

방광요관역류 환아에서 요관 점막하 Dextranomer/Hyaluronic Copolymer (Deflux[®]) 주입 후 역류 재발의 위험인자

Risk Factors for Treatment Failure after Endoscopic Subureteral Injection of Dextranomer/Hyaluronic Acid Copolymer (Deflux[®]) for Vesicoureteral Reflux

Dong Woo Lee, Kyung Mo Kang, Woo Seok Oh, Jae Soo Kim¹,
Sung Kwang Chung

From the Department of Urology, School of Medicine, Kyungpook National University, ¹Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose: Endoscopic subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux[®]) has become an established alternative to long-term antibiotic prophylaxis and open ureteral reimplantation for the management of vesicoureteral reflux (VUR) in children. We retrospectively evaluated the risk factors for treatment failure after endoscopic correction of VUR.

Materials and Methods: Between 2005 and 2007, 23 boys and 26 girls (total of 69 ureters) with VUR underwent endoscopic subureteral injection of Deflux[®] primarily. VUR was unilateral in 29 patients and bilateral in 20 patients. Of the 69 ureters, VUR was grade II to V in 13, 28, 20, and 8, respectively. Follow-up urinalysis and ultrasonography were performed 1 and 3 months after the procedure, and a voiding cystourethrogram was performed at 6 or 9 months postoperatively.

Results: Treatment failure was defined as persistent VUR of grade II or over grade II. Endoscopic correction failed in 22 of 69 refluxing ureters. Age, sex, laterality, number of preoperative urinary tract infections, time from diagnosis to operation, presence of renal scarring, and injection volume did not influence outcome. However, preoperative presence of voiding symptoms, high-grade reflux and hydronephrosis, and having a horseshoe or golf-hole shaped ureteral orifice had a negative influence on the treatment result by univariate analysis. Severe dilatation of the lower ureter was the only statistically significant factor by multivariate analysis.

Conclusions: Severity of lower ureteral dilatation is the most significant factor influencing the failure of endoscopic subureteral injection of Deflux[®]. Other factors significantly involved in failure are the presence of voiding symptoms, high-grade reflux and hydronephrosis, and a horseshoe or golf-hole shaped ureteral orifice. Success rates may improve if we carefully consider these influencing factors before choosing an operative method. (Korean J Urol 2009;50:61-66)

Key Words: Vesicoureteral reflux, Deflux[®], Risk factors

대한비뇨기과학회지
제 50 권 제 1 호 2009

경북대학교 의과대학
비뇨기과학교실,
¹대구파티마병원 비뇨기과

이동우 · 강경모 · 오우석
김재수¹ · 정성광

접수일자 : 2008년 3월 7일
채택일자 : 2008년 11월 24일

교신저자: 정성광
경북대학교병원 비뇨기과
대구시 중구 삼덕 2가 50번지
☎ 700-721
TEL: 053-420-5841
FAX: 053-421-9618
E-mail: skchung@knu.ac.kr

서 론

방광요관역류는 소아에 있어 1%의 유병률을 나타내는 흔한 질환이며 급성 신우 신염 환자의 25-40%에서 발견된

다.¹ 경도의 방광요관역류는 저절로 호전되는 경우가 있지만, 국제소아역류연구회 분류법에 따른 III-IV등급의 방광요관역류는 5년 이내에 저절로 호전되는 경우가 16%로 낮게 보고되고 있다.^{2,3} 지속적인 방광요관역류는 재발성 신우 신염으로 인한 신반흔의 형성 및 신기능의 감소를 유발할

수 있으며, 소아 말기 신병증의 3-25%, 성인 말기 신병증의 10-15%에서 그 원인이 역류성 신 질환으로 보고되고 있다.⁴ 이를 예방하기 위한 방광요관역류의 치료 중 침습적 수술인 요관방광재문합술은 그 성공률이 95-98%로 보고되지만 비용 및 합병증, 이환율, 긴 재원기간으로 인해 최근에는 요관 점막하 dextranomer/hyaluronic copolymer (Deflux[®]) 주입 치료가 일차적 치료로 많이 시도되고 있다.⁵ 1회의 요관 점막하 Deflux[®] 주입치료의 성공률은 약 65-90%로 다양하게 보고되고 있으며 동시에 방광요관역류의 등급이 성공률에 영향을 미치는 주요 인자로 보고되었다.^{6,8} 요관 점막하 Deflux[®] 주입법의 성공에 영향을 미치는 인자로 하부 요관의 확장 및 Deflux[®] 마운드의 모양 및 소실 등의 많은 국외 보고가 있으나, 국내에서는 그 인자들의 비교 분석 및 체계적인 보고가 아직 미흡하다.

이에 저자는 본원의 경험을 바탕으로 방광요관역류 환자에서 요관 점막하 Deflux[®] 주입 후 역류 재발의 위험인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 1월부터 2007년 12월까지 본원에서 방광요관역류를 진단받은 후 1회의 Deflux[®] 주입법을 시행 받은 49명의 환자 (69요관)를 대상으로 하여 술 전 지표, 술 중 소견 및 술 후 결과 등을 의무기록지를 통해 후향적으로 분석하였다. 모든 환자에서 술 전 신초음파, 배뇨중방광요도조영술, 신주사 (^{99m}Tc-DMSA)를 시행하였으며, 배뇨증상을 확인할 수 있는 만 3세 이상의 환자에서는 보호자와의 문진을 통해 빈뇨, 절박뇨, 요실금, 야뇨증, 배뇨통, 복압배뇨 등의 배뇨증상을 확인하였다. 방광요관역류의 등급은 1985년 국제소아역류연구회에서 소개한 분류법을 사용하여 I-V단계로 분류하였으며 수신증은 The Society for Fetal Urology (SFU) 분류법에 따라 0-4등급으로 분류하였다. 하부 요관의 확장은 환자의 나이를 보정해 주기 위해 술 전 시행한 배뇨중방광요도조영술에서 배뇨 시 하부 요관의 최대 너비를 4번 요추의 길이로 나눈 비율로 파악하였다.

요관 점막하 Deflux[®] 주입치료의 적응증은 예방적 항생제 요법에도 재발성의 요로감염이 있거나 신반흔이 형성된 경우 또는 역류가 지속되는 환자를 대상으로 하였다. 수술은 전신마취 혹은 꼬리뼈마취 및 수면유도 후 쇄석위 자세로 시행하였으며, 10-12Fr 굵기의 소아용 방광요도 내시경과 20gauge의 주사용 바늘을 이용하였다. 모든 환자에서 술 중 요관구 모양을 확인하였다. 술 후 추적관찰은 초기 1개월 및 3개월에 신초음파 및 요검사를 시행하였으며, 술 후 6-9개월에 배뇨중방광요도조영술을 시행하여 성공한 군과

실패한 군을 비교 분석하였다. 술 후 평균 추적관찰 기간은 22.5±5.9개월이었고, 배뇨중방광요도조영술에서 II등급 이상의 방광요관역류가 지속된 경우를 재발로 판단하였다.

역류 재발의 위험인자로 연령, 성별, 양측성, 술 전 요로감염의 횟수, 진단에서 수술적 치료까지의 기간, 배뇨증상의 유무, 방광요관역류 및 수신증의 정도, 신반흔의 유무, 하부 요관의 확장, 요관구의 모양, 주입량을 변수로 설정하였다.

두 군 간에 임상병리학적 변수에 관한 비교분석분석은 Window용 SPSS 15.0을 사용하였으며, independent-sample t-test, chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였고, 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 값을 갖는 변수들 중 역류 재발에 영향을 미치는 독립적 예후인자를 알아보기 위해 logistic regression model을 이용한 다변량 분석을 시행하였다. 다변량 분석에서 범주형 변수의 경우 방광요관역류는 II등급을 기준으로 하여 III, IV등급 및 V등급에서의 odds ratio를 산출하였고, 수신증은 수신증이 동반되지 않은 군을, 요관구의 모양에서는 경기장형을 기준으로하여 이 외의 범주들에 대한 odds ratio들을 비교분석하였다. 각각의 통계학적인 분석은 p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

환자들의 평균 연령은 46.6±4.9개월이었으며 남아와 여아는 각각 23례, 26례였다. 일측성이 29례였으며, 양측성이 20례였다. 요관별 술 전 방광요관역류 정도는 II등급이 13례, III등급이 28례, IV, V등급의 고도 역류를 가진 경우는 각각 20례, 8례였다.

69요관을 대상으로 한 전체 성공률은 68.1% (47례)로 31.9% (22례)에서 재발을 확인하였다. 방광요관역류의 등급별 성공률을 살펴보면 II등급에서 90.9%, III등급에서 76.7%, IV 및 V등급에서 50%로 나타났다.

술 후 성공한 군과 재발한 군 간에 나이, 성별, 양측성, 술 전 요로감염의 횟수, 진단에서 수술적 치료까지의 기간, 신반흔의 유무 및 주입량은 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 배뇨증상의 경우 성공한 군의 47요관 중 7례 (14.9%), 재발한 군의 22요관 중 8례 (36.4%)에서 동반되어 있어 배뇨증상은 재발과 관련이 있음을 확인하였다 (p=0.049). 방광요관역류의 정도에 따른 재발률은 II등급에서 9.1%, III등급에서 23.3%, IV등급 및 V등급에서 각각 50.0%, 50.0%로 방광요관역류가 심할수록 재발률이 높아짐을 확인하였다 (p=0.039). 성공한 47요관 중 24례 (51.1%)에서 수신증이 있었으며 재발한 22요관 중에서는 15례 (68.2%)에서 술 전 수신

Table 1. Patients' characteristics and outcomes

Risk factors	Success	Failure	p-value
No. of ureters	47	22	-
Age (months)	47.1±4.54	45.9±5.52	0.880 [†]
Male:Female	27:20	10:12	0.352 [†]
Laterality (right:left)	25:22	11:11	0.805 [†]
Number of febrile UTI	2.15±0.30	2.05±0.89	0.118 [†]
Duration of chemoprophylaxis (months)	18.1±2.26	23.2±3.11	0.197 [†]
Voiding symptom (+)* (%)	7 (14.9)	8 (36.4)	0.001 [§]
Frequency	5	6	
Urgency or urge incontinence	0	1	
Enuresis	1	0	
Strained voiding	1	1	
VUR grade (%)*			0.033 [§]
II	10 (90.9)	1 (9.1)	
III	23 (76.7)	7 (23.3)	
IV	10 (50)	10 (50)	
V	4 (50)	4 (50)	
Hydronephrosis grade (%)*			0.031 [§]
0	23 (76.7)	7 (23.3)	
1	10 (83.3)	2 (16.7)	
2	9 (75)	3 (25)	
3	3 (37.5)	5 (62.5)	
4	2 (28.6)	5 (71.4)	
Renal scarring (+) (%)	24 (51.1)	15 (68.2)	0.181 [†]
Lower ureteral dilatation*	0.26±0.01	0.41±0.03	0.001 [†]
Injection volume (cc)	0.72±0.04	0.80±0.08	0.370 [†]
Orifice shape (%)*			0.033 [†]
Stadium	28 (82.4)	6 (17.6)	
Horseshoe	14 (58.3)	10 (41.7)	
Golfhole	5 (45.5)	6 (54.5)	

UTI: urinary tract infection, *: statistically significant, [†]: independent-sample t-test, [‡]: chi-square test, [§]: Fisher's exact test

증이 있었고, 수신증의 등급이 높을수록 재발률이 높게 나타났다 ($p=0.033$). 하부 요관의 최대 너비와 4번 요추의 길이의 비율은 성공한 군에서 0.26 ± 0.01 로, 재발한 군의 0.41 ± 0.03 에 비해 그 수치가 낮아, 하부 요관의 확장이 심할수록 재발률이 높아짐을 확인하였으며 ($p<0.001$), 요관구 모양의 경우 69례의 요관구 모두에서 정상 원뿔형의 모양은 관찰할 수 없었고, 경기장형보다는 말굽형 혹은 골프홀형 일수록 재발률이 높아짐을 알 수 있었다 ($p=0.033$) (Table 1).

저자들의 logistic regression model을 이용한 다변량 분석에서는 하부 요관의 확장이 역류 재발에 가장 큰 영향을 주는 것으로 나타났다 (Table 2).

술 후 합병증이 있었던 경우는 4례로, 4례 모두에서 술 후 일주일 이내에 급성열성요로감염이 발생하였으며 항생제 치료 후 호전되었다. 술 후 신초음파에서 수신증의 악화 소견으로 폐쇄요로병증이 의심된 예는 없었다.

술 후에도 재발 또는 지속성 요로감염이 있었던 경우는

5례 (9요관)로 이 중 4례에서는 양측성이며, 술 전에 Grade IV 및 V의 고도 역류를 가진 경우였고 또한 술 전에 배뇨증상을 관찰할 수 있었다.

고 찰

방광요관역류 환아에서 요관 점막하 물질주입치료는 약 20년 전 처음으로 시행되었으며 그 후 많은 다른 물질들이 사용되어, 다양한 결과가 보고되고 있다. 요관 점막하 물질주입치료에 사용되었던 다양한 물질들은 원위부로의 입자의 이동, 염증 및 육아종성 반응으로 안전성의 문제가 결점으로 지적되었다.⁹⁻¹² 이에 반해 Deflux®의 경우 직경이 80-250 μ m로, 원위부로의 입자의 이동이 제한되고, 알레르기 면역 반응이 거의 없어 2001년에 방광요관역류의 치료물질로서는 최초로 미 식품의약품국 (FDA)의 승인을 받았으며, 그 후로 많이 이용되고 있다.¹³

Table 2. Multivariate analysis by logistic regression model

Risk factors	Odds ratio	95.0% CI	p-value
Voiding symptom	0.195	0.028-1.331	0.095
VUR grade			
II			0.339
III	3.063	0.113-82.68	0.506
IV	9.716	0.429-220.2	0.153
V	7.712	0.177-336.2	0.289
Hydronephrosis			
0			0.706
1	2.002	0.199-20.19	0.556
2	3.745	0.512-27.38	0.193
3	2.144	0.229-20.05	0.504
4	4.384	0.223-86.13	0.331
Lower ureteral dilatation*	183,957.2	101.0-3.351×10 ⁸	0.002
Orifice shape			
Stadium			0.332
Horseshoe	3.373	0.603-18.86	0.166
Golfhole	3.256	0.356-29.81	0.296

*: statistically significant

여러 연구에서 방광요관역류 환아에서 Deflux[®] 주입술 후의 성공률을 65-90%로 보고하고 있고 방광요관역류의 등급이 높을수록 성공률이 낮아진다고 하였다.^{6,14,15} 본원의 경우도 방광요관역류의 등급이 높을수록 재발률이 높았으며 전체적으로 68%의 성공률을 보여 발표된 논문들과 비교해 비슷한 성공률을 나타냈다. 하지만 방광요관역류 환아에서 Deflux[®] 주입술이 침습적인 요관방광재문합술에 비하여 전체적인 성공률이 낮으며 특히, IV등급이나 V등급과 같은 고등급의 역류에 있어서는 성공률이 많이 차이가 나는 이유로, Deflux[®] 주입술 후 성공률에 영향을 미치는 인자에 대한 연구가 진행되었다.

그 중 하나로 Capozza 등¹⁶은 배뇨증상을 Deflux[®] 주입술의 실패에 영향을 주는 인자로 주장하였다. 이 연구에서는 320례의 방광요관역류 환아를 대상으로 Deflux[®] 주입술을 시행하였고, 270례의 성공과 50례의 실패를 확인하였다. 실패한 50례 중 27례에서 Deflux[®] 물질의 위치 이동이 있었고 이 중 25례에서 배뇨증상이 있었던 반면, 성공한 270례 중에서는 8%만이 배뇨증상을 보여 배뇨증상의 유무가 실패 요인으로 작용한다고 발표하였다. 이외에도 배뇨증상이 성공률을 감소시킨다고 보고한 이들은 배뇨증상으로 인한 이차성 방광내압의 상승이 Deflux[®] 물질의 이동을 유발시키기 때문이라고 보았다. 본원의 경험에서도 성공한 군에서는 14.9%, 재발한 군에서 36.4%의 환아가 배뇨증상을 동반하고 있어 재발의 위험인자로 유의한 결과를 가졌고 배뇨증상의 대부분은 빈뇨와 야뇨증이었다. 또한 Park과 Kim¹⁷

도 Deflux[®] 주사요법의 효과 및 안전성에 대한 고찰에서 49례의 환아를 대상으로 분석하였는데, 이 연구에서는 배뇨증상을 객관적으로 파악하기 위해 배뇨증상설문지를 이용하였으며 27례의 환아에서 술 전 설문지를 작성하였다. 배뇨증상의 점수에 따라 배뇨증상이 없는 경우, 경증, 중등도 그리고 심한 증상을 가진 경우의 4그룹으로 나누어 비교분석 하였으며 배뇨증상이 심할수록 실패율이 높다고 주장하였다. 반면 Lavelle 등¹⁸도 Deflux[®] 주입술 후의 성공률에 영향을 미치는 여러 인자를 조사하였는데, 이 연구에서는 배뇨증상의 동반유무가 성공률에 유의한 차이를 보이지 않아 배뇨증상이 있는 경우가 요관 점막하 Deflux[®] 주입술의 금기증이 될 필요는 없다고 주장하였다.

Deflux[®] 주입법의 기술적인 측면을 강조한 연구를 살펴보면 Puri 등¹⁹은 요관 점막하 물질주입술에서 "volcano" 모양의 마운드 형성이 중요하다고 하였다. 본원의 경우 실패한 모든 환아를 대상으로 방광내시경을 이용한 요관구 모양을 확인하지는 않았지만, 일차 주입으로 재발을 확인하여 이차 주입을 시행한 7례의 환아(11요관)에서는 이차 주입 시 기존 물질이 내측 혹은 아래측으로 이동해 있었으며 마운드의 현저한 소실을 볼 수 있었다.

Lavelle 등¹⁸도 요관 점막하 물질 주입 후 요관구 모양을 중시하였는데, 두엽 모양(bilobed)의 마운드일 경우 요관구를 닫지 못하기 때문에 실패율이 높다고 하여 술자의 경험 및 테크닉이 중요하며 요관 점막하 Deflux[®] 주입술 후 성공에 가장 중요한 인자는 첫 주입 시의 마운드 모양이라고 하였다. 본원의 경험에서 요관구의 모양이 말굽형이나 골프형일 경우 요관 점막의 탄력도가 경기장형에 비해 낮았으며 이로 인해 물질 주입시 "volcano" 모양의 마운드 형성이 어려웠다. 본원의 경험에서 Deflux[®] 주입량은 말굽형 혹은 골프형인 경우 증가하는 경향을 보였으나, 성공한 군과 재발한 군 간에 Deflux[®] 주입량은 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. Kirsch 등¹⁵과 Routh 등²⁰도 각각 180례, 225례의 환아를 대상으로 한 Deflux[®] 주입의 경험에서 물질 주입량은 성공과 실패한 군 간에 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

Elmore 등²¹은 요관 점막하 1차 Deflux[®] 주입법 시행 후 실패한 환아를 대상으로 2차 주입술을 시행한 결과를 발표하였다. 이 연구에서는 실패한 39례의 환아(53요관)를 대상으로 하였는데 84-92%의 만족스러운 성공률을 보여 1차 Deflux[®] 주입법 후, 특히 저등급의 방광요관역류가 잔존하는 경우에는 2차 주입법으로 좋은 결과를 얻을 수 있다고 주장하였다. 본원에서는 7례의 환아(11요관)를 대상으로 2차 주입법을 시행하였으며 이들 중 1례(1요관)는 2차 주입법으로 성공한 사례를 확인할 수 있었으나, 2례(3요관)에서

는 역시 재발을 확인하여 요관방광재문합술을 시행하였다. 이 외 4례의 환아에 대해서는 향후 배뇨중방광요도조영술을 시행하여 결과를 확인할 예정이다.

Méndez 등¹⁴과 Somoza 등²²은 각각 130례 및 245례의 요관을 대상으로 초음파를 이용하여 하부 요관 확장의 정도를 저등급, 중등도, 중증의 세 군으로 나누었으며 Deflux® 주입 후 결과를 비교 분석하였다. 이 연구에서 하부 요관의 확장 정도가 심할수록 실패율이 높아짐을 확인하였고, Méndez 등¹⁴의 연구에서는 하부 요관의 확장이 Deflux® 주입 후 실패 및 신손상의 가장 중요한 인자라고 주장하였다. 또한 같은 연구에서 조사한 결과 방광요관역류의 등급과 하부 요관의 확장 정도는 절대적으로 비례하는 것이 아니라 통계학적으로 독립적인 값을 가져 그 주장을 뒷받침해 주었다. 저자들의 경우에도 하부 요관의 확장을 환아의 나이를 보정하여 계측하였고 단변량 및 다변량 분석에서 재발에 가장 큰 영향을 주는 인자로 확인할 수 있었다. 역시 방광요관역류의 등급과 하부 요관의 확장과의 연관성을 살펴보기 위해 저등급 (II-III)과 고등급 (IV-V)의 두 군으로 나누어 비교분석해 보았지만 두 변수 간에 연관성은 통계학적으로 유의하지 않았다.

국내 환아들을 대상으로 한 보고 중, 방광요관역류 환아에서 내과적 치료로 역류의 자연소실에 영향을 미치는 요소에 대한 연구에서 Park 등²³은 48례의 요관을 대상으로 35개월의 평균 추적관찰을 시행하였다. 이들 중 27례에서 역류의 자연소실을 확인하였고 1세 미만의 저연령, 저등급의 방광요관역류, 신반흔이 없는 경우가 자연소실에 유리한 영향을 주는 것으로 보고하였다. 반면 같은 연구에서 성별, 양측성은 자연소실을 및 치유율에 영향을 주지 않는 것으로 보고하였다. 본원의 연구에서도 저연령에서 역류의 소실에 유리한 영향을 줄 것으로 기대되었으나 나이에 따른 역류 재발의 차이는 없었으며 또한 성별 및 양측성도 역류의 재발에 통계학적으로 유의한 결과를 갖지 못하였다. 일반적으로 진단에서 수술적 치료까지의 기간이 길어질수록 자연 소실이 높아질 것으로 생각되지만 저자들의 경우에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 신반흔이 없는 경우가 역류 소실에 좋은 영향을 줄 것으로 기대되었다. Méndez 등¹⁴의 일부 연구들에서도 신반흔이 요관 점막하 물질주입술 후의 재발에 악영향을 미친다고 보고하였으나 저자들의 경우 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

요관 점막하 Deflux® 주입법은 방광요관역류 환아에서 시행하는 수술적 치료로서 역류의 소실을 그 목적으로 하고 있다. 하지만 성공률이 있어 침습적 수술인 요관방광재문합술에 비해 못 미치는 결과를 보여 특히 양측 및 고등급

의 역류가 있는 환아에서는 논란이 되고 있다. 이런 논란 속에서 성공 및 실패에 영향을 주는 인자들이 연구되고 있으며 본원의 경험에서도 그 결과들을 확인하였다. 현재까지의 보고들에 의하면 방광요관역류의 등급과 배뇨증상의 동반 유무가 큰 영향을 준다는 데에는 반론의 여지가 없을 것이나, 이외의 다른 예측인자들의 확인 및 Deflux® 주입법의 지속적인 발전과 적응증의 정립을 위해서는 좀 더 장기적이고 대단위의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

본 연구에서는 방광요관역류 환아에서 요관 점막하 Deflux® 주입 후 재발의 위험인자를 알아보았다. 여러 요인들 중 단변량 분석에서는 배뇨증상의 유무, 방광요관역류의 정도, 수신증의 유무 및 정도, 하부 요관의 확장, 요관구 모양이 의미 있는 것으로 나타났으며, 다변량 분석에서는 하부 요관의 확장이 재발에 나쁜 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 그러므로 방광요관역류 환아에서 수술 방법의 결정 및 요관 점막하 Deflux® 주입법 후 재발률을 감소시키기 위한 노력으로 술 전에 면밀한 위험인자의 분석이 있어야 하겠으며, 위에서 언급한 위험인자들이 동반된 경우에는 술 후 세밀한 경과 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr* 1999;88:22-30
2. Puri P. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000;10:593-7
3. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppanen U, et al. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1662-6
4. Bailey RR, Maling TM, Swainson CP. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Diseases of the kidney*. 5th ed. Boston: Little, Brown & Co.; 1993;687-727
5. Bisignani G, Decter RM. Voiding cystourethrography after uncomplicated ureteral reimplantation in children: is it necessary? *J Urol* 1997;158:1229-31
6. Lorenzo AJ, Pippi Salle JL, Barroso U, Cook A, Grober E, Wallis MC, et al. What are the most powerful determinants of endoscopic vesicoureteral reflux correction? Multivariate analysis of a single institution experience during 6 years. *J Urol* 2006;176:1851-5
7. Dawrant MJ, Mohanan N, Puri P. Endoscopic treatment for high grade vesicoureteral reflux in infants. *J Urol* 2006;176:

- 1847-50
8. Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2006;176:1856-60
9. Joyner BD, Atala A. Endoscopic substances for the treatment of vesicoureteral reflux. *Urology* 1997;50:489-94
10. Bhatti HA, Khattak H, Boston VE. Efficacy and causes of failure of endoscopic subureteric injection of Teflon in the treatment of primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1993;71: 221-5
11. Smith DP, Kaplan WE, Oyasu R. Evaluation of polydimethylsiloxane as an alternative in the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1994;152:1221-4
12. Cukier J, Beauchamp RA, Spindler JS, Spindler S, Lorenzo C, Trentham DE. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med* 1993;118:920-8
13. Stenberg A, Läckgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol* 1995;154:800-3
14. Méndez R, Somoza I, Tellado MG, Liras J, Sanchez A, Paris E, et al. Predictive value of clinical factors for successful endoscopic correction of primary vesicoureteral reflux grades III-IV. *J Pediatr Urol* 2006;2:545-50
15. Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospitals of Atlanta experience. *J Urol* 2003;170:211-5
16. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 168:1695-8
17. Park YH, Kim KM. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux[®]) injection for vesicoureteral reflux in children: the efficacy and safety. *Korean J Urol* 2007;48:620-6
18. Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteral injection of deflux for correction of reflux: analysis of factors predicting success. *Urology* 2005;65:564-7
19. Puri P, Chertin B, Velayudham M, Dass L, Colhoun E. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: preliminary results. *J Urol* 2003;170:1541-4
20. Routh JC, Vandersteen DR, Pfefferle H, Wolpert JJ, Reinberg Y. Single center experience with endoscopic management of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006;175:1889-93
21. Elmore JM, Scherz HC, Kirsch AJ. Dextranomer/hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure. *J Urol* 2006;175:712-5
22. Somoza I, Vela D, Liras J, Méndez R, Tellado MG, Abuín AS, et al. Success of endoscopic management in vesicoureteral reflux, conditioned by ureteral dilatation. *Cir Pediatr* 2003;16: 90-4
23. Park SY, Park HY, Woo YN. The factors affecting the outcome after medical management of vesicoureteral reflux. *Korean J Urol* 2006;47:994-1000