

Refluks Vesiko Ureter

Indriyani Sang Ayu Kompiyang, Suarta Ketut

Refluks vesiko ureter (RVU) merupakan kelainan traktus urinarius yang biasa terjadi pada anak. Kelainan ini seringkali didiagnosis sebagai penyerta pada anak dengan infeksi saluran kemih (ISK), meskipun terjadi peningkatan jumlah kasus yang didiagnosis saat lahir melalui pemeriksaan sonografi terdapat pelvo-kalektasis atau hidronefrosis. Kejadian RVU dapat menyebabkan terjadinya parut ginjal disertai hipertensi yang dapat berlanjut menjadi gagal ginjal kronik. Diagnosis dini melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan radiologi khususnya *voiding cystourethrogram (VCUG)* harus dilakukan untuk menentukan tata laksana yang sesuai. Sebagian besar pasien mendapat pengobatan medikamentosa tanpa memerlukan tindakan pembedahan.

Kata kunci: refluks vesiko ureter, infeksi saluran kemih, anak

Refluks vesiko ureter merupakan kelainan traktus urinarius yang tidak jarang terjadi pada anak.¹⁻³ Refluks ini biasanya didiagnosis sebagai kelainan penyerta pada anak yang sebelumnya telah terdiagnosis sebagai infeksi saluran kemih (ISK).³ Adanya refluks ini membuat ISK sulit diatasi, karena itu kelainan ini harus ditangani bersama-sama dengan tata laksana ISK. Selain itu ISK juga dapat merupakan faktor predisposisi ke arah terjadinya refluks.³⁻⁵

Kelainan seringkali bersifat asimtomatik dan pemeriksaan invasif hanya dilakukan jika ada indikasi klinis.^{3,4} Apabila dijumpai manifestasi klinik berupa ISK, selanjutnya harus dilakukan pemeriksaan radiologik yang merupakan dasar diagnosis dan tata laksana RVU.^{4,6,7}

Perjalanan RVU menyebabkan terjadinya parut ginjal dengan manifestasi hipertensi dan akhirnya terjadi gagal ginjal kronik.^{3,5} Diagnosis dini, tata laksana yang sesuai dan pengamatan jangka panjang sangat diperlukan untuk mencegah kelainan ginjal yang lebih berat.^{3,4,6}

Definisi

Refluks vesiko ureter adalah suatu kelainan traktus urinarius yaitu terjadinya aliran balik urin dari vesika urinaria ke ureter selanjutnya menuju ginjal.

Epidemiologi

Insiden RVU di masyarakat tidak diketahui secara pasti karena banyak yang asimtomatik dan pemeriksaan invasif hanya dilakukan jika ada indikasi klinis.^{3,4,7} Nelson melaporkan insiden RVU 1-2% sedangkan di Bagian Anak RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta 22%.⁸ Kemungkinan seorang anak menderita RVU menurut Deeter sebesar 10% dan menurut Choe 17-37%⁶ pada

Alamat korespondensi:

Dr. Sang Ayu K. Indriyani
Bag/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RS Sanglah Denpasar Jl.
Pulau Nias Denpasar Bali.
Telepon/Fax: 0361-244038 atau 0361-257387
E-mail: indri_yani22@yahoo.com

penderita hidronefrosis dengan pemeriksaan sonografi antenatal.^{4,6} Anak dengan ISK berisiko menderita refluks vesiko ureter sebanyak 15-70%⁷ menurut Nelson CP⁷ dan 25-40%⁴ menurut Deeter RM⁴ tergantung usia. Anak perempuan 5-6 kali lebih sering mengalami RVU.⁶ Kasus RVU dijumpai pada umur berturut-turut 70%, 25%, 15% 70% di bawah 1 tahun, 4 tahun, 15 tahun dan dewasa.^{3,7} Seorang anak yang memiliki saudara menderita refluks vesiko ureter mempunyai risiko sebesar 25-33% untuk mendapat kelainan yang sama.⁷ Kejadian RVU lebih banyak pada ras Kaukasia serta sepuluh kali lebih sering mengenai anak berkulit putih.⁶

Penyebab

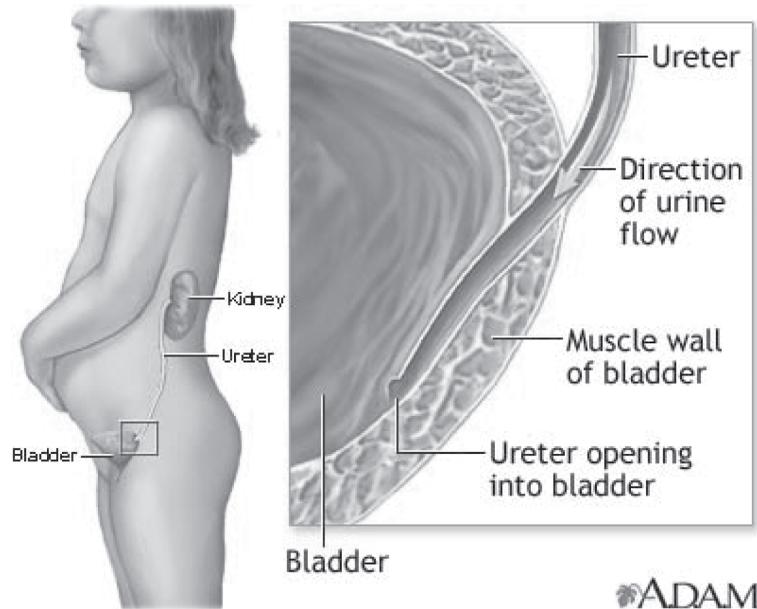
Penyakit RVU diturunkan secara autosomal dominan dengan derajat penetrasi yang bervariasi dan juga bersifat familial melalui sistem HLA dengan ditemukannya haplotipe A₂-B₈ dan A₉-B₁₂ lebih sering pada pasien gagal ginjal kronik akibat refluks nefropati.⁸ Penyebab primer RVU yaitu pendeknya atau tidak terdapatnya ureter intravesikal, otot detrusor yang inadekuat, letak orifisium ureter terlalu lateral, bentuk orifisium ureter abnormal (stadium, sepatu kuda, dan

lubang golf). Penyebab sekunder yaitu sistitis atau ISK, obstruksi saluran keluar vesika, instabilitas detrusor, sistem kolektif yang berduplikasi, adanya divertikulum paraureteral (Hutch).

Pada umumnya penyebab RVU adalah abnormalitas sistem katup ureterovesikal pada pertemuan ureter-vesika urinaria yaitu saluran bawah ureter yang masuk ke dalam otot vesika tidak cukup panjang, tetapi sejalan dengan pertumbuhan keadaan ini akan terkoreksi. Penyebab lain letak ureter terlalu ke lateral sehingga terbentuk saluran yang pendek dan sulit terkoreksi dengan pertumbuhan.^{6,9}

Patofisiologi

Bagian distal ureter secara normal memasuki vesika urinaria melalui hiatus muskular lalu ke saluran di submukosa sebelum masuk ke lumen vesika melalui orifisium ureter secara oblik (**Gambar 1** dan **Gambar2**).^{6,7} Jika vesika penuh terisi urin maka dindingnya akan meregang dan menipis termasuk bagian intramural yang saling menekan dengan kekuatan otot detrusor. Proses ini menghentikan aliran urin dari ureter ke vesika dan sebaliknya mencegah aliran balik urin dari vesika ke ureter. Rasio panjang

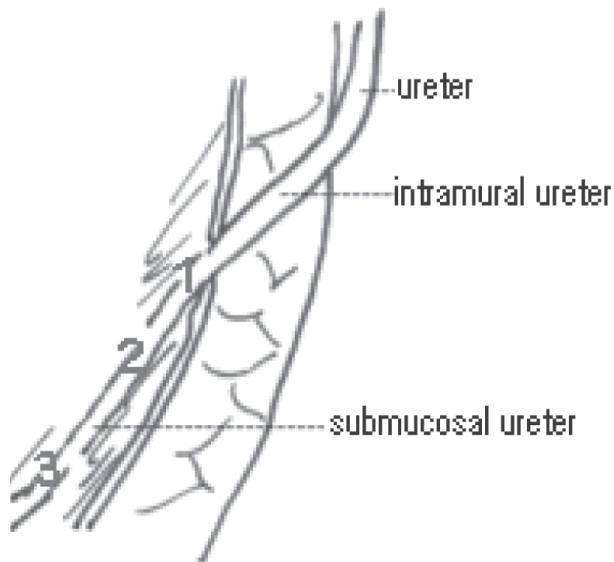


Gambar 1. Anatomi dan histologi daerah ureter-vesika urinaria. Dikutip dari Adam, 2005.¹¹

saluran dan diameter ureter harus sekitar (5 : 1) sebagai antirefluks. Jika kedua hal ini tidak adekuat maka mekanisme katup menjadi tidak sempurna sehingga akan terjadi refluks.^{6,7} Mekanisme katup berfungsi mencegah bakteri dalam urin memasuki ginjal, melindungi ureter dan ginjal dari tekanan selama miksi, dan sebagai pemberi jalan keluar urin.⁹

Bentuk orifisium ureter juga berhubungan dengan panjang saluran ureter submukosa. Semakin pendek saluran ureter submukosa maka orifisium ureter akan semakin lebar tanpa penyangga yang adekuat disekelilingnya. Jika tidak terdapat ureter submukosa secara komplit maka orifisium akan berbentuk lubang golf (**Gambar 3**).¹⁰

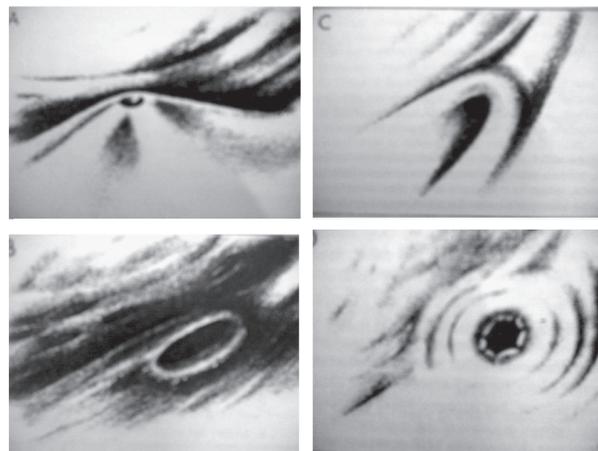
Ginjal manusia memiliki 2 jenis papila yaitu papila simpel (konveks) pada bagian nonpolar (66%) dan papila majemuk (konkaf) pada bagian polar (33%). Papila simpel berbentuk oblik, seperti celah, orifisium duktalnya akan tertutup jika terdapat peningkatan tekanan intrarenal (antirefluks), sebaliknya pada papila majemuk akan terbuka karena memiliki orifisium yang tegak lurus terhadap permukaan papila sehingga



Gambar 2. Bagian ureter yang masuk ke vesika urinaria sesuai derajat kemungkinan terjadinya refluks (1.Sangat mungkin, 2.Mungkin, 3.Sangat jarang)

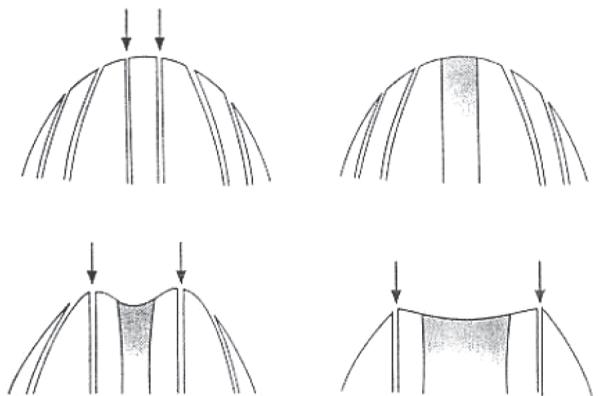
Dikutip dari Texas Pediatric Surgical Ass., 2005.⁸

mudah terjadi refluks intrarenal (**Gambar 4**). Refluks ini akan memicu kaskade inflamasi sehingga dilepaskannya superoksid dan mediator-mediator yang akan menyebabkan iskemia jaringan lokal dan fibrosis. Jika sebagian besar parenkim ginjal terkena maka hipertensi, insufisiensi ginjal dan gagal ginjal dapat terjadi.^{6,7,9,10} Kerusakan ginjal permanen akibat pielonefritis akut sangat berhubungan dengan RVU dan ISK berulang, termasuk juga yang terjadi setelah transplantasi ginjal.^{12,13,14}



Gambar 3. Bentuk orifisium ureter (A. Normal seperti kerucut, B. Bentuk stadion, C. Bentuk tapal kuda, D. Bentuk lubang golf).

Dikutip dari Rushton dkk, 1994.¹⁰



Gambar 4. Mekanisme anti refluks papila renalis

Dikutip dari Rushton dkk, 1994.¹⁰

Klasifikasi

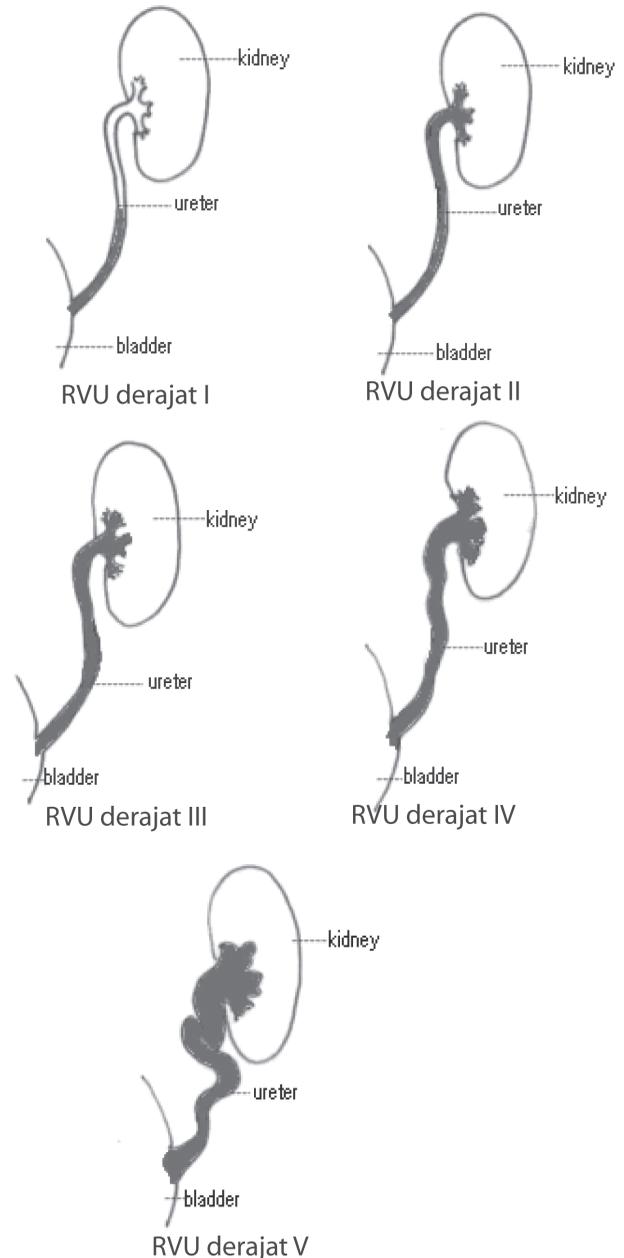
Klasifikasi RVU berdasarkan penyebab berupa refluks primer dan sekunder. Refluks primer paling banyak dijumpai, muncul sejak lahir akibat adanya defek ureter dan kegagalan mekanisme anti-refluks pada daerah ureter-vesika. Defek kongenital berupa ureter intravesika yang pendek, orifisium ureter lebih besar dan bergeser ke lateral merupakan penyebab terbanyak.^{4,5,7,8} Refluks ini juga dikatakan sebagai prediktor kerusakan ginjal pada anak dengan ISK.¹⁵ Refluks sekunder, disebabkan obstruksi atau gangguan fungsi traktus urinarius bawah, misalnya kelainan letak katup uretra posterior atau vesika urinaria neurogenik. Tipe ini banyak terjadi pada anak dengan kelainan kongenital seperti spina bifida.^{4,5,7} Berdasarkan tekanan vesika urinaria dikenal refluks tekanan rendah/pasif terjadi pada fase pengisian vesika urinaria (tekanan rendah) yang memiliki prognosis kurang baik dan refluks tekanan tinggi/ aktif terjadi saat miksi (tekanan urinaria tinggi).⁸

Menurut *International Reflux Study Grading System* berdasarkan obstruksinya maka RVU dibagi menjadi RVU derajat I, aliran balik urin hanya sampai di ureter. Pada RVU derajat II, aliran balik urin sampai ke pelvis renalis dan kaliks tanpa dilatasi ureter. Pelvis renalis normal, kaliks masih terlihat tajam. Untuk RVU derajat III, seperti derajat II, tapi disertai dilatasi ureter ringan-sedang tanpa/ perubahan ringan ujung forniks kaliks menjadi tumpul. Sedangkan RVU derajat IV, berupa dilatasi ureter sedang dan berkelu-liku, pelvis dan kaliks; forniks kaliks berbentuk tumpul derajat sedang. Akhirnya RVU derajat V, berupa dilatasi berat dan berkelu-liku pada ureter, pelvis dan kaliks; forniks kaliks tumpul derajat berat serta tidak ditemukannya lagi gambaran papila pada kaliks.³⁻¹⁰ (Gambar 5)

Manifestasi Klinik

Kasus RVU dengan hidronefrosis intrauterin biasanya bersifat asimtomatik.⁷ Manifestasi klinis pada neonatus berupa gangguan pernafasan, muntah berulang, gagal ginjal, masa di abdomen, asites akibat urin, gagal tumbuh dengan atau tanpa demam. Anak yang lebih tua akan bermanifestasi dalam bentuk gejala-gejala ISK seperti urgensi, miksi yang frekuen, rasa tidak puas setelah miksi, disuri, nyeri abdomen, enuresis nokturnal dan diurnal, bisa terjadi gagal tumbuh dan gangguan gastrointestinal

seperti mual muntah.^{6,7,13} Demam menunjukkan ke arah pielonefritis tapi tidak spesifik untuk mendiagnosis RVU. Jika telah terjadi refluks nefropati maka akan muncul nyeri kepala atau gagal jantung kongestif akibat hipertensi yang



Gambar 5. Derajat RVU (menurut International Reflux Study Grading System)⁸

Dikutip dari Texas Pediatric Surgical Ass., 2005.⁸

tidak tertangani atau gejala uremik akibat gagal ginjal.⁷ Pemeriksaan fisik menunjukkan tanda-tanda ke arah RVU dan ISK berupa demam, nyeri tekan abdomen, teraba pembesaran ginjal.^{7,13}

Diagnosis

Diagnosis RVU ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik yang ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium dan radiologi.^{8,13} Pemeriksaan laboratorium urin lengkap, kultur urin, pemeriksaan hitung sel darah lengkap, kadar C-reactive protein (CRP), tes fungsi ginjal jika diperlukan,⁶⁻⁹ kadar kalsium urin untuk mencari hiperkalsiuria.¹⁶ Tingginya kadar prekalsitonin dapat sebagai prediktor kuat adanya RVU.¹⁷

Pemeriksaan radiologik merupakan dasar diagnosis dan tata laksana RVU. Dilatasi pelvis renalis yang fluktuatif pada USG antenatal sebagai penanda adanya RVU berat dan kerusakan ginjal.¹⁸ Kriteria diagnosis standar untuk RVU adalah *x-ray voiding cystourethrogram* (VCUG).^{2-8,19} Hasil VCUG dapat menunjukkan anatomi secara rinci dan derajat refluks yang terjadi. Indikasi VCUG antara lain anak berusia dibawah 5 tahun yang menderita ISK (dilakukan setelah ISK pertama), anak usia = 5 tahun yang menderita ISK disertai demam, anak laki-laki usia = 5 tahun yang menderita ISK, anak dengan hidronefrosis pada pemeriksaan antenatal.^{7,13} Pemeriksaan VCUG dilakukan setelah anak sembuh sempurna dari ISK yang dideritanya. Infeksi akut akan menyebabkan penilaian derajat refluks yang berlebihan karena paralisis otot ureter akibat endotoksin bakteri hanya terjadi sementara dan aliran balik urin yang infeksius dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal.⁹ Disamping itu VCUG juga bermanfaat untuk mengevaluasi katup uretra posterior pada anak laki-laki.⁷ Deteksi terjadinya refluks dapat dilakukan lebih dini pada anak laki-laki dibandingkan perempuan.²⁰

Pemeriksaan *radionuclide voiding cystography* (RVC) dengan technetium TC 99 m mempunyai kelebihan karena dosis radiasi rendah dan lebih sensitif. Kekurangannya adalah gambaran anatomi tidak rinci terutama uretra laki-laki, refluks derajat I tidak terdeteksi, sehingga dipakai alat skrining untuk selanjutnya dilakukan VCUG.⁷ Pemeriksaan lain dengan *Cystosonography* (CSG) dengan sensitifitas 92%

dan spesifisitas 93%. Kekurangannya yaitu hanya dapat menunjukkan ukuran ginjal, ketebalan parenkim dan dilatasi sistem duktus.⁷ *Echo-enhanced voiding urosonography* (VUS) dengan metode siklik,¹ lebih akurat dibanding RVC dalam penentuan derajat refluks.²¹ Tes urodinamik dilakukan untuk mengetahui tekanan internal vesika dan pemeriksaan sitoskopi untuk melihat posisi dan bentuk orifisium ureter juga penting karena berhubungan dengan derajat dan prognosis RVU.⁷

Diagnosis Banding

Hidronefrosis antenatal dan RVU sulit dibedakan. Pemeriksaan USG pada RVU akan menunjukkan adanya refluks sesuai dengan derajatnya dan mungkin dapat terlihat adanya hidronefrosis pada RVU derajat berat.^{7,22} Disfungsi neurogenik vesika urinaria ditunjukkan dengan gambaran USG berupa hidronefrosis bilateral dengan berbagai variasi, dilatasi ureter bilateral dan distensi bagian vesika di dekat uretra sedangkan RVU hanya berupa hidronefrosis yang bervariasi, ureter terlihat pada refluks berat.^{7, 22} Obstruksi daerah ureteropelvik melalui USG antenatal memberi gambaran hidronefrosis dan 25 % disertai kelainan letak arteri renalis serta kelainan bagian bawah kutub ginjal. Klinis ditemukan *diets crisis* (nyeri abdomen yang sangat hebat), masa di abdomen dan sering disertai infeksi ginjal (pionefrosis). Ureter tidak terlihat dan vesika normal.^{7,22}

Tata Laksana

Tata laksana RVU bertujuan untuk mencegah infeksi ginjal, kerusakan ginjal, dan komplikasinya.^{4,6-8} Rencana tata laksana harus mempertimbangkan usia, jenis kelamin, derajat refluks serta ada tidaknya kelainan urologi lainnya. Prinsip yang harus diingat yaitu resolusi spontan RVU biasa terjadi pada usia muda tapi jarang pada remaja, pada keadaan refluks berat biasanya tidak terjadi resolusi spontan, refluks steril sebagian besar tidak menyebabkan refluks nefropati, profilaksis antibiotik jangka panjang dikatakan aman, tindakan pembedahan koreksi RVU hasilnya sangat memuaskan jika dilakukan oleh ahli yang berpengalaman.^{6,7}

Medikamentosa

Terapi berupa profilaksis antibiotik. Jika seorang anak pernah diterapi sebagai ISK, atau adanya abnormalitas pemeriksaan radiologi maka harus segera diberikan profilaksis. Kejadian RVU persisten tanpa ISK berulang pada anak laki-laki biasanya hanya dilakukan profilaksis sampai usia pubertas, sedangkan pada anak perempuan disarankan tindakan pembedahan (pertimbangan kehamilan).⁷ Menurut pedoman *Royal College of Physicians*, profilaksis antibiotik diberikan minimal sampai umur 5 tahun atau sampai terjadi resolusi spontan atau resolusi melalui pembedahan. Kemungkinan resolusi spontan sangat besar pada usia kurang dari 5 tahun dengan RVU derajat I-III sedangkan derajat IV-V dapat terjadi resolusi spontan jika bebas dari ISK.⁶ Jenis antibiotik yaitu amoksisilin pada bayi yang berumur kurang dari 8 minggu, sedangkan pada anak yang berusia lebih tua digunakan trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin dan golongan penisilin.^{3,4,6,7} Dosis antibiotik $\frac{1}{4}$ dari dosis terapi dalam bentuk suspensi (oral) sekali sehari pada malam hari hal ini untuk memaksimalkan kadar obat di dalam vesika urinaria sepanjang malam.^{6,7}

Pembedahan

Indikasi pembedahan antara lain adanya 1) ISK berulang disertai demam meskipun telah mendapat profilaksis antibiotik, 2) refluks berat (derajat V/IV bilateral) terutama yang disertai parut ginjal, 3) refluks ringan/ sedang pada perempuan yang persisten hingga usia pubertas, 4) respon terapi medikamentosa kurang memuaskan, 5) adanya kelainan bentuk orifisium ureter, 6) pertumbuhan dan fungsi ginjal yang buruk serta adanya pembentukan parut ginjal baru.^{7,9} Pembedahan berupa reimplantasi ureter (*ureteroneocystostomy*) ekstrasvesikal maupun intravesikal dengan membuat panjang saluran submukosa mencapai rasio 5 : 1, memperkuat otot detrusor, memperbaiki fiksasi ureter.⁶⁻⁸ Injeksi *polytetrafluoroethylene* (Teflon[®]) melalui endoskopi berhasil mengkoreksi sebesar 70-94%.^{3,7} Pembedahan dikatakan tidak terlalu bermakna sebagai tambahan terapi antibiotika karena 9 reimplantasi hanya akan dapat mencegah 1 kejadian ISK dengan demam.²³

Pengamatan jangka panjang

Pemeriksaan laboratorium (urinalisis dan kultur urin) dilakukan setiap bulan, pemeriksaan radiologi (VCUG, RVC, VUS) setiap tahun, dan pemeriksaan berat badan, panjang/tinggi badan, tekanan darah secara berkala. Pemeriksaan VUS setelah operasi dilakukan setiap 2-3 bulan, RVU setiap 6 bulan, dilanjutkan dengan VUS setiap 3 tahun untuk memastikan pertumbuhan dan ukuran ginjal sesuai dengan usia.⁶

Terapi suportif

Diit tinggi serat dikombinasi pelunak feces seperti minyak mineral (5 ml/hari) dapat mengatasi konstipasi dan mencegah dilatasi kolon dan rektal. Menjaga kebersihan pribadi (*toilet hygiene*) terutama anak perempuan saat membilas vaginanya setelah miksi maupun defekasi (arah dari depan ke belakang). Antikolinergik sebagai terapi tambahan pada gangguan pengosongan vesika urinaria.⁷

Komplikasi

Komplikasi RVU adalah refluks persisten karena mobilisasi ureter tidak adekuat, pendeknya saluran intramural, dan kesalahan penempatan orifisium. Obstruksi ureter terjadi karena edem pada lokasi ureteroneostomi, bekuan darah atau mukus. Hematuria karena hemostasis yang tidak adekuat. Urosepsis sebagai akibat ISK yang tidak di obati atau obstruksi ureter. Anuria akibat dehidrasi, obstruksi ureter bilateral atau perburukan perjalanan penyakit menjadi gagal ginjal.

Prognosis

Perjalanan penyakit RVU terutama pada refluks primer tanpa ISK berulang pada umumnya akan mengalami resolusi spontan.²⁴ Sebesar 66% RVU derajat sedang pada bayi dapat terjadi resolusi spontan sampai usia 5 tahun. Jika RVU tidak dikoreksi akan terjadi refluks nefropati persisten, pielonefritis yang berlanjut menjadi parut ginjal, hipertensi, insufisiensi ginjal dan akhirnya gagal ginjal. Hampir 4% anak dengan RVU

berlanjut menjadi gagal ginjal terminal. Studi prospektif selama 10 tahun menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam pertumbuhan ginjal antara terapi pembedahan dan medikamentosa pada RVU berat,²⁵ hanya sedikit mengalami parut ginjal baru dan sangat jarang terjadi dalam 5 tahun pertama pengamatan.^{26,27} Ginjal dengan refluks derajat ringan akan tumbuh dengan normal sedangkan derajat berat akan menyebabkan retardasi pertumbuhan.^{6,22}

Kesimpulan

Refluks vesiko ureter (RVU) merupakan suatu kelainan berupa terjadinya aliran balik urin dari vesika urinaria ke ginjal yang umumnya disebabkan abnormalitas sistem katup ureterovesikal. Kelainan ini kebanyakan asimtomatik. Kriteria diagnosis standar RVU adalah VCUG. Tata laksana RVU adalah pemberian antibiotik profilaksis, pembedahan, pengawasan, dan terapi suportif. Kelainan yang tidak mengalami resolusi spontan memerlukan tindakan pembedahan dan pengawasan lebih lanjut.

Daftar Pustaka

- Novljan G, Kenig A, Rus R, Kenda RB. Cyclic voiding urosonography in detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:992-5.
- Piaggio G, Tomá MLDP, Perfumo MGCF. Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:18-22.
- Seijas-FR, Gugig R, Akselrad-AC, Paredes A. Vesicoureteral reflux in children. *International Pediatrics* 1999; 14:94-8.
- Decter RM. Vesicoureteral reflux. *Pediatrics in review* 2001; 22(6):205-10.
- Adam. Vesicoureteral reflux (VUR). Didapat dari: URL: <http://www.health.yahoo.com/ency/healthwise/tv7733spec>: Diakses tanggal 25th September 2005.
- Choe JM. Vesicoureteral reflux. Didapat dari: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic2838.htm>: Diakses tanggal 25th September 2005.
- Nelson CP. Vesicoureteral reflux. Didapat dari: URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic2750.htm>: Diakses tanggal 25th September 2005.
- Rusdidjas, Ramayanti R. Infeksi saluran kemih. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, penyunting. *Nefrologi anak*. Edisi ke-2. Jakarta: BP IDAI, 2002. h. 158-63.
- Texas Pediatric Surgical Associates. Vesicoureteral reflux. Didapat dari: URL: http://www.pedisurg.com/PtEducl/Vesicoureteral_Reflux.htm: Diakses tanggal 25th September 2005.
- Rushton HG, Belman AB. Vesicoureteral reflux and renal scarring. Dalam: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, Ed. *Pediatric Nephrology*. Edisi ke-3, Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. h. 963-82.
- Anonim. Vesico-ureteral junction. Didapat dari: URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/19502.images>: Diakses tanggal 25th September 2005.
- Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1122-6.
- American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103:843-52.
- Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1852-8.
- Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:739-44.
- García-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:507-11.
- Leroy S, Adamsbaum C, Marc E. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with first febrile urinary tract infection. *Pediatrics* 2005; 115:e706-9.
- Anderson NG, Allan RB, Abbot GD. Fluctuating fetal or neonatal renal pelvis: marker of high-grade vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:749-53.
- Xhepa R, Bosio M, Manzoni G. Voiding cystourethrosonography for the diagnosis of vesicoureteral reflux in a developing country. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:638-43.
- Langanke K, Sager M, Giger A, Simonetti GD, Marra G, Bianchetti MG. Implementation of recommendations in the diagnosis of vesicoureteric reflux after urinary tract infections in Swiss children. *Swiss Med Wkly*

- 2003; 133:385-7.
21. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Chimenz R, Baldari S, Fede C. Vesicoureteral reflux: comparison between urosonography and radionuclide cystography. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:768-71.
 22. Lewis MA. Antenatal detection of renal anomalies. Dalam: Webb N, Postlethwaite R, penyunting. *Clinical paediatric nephrology*. Edisi ke-3. New York: Oxford University Press; 2003. h. 259-68.
 23. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88:688-94.
 24. Jones KV. Prognosis for vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1999; 81:287-9.
 25. Olbing H, Hirche H, Koskimies O. Renal growth in children with severe vesicoureteral reflux: 10-year prospective study of medical and surgical treatment. *Radiology* 2000; 216:731-7.
 26. Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1128-31.
 27. Menon B, Rao K.L.N., Bhattacharya A, Mahajan J.K., Samujh R. Primary vesicoureteral reflux: progress of disease, somatic growth and renal parameters. *Indian Pediatrics* 2004; 41:1025-30.