gelişmedir.<sup>10,11</sup> İlk iki mekanizma için düşünenecek olursak VUR'un erken saptanması ve tedavisi hastalarda reflü nefropatisi gelişme riskini büyük ölçüde azaltacaktır. Fakat üçüncü grupta konjenital hasarın engellenmesi mümkün gibi gözükmemekle beraber yine de verilecek profilaktik veya cerrahi tedavi ile renal parankimal hasarın derecesi azaltılabilecektir. Parankimal hasar genellikle 3 yaşından önce gerçekleşmektedir. Üriner enfeksiyonun erken teşhis edilmesi ve önlenmesi renal parankimal hasarın miktarının azalmasına yardımcı olabilir.

## KARDEŞ VEZİKÖRETERAL REFLÜSÜNDE GENETİK YATKINLIK

Primer VUR'u olan ve klinikte ilk tespit edilen olguların kardeşlerinde de benzer klinik özelliklere sahip VUR'un tespit edilmesi, bu hastalığın kalıtılabilen özellikler taşıdığını düşündürmektedir. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) I/D gen polimorfizminin diyabetik nefropati, IgA nefropatisi ve doğumsal ürolojik anomaliler gibi hastalıklarda renal parankimal hasar için risk faktörü olduğu raporlanmıştır.<sup>12-15</sup> Bu polimorfizmin ayrıca VUR'da görülen renal parankimal hasar için de bir

risk faktörü olduğu düşünülmektedir.<sup>14-17</sup> Ayrıca renin-anjiyotensin sistemine etki eden genler arasında anjiyotensin tip 2 reseptör (AT2) genindeki bozulma sonucunda VUR dâhil birçok doğumsal renal anomalinin oluşabileceği öne sürülmüştür.<sup>16</sup>

TGF-β1'in üreteral tomurcuğun büyümesi ve dallanmasında ve sonuçta toplayıcı sistemin ve üreterin oluşmasındaki katkısı hakkındaki kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır.<sup>18</sup> TGF-β1 polimorfizminin ailesel VUR ile ilişkili olduğu ve bunların kardeşlerinde daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu polimorfizmin üreterovezikal bileşkenin oluşumunda anormal gelişime neden olarak VUR'a neden olduğu ileri sürülmektedir.<sup>19</sup> Ayrıca insan vücudunda hücre özelleşmesinde çeşitli görevleri olan PAX genleri VUR'un genetik geçişinden sorumlu tutulmuştur. PAX2, böbrek ve ürogenital trakt gelişimi esnasında üreteral tomurcuktan eksprese edilmektedir. Ürogenital gelişim için çok önemli bir rol oynadığı düşünülen bu gendeki mutasyonlar sonucunda ailesel VUR görülme riski de artmaktadır.<sup>20</sup> ROBO2 genindeki mutasyonlar sonucunda ve 1p13 kromozomundan otozomal dominant kalıtımla geçtiği de ileri sürülmüştür.<sup>21,22</sup> Wnt/β-catenin/Tcf sinyal yolağında anahtar rol oynayan SOX17 genindeki mutasyonlar sonrasında, böbrek organogenezisi, üreteral dallanma ve üriner sistem gelişmesinde problemler yaşanacak ve sonuçta VUR dâhil birçok ürolojik problem ortaya çıkabilecektir.<sup>23,24</sup> Otozomal dominant geçişli olan ve EYA1 genindeki delesyonlar sonucu görülen brankiotozomal sendromu (BOR)'nda da %5 oranında VUR gözükülebilmektedir. 2004 yılında Lee-Chen ve ark.nın yaptıkları çalışmada, kallikrein1 ve TGFB1 geninin polimorfizmlerinde VUR ve progresif renal skar görülme ihtimalinin artmış olduğu tespit edilmiştir.<sup>25</sup> Bu çalışmaların ışığında akrabalık göz önünde bulundurulduğunda kardeşlerden birinde primer reflüye sebep olabilecek muhtemel bir üreterotrigonal yetmezliğin aynı ebeveynenden olan diğer kardeşe de kalıtılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## KARDEŞ VEZİKÖRETERAL REFLÜSÜNDE TARAMA

Genel popülasyonda VUR görülme insidansı %1 civarında olduğundan, tarama reflü için artmış risk

faktörü bulunan çocuklara önerilmektedir. Kardeşinde reflü bulunan çocuklar taramanın önerildiği önemli bir gruptur. Reflü için taramanın önerildiği diğer gruplar; birinci derece akrabalarında VUR görülen çocuklar, anne babasında reflü görülen çocuklar, asemptomatik bakteriürisi olan okul çağındaki kız çocukları, prenatal hidronefroz tanısı olan infantlar ve multistikistik displastik böbreği olan hastalardır.<sup>26-29</sup> Asemptomatik olsalar bile bu çocuklarda VUR görülme insidansı %26-46 arasındadır.<sup>30-35</sup> Bu açıdan bakıldığında; Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada pediatrik ürologların %80'inin kardeşinde semptom olmadığı durumda bile tarama yaptığını göstermektedir.<sup>36</sup> Diğer yandan; Avrupa'da ise pediatrik ürologların çoğu VUR olan çocuğun kardeşini rutin olarak taramadan geçirmemektedir.<sup>37</sup>

Ailesel VUR'un taraması hâlen tartışmalıdır. Fakat kardeşte tespit edilen yüksek dereceli reflünün erken teşhisi ve tedavisi renal parankimal hasarın önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu durumda ailesel VUR'da tanı koyma yaşı önemli bir rol oynamaktadır.<sup>38</sup> Noe ve ark.na göre 18 aydan daha küçük kardeşlerde VUR daha sık görülmektedir.<sup>35</sup> Bu yaş grubunda renal hasarın da istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu görülmektedir. Wan ve ark.nın yaptığı diğer çalışmada ise, VUR görülen kardeşlerin çoğunun yaşının yediden küçük olduğu görülmüştür. VUR insidansı yedi yaşından sonra azalsa bile reflü nefropatisi görülebilmektedir. Bu sebeple yazarlar, VUR saptandığında diğer kardeşlere de yaşına bakılmaksızın tarama yapılmasını önermektedirler.<sup>39</sup>

Puri ve ark.nın yaptıkları çalışmada, reflü insidansının en fazla infantlarda olduğu görülmüştür. Büyüyen böbreğin üriner enfeksiyon sonucu renal hasara karşı çok hassas olduğunu ve kardeşlerin semptomları olmasa bile radyolojik olarak incelemeye geçirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.<sup>40</sup> Giel ve ark., beş yaşından büyük çocuklarda VUR görülme insidansı düşük olduğu için, bu yaştan büyük kardeşlerin taranmalarının gereksiz olduğunu belirtirken, Ataei ve ark., altı yaşından büyük ve küçük kardeşlerde VUR görülme insidansının

birbirine yakın olduğunu ve kardeşler altı yaşından büyük olsalar ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) görülmesine bile mutlaka işeme sistoüretrografisi (VCUG) çekilmesinin gerektiğini savunmaktadırlar.<sup>41,42</sup> Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere kardeş reflüsünde hangi kardeşe tarama yapılması gerektiğini bilimsel olarak belirlemek için uzun takip sürelerine sahip, hasta sayısının yeterli olduğu klinik çalışmalara ihtiyacın olduğu açıktır.

## KARDEŞ VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜNDE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

Renal hasarın, İYE ile birlikte VUR olan çocuklarda oluşan piyelonefrit atakları sonucunda daha sık görüldüğü günümüzde yadsınamaz bir gerçektir. Faust ve ark. İYE ile birlikte reflü saptanan çocuklarda, reflü olmadan sadece piyelonefrit geçiren çocuklara oranla 2,6 kat daha fazla renal skar olduğunu bildirmişlerdir.<sup>43</sup> Jodal ve ark., ateşli üriner sistem enfeksiyonlarının tekrarlayan epizotlar şeklinde geçirilmesinin renal parankimal skar oluşumu ile orantılı olduğunu savunmaktadır.<sup>44</sup> Başka bir çalışmada Smellie ve ark., ne kadar sık piyelonefrit geçirilirse o kadar fazla renal skar gelişeceğini vurgulamaktadır.<sup>45</sup> VUR olan fakat idrarı steril olan çocuklarda ise takiplerde yeni skar oluşumunun görülmediği gösterilmiştir.<sup>46</sup> Menezes ve ark. 172 reflülü hasta ve bu hastaların 180 kardeşinde yaptıkları çalışmada, üç yaşından büyük kardeşlerin renal sintigrafilerinde daha yüksek oranda renal skar olduğunu gözlemlemişler ve bunu daha geç yaşta tanı konulmasına bağlamışlardır.<sup>38</sup>

Cascio ve ark.nın 226 hastada yaptıkları çalışmada 107 hasta reflüsü olan gruptan ve 119 hasta ise bunların kardeşlerinden oluşmaktadır.<sup>47</sup> Hastalardan 100'ünde bilateral, 126'sında ise unilateral VUR saptanmıştır. Yüzyedi reflülü hastanın 104'ü İYE sonrasında, üçü de prenatal hidronefroz tanısından sonra saptanan hastalardır. Yüz on dokuz kardeşin de 64'ü İYE sonrası, kalan 55'i de kardeşlerinde VUR bulunduğu için çalışmaya alınmışlardır. Kardeşlerin %84'ünde bulunan reflü derecesi 3-5 arasında idi. Yapılan renal sintigrafiler sonrası, VUR'un ilk tespit edildiği hastalarda %22 oranında reflü nefropatisi saptanırken, İYE so-

nucu reflü saptanan kardeş grubunda nefropati oranı %26, asemptomatik kardeşlerde nefropati oranı %7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, bize renal hasarın İYE ile başvuran kardeşlerde asemptomatik olanlara göre daha fazla görüldüğünü göstermektedir.

## KARDEŞ VEZİKÖRETERAL REFLÜSÜNDE REZOLÜSYON

Bir başka önemli konu da VUR'un rezolüsyonudur. Reflünün rezolüsyonu, cinsiyet, saptanma yaşı, derece, mesane kapasitesi, işeme bozukluğu olup olmaması gibi birçok faktöre bağlıdır. Küçük yaşta tespit edilen, tek taraflı olan, düşük dereceli olan reflülerin kendiliğinden rezolüsyona uğrama olasılıkları çok yüksektir. Dolayısıyla bu tür vakalarda antibiyotik profilaksisi ile İYE'nin önlenmesi hedef alınarak ilk başta konservatif gitmekte fayda vardır. Fakat yüksek dereceli, bilateral, ileri yaşlarda görülen reflülerde ve özellikle çift toplayıcının olduğu sistemlerde görülen reflülerde kendiliğinden rezolüsyon oranları düşük olduğundan vakit kaybetmeden cerrahi girişimlerin düşünülmesinde fayda vardır.<sup>48</sup> Ayrıca antibiyotik profilaksisine rağmen İYE geçiren ve aile uyumsuzluğu nedeniyle takip edilemeyeceği düşünülen ve antibiyotigi etkin kullanamayacağı düşünülen hastalarda cerrahi geciktirilmemelidir.<sup>49</sup> Parekh ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada daha önceden VUR hikâyesi olan ailelerin çocuklarından seçilen 78 çocuğun 40 (%51)'inde VUR saptanmıştır.<sup>50</sup> Ultrasonda renal skar ve VCUG'de pelvik disfonksiyon bulunmayan bu çocukların reflülerinin rezolüsyon oranları ve cerrahi müdahale gereksinimleri araştırılmıştır. Profilaktik antibiyotikle tedavi edilen bu çocuklardan sadece biri profilaksiye rağmen enfeksiyon nedeniyle opere edilerek üreteroneosistostomi uygulanmıştır. Geriye kalan ve konservatif olarak izlenen 39 çocuktan 31'i klinik takiplerine gelmiş-

tir. Takipte kalan 31 çocuktan 26'sının reflüsü sadece medikal tedaviyle tamamen ortadan kalkmış, dördü gerilemiş ve diğer bir çocuk da araya giren profilaksiye rağmen gelişen İYE nedeniyle ameliyat edilmiştir. Takip sonucunda ortalama rezolüsyon zamanı 15,6 ay olarak bulunmuştur. Parekh ve ark., kardeş reflüsünün geleneksel reflüye oranla renal skar gelişim riskinin düşük ve benin bir hadise olduğunu söylemekte fakat yine de girişimsel olmayan tanı yöntemleriyle tarama önerilmesinin makul olduğunu belirtmektedirler.

## SONUÇ

VUR tedavisi mümkün olan, tedavi edilmezse renal parankimal hasar ve reflü nefropatisi gelişebilen klinik bir durumdur. Erken teşhis ve tedavisi gerçekleştirilmeyen çocuklarda ilerleyen yaşlarda hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine kadar gidebilen ciddi sorunlarla karşılaşılabilir. Kardeş reflü nefropatisinin insidansı ve reflünün ciddiyeti hastanın yaşı ile yakından ilişkilidir. Birçok seride kardeşlerde yaş küçükken tespit edilen reflünün klinik öneminin daha fazla olduğu bildirilmektedir, bu da asemptomatik kardeşlerin taranması gerektiği görüşünü desteklemektedir. VUR saptanan çocukların kardeşine abdomino-pelvik ultrasonografi çekilmesi ve kardeşin yakın takibi esnasında İYE görülürse, İYE uygun şekilde tedavi edildikten sonra VCUG çekilmesi önerilmektedir. Kardeş reflüsünün takiplerinde muhtemelen klinik önemsiz reflüleri de tespit ettiğimizden dolayı reflü nefropatisi ve rezolüsyon açısından daha iyimser bir tablo ile karşılaşmaktayız. Buna karşın; özellikle kardeşinde VUR saptanan hastaların, yüksek ailesel yatkınlık nedeniyle, İYE geçirmesi beklenilmeden mutlaka erken dönemde değerlendirilmesinin; bu hastalarda renal skar oluşumunun ve ileride gelişebilecek renal problemlerin engellenmesi açısından çok yararlı olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67(3):392-400.
2. Gleeson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;66(11):1282-3.
3. North RA, Taylor RS, Gunn TR. Pregnancy outcome in women with reflux nephropathy and the inheritance of vesico-ureteric reflux. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40(3):280-5.
4. Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991;17(5):491-511.
5. Avner ED, Chavers B, Sullivan EK, Tejani A. Renal transplantation and chronic dialysis in children and adolescents: the 1993 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1995;9(1):61-73.
6. Bailey RR, Mailing TMJ, Swainson CP. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. 5<sup>th</sup> ed. Boston: Little, Brown and Co; 1993. p. 689-727.
7. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973;1(3):132-41.
8. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br Med J* 1970;1(5694):460-3.
9. Winberg J, Bergström T, Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int Suppl* 1975; 4:S101-6.
10. Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* 1998;82(2):252-7.
11. Noe HN. The current status of screening for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(5):638-41.
12. 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 Suppl* 1998;67:S75-7.
13. Hohenfellner K, Fogo A, Kon V. Renin-angiotensin genes in renal development and the occurrence and progression of renal diseases. *Semin Nephrol* 1999;19(2):148-54.
14. Hohenfellner K, Hunley TE, Brezinska R, Brodhag P, Shyr Y, Brenner W, et al. ACE I/D gene polymorphism predicts renal damage in congenital uropathies. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(6):514-8.
15. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Kara N, et al. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999;34(1): 140-5.
16. Brock JW 3rd, Adams M, Hunley T, Wada A, Trusler L, Kon V. Potential risk factors associated with progressive renal damage in childhood urological diseases: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *J Urol* 1997;158(3 Pt 2):1308-11.
17. Yoneda A, Oue T, Puri P. Angiotensin-converting enzyme genotype distribution in familial vesicoureteral reflux. *Pediatr Surg Int* 2001;17(4):308-11.
18. Michael L, Davies JA. Pattern and regulation of cell proliferation during murine ureteric bud development. *J Anat* 2004;204(4):241-55.
19. Kuroda S, Solari V, Puri P. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism with familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;178(4 Pt 2):1650-3.
20. Choi KL, McNoe LA, French MC, Guilford PJ, Eccles MR. Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteric reflux. *J Med Genet* 1998;35(4):338-9.
21. Lu W, van Eerde AM, Fan X, Quintero-Rivera F, Kulkarni S, Ferguson H, et al. Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet* 2007;80(4):616-32.
22. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, Wright V, Blyden D, Reid CJ, et al. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66(4):1420-5.
23. Lin Y, Liu A, Zhang S, Ruusunen T, Kreidberg JA, Peltoketo H, et al. Induction of ureter branching as a response to Wnt-2b signaling during early kidney organogenesis. *Dev Dyn* 2001; 222(1):26-39.
24. Gimelli S, Caridi G, Beri S, McCracken K, Boccardi R, Zordan P, et al. Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum Mutat* 2010;31(12):1352-9.
25. Lee-Chen GJ, Liu KP, Lai YC, Juang HS, Huang SY, Lin CY. Significance of the tissue kallikrein promoter and transforming growth factor-beta1 polymorphisms with renal progression in children with vesicoureteral reflux. *Kidney Int* 2004;65(4):1467-72.
26. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992;148(6):1869-71.
27. Asscher AW. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. *Lancet* 1978;1(8076):1266.
28. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993;187(1):157-60.
29. Flack CE, Bellinger MF. The multicystic dysplastic kidney and contralateral vesicoureteral reflux: protection of the solitary kidney. *J Urol* 1993;150(6):1873-4.
30. Dwoskin JY. Sibling uropathology. *J Urol* 1976;115(6):726-7.
31. Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1982; 128(4):774-8.
32. Kenda RB, Kenig T, Budihna N. Detecting vesico-ureteral reflux in asymptomatic siblings of children with reflux by direct radionuclide cystography. *Eur J Pediatr* 1991;150(10):735-7.
33. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, Bauer S, Davis RT, Retik A, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987;79(1):147-53.
34. Peeden JN Jr, Noe HN. Is it practical to screen for familial vesicoureteral reflux within a private pediatric practice? *Pediatrics* 1992;89(4 Pt 2):758-60.
35. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1739-42.
36. Ferrer FA, McKenna PH, Hochman HI, Herndon A. Results of a vesicoureteral reflux practice pattern survey among American Academy of Pediatrics, Section on Pediatric Urology members. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):1031-7.
37. Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 2003;169(5):1804-8.
38. Menezes M, Puri P. Familial vesicoureteral reflux--is screening beneficial? *J Urol* 2009; 182(4 Suppl):1673-7.
39. Wan J, Greenfield SP, Ng M, Zerlin M, Ritchey ML, Bloom D. Sibling reflux: a dual center retrospective study. *J Urol* 1996;156(2 Pt 2):677-9.
40. Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):1028-30; discussion 1038.
41. Giel DW, Noe HN, Williams MA. Ultrasound screening of asymptomatic siblings of children with vesicoureteral reflux: a long-term followup study. *J Urol* 2005;174(4 Pt 2):1602-4; discussion 1604-5.

42. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, Kejbfazadeh A, Ghaderi O, Jalili S, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol* 2004;19(10):1127-31.
43. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol* 2009;181(1):290-7; discussion 297-8.
44. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1(4):713-29.
45. Smellie JM, Normand IC, Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney Int* 1981;20(6):717-22.
46. Goldraich NP, Goldraich IH. Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1688-92.
47. Cascio S, Yoneda A, Chertin B, Colhoun E, Puri P. Renal parenchymal damage in sibling vesicoureteric reflux. *Acta Paediatr* 2003;92(1):17-20.
48. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157(5):1846-51.
49. Tekgöl S, Riedmiller H, Dogan HS, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, et al. [Vesicoureteric Reflux in Children]. *EAU Guidelines on Paediatric Urology* 2012:61-8.
50. Parekh DJ, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. Outcome of sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002;167(1):283-4.