

عفونت ادراری مکرر با هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک در کودکان

دکتر احمدعلی نیکی بخش: استادیار نفرولوژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه: نویسنده رابط

E-mail: anikibakhsh@yahoo.com

دکتر هاشم محمودزاده: استادیار نفرولوژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
دکتر محمد کرمی یار: استادیار عفونی اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
دکتر علی غفاری: استادیار نفرولوژی بالغین دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
دکتر زهرایکتا: استادیار پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
دکتر مجید وفايي: استادیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دریافت: ۸۵/۷/۱۷، پذیرش: ۸۶/۲/۱۹

چکیده

زمینه و اهداف: عفونت ادراری مکرر یکی از شایعترین علل ایجاد کننده نارسایی مزمن کلیه در کودکان محسوب می شود. بنابراین شناسایی زمینه های مستعد کننده عفونت ادراری مکرر اهمیت دارد. در مطالعات اخیر بر نقش هیپرکلسیوری در ایجاد آسیب مخاط مثانه و اختلال عملکرد مثانه اشاره شده است، ولی هنوز مطالعات در راستای همراهی هیپرکلسیوری با عفونت ادراری مکرر محدود و ناکافی می باشد. در این مطالعه همراهی هیپرکلسیوری با عفونت ادراری مکرر بدون زمینه قابل شناسایی آناتومیکی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: چهل و شش کودک مبتلا به عفونت ادراری مکرر بدون زمینه قابل شناسایی آناتومیکی (از قبیل Vesicoureteral reflux, VUR)، سنگ و ... در دوره زمانی یکساله (مهر ۱۳۸۳ لغایت مهر ۱۳۸۴) کلسیم ادرار ۲۴ ساعته اندازه گیری و با ۴۶ کودک سالم (گروه شاهد) مورد مقایسه قرار گرفت. کودکانی که بیش از دو بار طی ۶ ماه و بیش از سه بار طی یک سال عفونت ادراری داشتند وارد مطالعه شدند.

یافته ها: در مطالعه حاضر در ۳۴/۸٪ کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر هیپرکلسیوری وجود داشته و در کودکان گروه شاهد هیپرکلسیوری ۸/۶٪ گزارش شده است ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: بر اساس مطالعه فوق کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر و بدون زمینه آناتومیکی قابل شناسایی بطور قابل توجهی با هیپرکلسیوری همراه بوده است.

کلید واژه ها: عفونت ادراری مکرر، هیپرکلسیوری، کودکان

مقدمه

فاکتورهای متعددی به عنوان عوامل زمینه ساز عفونت ادراری مکرر مطرح هستند از قبیل برگشت ادرار از مثانه به حال، اختلالات آناتومیکی، انسداد، سنگ مجرای ادراری، یبوست، اختلال عملکرد مثانه و ... (۱-۴).

اگر چه (VUR) و آنورمالیتی آناتومیکی مهمترین فاکتور خطر در بروز عفونت ادراری مکرر محسوب می شوند، ولی در بیش از ۵۰٪ موارد کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر، فاکتورهای فوق یافت نمی شوند (۱). بنابراین جستجوی عوامل زمینه ساز غیر آناتومیکی ضرورت پیدا می کند. در مورد همراهی عفونت ادراری مکرر با هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک مطالعات و گزارشات محدود و ناکافی ارائه شده است. (۷-۲) بر اساس مطالعات اخیر به نظر می رسد هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک با تشکیل میکروکریستالهای منوهیدرات اگزالات کلسیم، سلولهای اروایی تلیال را مورد آسیب قرار داده و عملکرد دفاعی - مخاطی مجاری ادراری را مختل می کند (۸-۱۱). بنابراین علاوه بر ایجاد اختلال عملکرد مثانه، ممکن است در بروز عفونت ادراری مکرر نقش داشته باشد. در این

مطالعه سعی شده است. همراهی هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک و عفونت ادراری مکرر مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تعداد ۷۳ بیمار مبتلا به عفونت ادراری مکرر در دوره زمانی یکساله (مهر ۱۳۸۳ لغایت مهر ۱۳۸۴) که برای پیگیری و یا ادامه درمان به درمانگاههای نفرولوژی کودکان مراجعه کردند مورد بررسی قرار گرفتند. از همه کودکان سونوگرافی کلیه ها و مثانه و ^۱VCUG و ^۲DMSA به عمل آمد و آنها بی که عامل زمینه ای آناتومیکی قابل شناسایی برای UTI^۲ مثل VUR، سنگ کلیه، هیدرونفروز و ... یافت شد از مطالعه خارج شدند. و لذا ۴۶ بیمار مبتلا به عفونت ادراری مکرر که دو بار در طی ۶ ماه یا سه بار و بیشتر در عرض یک سال عفونت ادراری داشتند وارد مطالعه شدند. تشخیص عفونت های ادراری بر اساس معیار های زیر بوده است.

۱- کشت ادرار مثبت با یک ارگانیزم بیش از ۱۰^۵ کولنی

۲- در آنالیز ادراری بیش از ۱۰ عدد WBC وجود داشته باشد.

1. Voiding cysto urethro graphy
2. Dimercapto - Succinic Acid scintigraphy
3. Urinary tract infection

بودند. فاکتورهای سن، جنس، وزن و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در فرم جمع آوری اطلاعات برای دو گروه شاهد و بیمار ثبت شد. اطلاعات پس از جمع آوری توسط نرم افزار Spss مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت

یافته ها

از ۷۳ کودک مراجعه کننده با عفونت مکرر ادراری، ۴۶ کودک ۱۲ - ۲/۵ ساله که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. چون تمام کودکان پسر مبتلا به عفونت مکرر ادراری (۸ نفر) دارای مشکلات اناتومیکی قابل شناسایی بودند از مطالعه خارج شده و بنا بر این کلیه افراد (۴۶ نفر) در گروه مورد (عفونت مکرر ادراری) دختر بودند و در گروه شاهد نیز ۴۶ دختر انتخاب شدند. میانگین وزن و سن افراد در دو گروه صفر مورد مطالعه در جدول (۱) نشان داده شده است.

متغیر	مورد	کنترل	P
سن (سال) (mean±SD)	۶/۱±۲/۷	۵/۲±۲/۴	>۰/۰۵
وزن (kg) (mean±SD)	۲۰/۴±۷/۴	۱۸/۳۳±۶/۲	>۰/۰۵

دو گروه مورد مطالعه از لحاظ سن و وزن و جنس با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند. فراوانی تکرار عفونت ادراری در ۲۶٪ (۱۲ مورد) دوبار در ۵۸/۷، ۲۷ مورد سه بار، در ۱۵/۲٪ (۷ مورد چهار بار در عرض یکسال بود. همچنین متوسط تکرار عفونت ادراری در افراد مورد مطالعه ۲/۹۴±۰/۶۸ بار بود. بطور کلی در ۱۶ مورد ۳۴/۸٪ از کودکان مبتلا به عفونت مکرر ادراری، هیپرکلسمیوری مشاهده شد ولی این رقم در گروه کنترل ۸/۶٪ (۴ مورد) بوده است. در این تحقیق افراد از نظر شدت دفع کلسیم به دو گروه تقسیم شدند: دفع کلسیم کمتر از ۴ mg/kg/۲۴ hr، و کلسیم ادرار بیش از ۴ mg/kg/۲۴ hr فراوانی افراد گروه مورد و کنترل براساس شدت دفع کلسیم در جدول ۲ نشان داده شده است.

شدت دفع کلسیم	<۴mg/kg/۲۴H	>۴mg/kg/۲۴H
مورد	۶۵/۲ (n=۳۶)	۳۴/۸ (n=۱۶)
کنترل	۹۱/۴ (n=۴۲)	۸/۶ (n=۴)

P<۰/۰۵

فراوانی علائم مزمن همراه در کودکان مبتلا به عفونت مکرر ادراری به شرح زیر بوده است: درد شکم ۶۲٪، یبوست ۳۶٪، پیوری ۷۰٪، هماچوری ۶۱٪، اورجنسی ۳۸٪ و بی اختیاری روزانه ۱۱٪ و شب ادراری ۱۵٪. علائم همراه با عفونت ادراری مکرر در گروه هیپرکلسمیوریک و بدون هیپرکلسمیوری مورد مقایسه قرار گرفته است (جدول ۳).

۳- وجود علائم کلینیکی شامل تب، لرز، درد پهلو یا بدون درگیری مجاری ادراری تحتانی
 ۴- DMSA scan بیا نگر Cortical inflammation یا Scar در کلیه باشد.

وجود ۳ مورد از ۴ مورد فوق الذکر برای تشخیص عفونت ادراری الزامی بود. در بین حملات عفونت های ادراری، کشت ادرار باید منفی بود. یک ماه بعد از درمان کامل عفونت ادراری و منفی شدن کشت ادرار، در ضمن دریافت یک رژیم غذایی معمول کلسیم ادرار ۲۴ ساعته سنجیده شد. تعداد ۴۶ کودک سالم ۲/۵ تا ۱۲ ساله نیز به عنوان شاهد و کنترل انتخاب شدند. کودکان شاهد و کنترل از میان کودکان سالمی که جهت واکسیناسیون و پی گیری به درمانگاه کودکان مراجعه می کردند انتخاب شدند هیچکدام از آنها سابقه ایی از عفونت ادراری را ذکر نمی کردند و در هنگام ارسال آزمایش نیز از سلامت کامل برخوردار بودند.

• جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته در ظرف با ماده نگهدارنده هیدروکلریک اسید صورت گرفته و اندازه گیری کلسیم ادرار به روش تیمولول بلو انجام می شد آزمایشگاه در این مطالعه اطلاعی از دو گروه مورد و شاهد نداشتند. تمام آزمایشات به یک آزمایشگاه فرستاده شد. در ضمن به والدین در مورد نحوه جمع آوری ادرار از طرف آزمایشگاه اطلاعات لازم به صورت شفاهی و نیز بروشور داده و کراتینین ادرار ۲۴ ساعته چک می شد و تمام نمونه هایی که کراتینین ادرار ۲۴ ساعته آنها در محدوده ۸-۲۲ mg/kg نبود از مطالعه خارج می شد. (جهت اطمینان از جمع آوری صحیح ادرار ۲۴ ساعته).

• بیماران زیر از مطالعه خارج شدند:

- ۱- وجود شرایطی که منجر به بی حرکتی شده باشند.
- ۲- مشاهده سنگ های کلیه در سونوگرافی از کلیه ها و مثانه
- ۳- کودکان مبتلا به ناهنجاریهای مادرزادی که مستعدکننده UTI باشد
- ۴- نارسایی کلیه
- ۵- عدم وجود بیماری قابل شناسایی در معاینه بالینی.
- ۶- کودکانی که مدت طولانی برای درمان بیماری خاصی دارو مصرف کرده بودند.

۷- از کودکان هیپرکلسمیوریک آزمایشات k، ca، فسفر آنالیز گازهای خون شریانی (ABG) بعمل آمده و در صورت وجود اختلالات زیر از مطالعه خارج شدند:

- کلسیم سرم بیشتر از ۱۱ mg/dl
 - K سرم بیشتر از ۶ meq/dl و کمتر از ۳ meq/dl
 - فسفر سرم بیشتر از ۶ mg/dl و کمتر از ۳ mg/dl
- کودکانی هیپرکلسمیوریک در نظر گرفته شدند که دفع کلسیم ادرار ۲۴ ساعته آنها بیشتر از ۴ mg/kg بود. در این بررسی آزمونهای T-test جهت بررسی متغیرهای کمی (سن و وزن) و وکای اسکویر جهت متغیرهای کیفی مورد استفاده قرار گرفتند (سطح اطمینان ۰/۰۵ در نظر گرفته شد). نوع مطالعه Case control بوده و جامعه مورد مطالعه بیماران مراجعه کننده به درمانگاه کودکان

جدول ۳: علائم همراه با عفونت ادراری مکرر در گروه هیپرکلسمیوریک و بدون هیپرکلسمیوری

علائم	کودکان با ca ادرار ۲۴ ساعته کمتر از 4 mg/kg ($n=30$)	کودکان با ca ادرار ۲۴ ساعته بیش از 4 mg/kg ($n=16$)	P
شکم درد	۲۳ (۷۶/۶)	۹ (۵۶/۲۵)	<۰/۰۵
شب ادراری	۱۵ (۵۰)	۷ (۴۳/۷۵)	>۰/۰۵
تکرر ادراری	۲۱ (۷۰)	۱۲ (۷۵)	>۰/۰۵
سوزش ادراری	۲۲ (۷۳/۳)	۱۰ (۶۲/۵)	= ۰/۰۹
هماچوری	۲۰ (۶۶/۶)	۱۰ (۶۲/۵)	>۰/۰۵
بیوست	۱۳ (۴۳/۳)	۶ (۳۷/۵)	>۰/۰۵
اسکار در DMSA	۱۴ (۴۶/۶۶)	۹ (۵۶/۲۵)	>۰/۰۵

بحث

در مطالعه حاضر میزان شدت هیپرکلسمیوری در کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر در دختران شامل کوتاهی Urethra، نزدیکی فاصله بین مقعد و Urethra و آلودگی ناحیه پرینه میباشد (۱۲-۱۳). همراهی هیپرکلسمیوری با عوامل فوق ممکن است موجب افزایش شیوع عفونت ادراری بویژه در جنس مونث گردد. تظاهرات هیپرکلسمیوری شامل سوزش ادراری، تکرر ادراری، شب ادراری، درد کمر، بی اختیاری ادراری، هماچوری میکروسکوپی و یا ماکروسکوپی می باشد (۱۷-۱۴). مکانیزم ایجاد تظاهرات فوق به تحریک مثانه ناشی از میکروکریستالهای کلسیم نسبت داده می شود (۳).

در مطالعه Biyikli در ترکیه کودکان مبتلا به عفونت ادراری همراه با هیپرکلسمیوری و بدون هیپرکلسمیوری از نظر علائم همراه با هم مقایسه شده اند ولی از نظر علائم اختلاف قابل توجه بین دو گروه موجود نبوده است. در این مطالعه علائم در دو گروه مقایسه شده است و به استثناء شکم درد از نظر سایر علائم بین کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر با دفع کلسیم نرمال و هیپرکلسمیوریک همانند مطالعه در ترکیه اختلاف قابل توجه مشاهده نشد. از آنجا که هیپرکلسمیوری بر اساس نژاد- منطقه جغرافیایی-نوع تغذیه در جوامع مختلف شیوع متفاوتی دارد (۱۶ و ۲۰-۱۸) و از طرفی، کودکان مبتلا به عفونت ادراری همراه با هیپرکلسمیوری و بدون هیپرکلسمیوری از نظر علائم همراه با هم تفاوت چندانی ندارند (۲) بنابراین فقط از طریق اندازه گیری ca ادرار می توان هیپرکلسمیوری را به عنوان زمینه مستعد کننده UTI مورد شناسایی قرار داد.

نتیجه گیری

اینکه هیپرکلسمیوری ایدیوپاتیک یک فاکتور شایع همراه با عفونت ادراری بخصوص در جنس مونث بوده، و شناسایی آن به عنوان زمینه ایجاد کننده عفونت ادراری مکرر نیازمند به مطالعات بیشتری است.

در مطالعه حاضر میزان شدت هیپرکلسمیوری در کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر در $34/8\%$ بیش از $4 \text{ mg/Kg}/24 \text{ hr}$ و در گروه شاهد (کودکان سالم) در $1/6\%$ کلسیم ادرار ۲۴ ساعته بیش از 4 mg/kg بوده است. بنابراین وقتی دو گروه از نظر شدت هیپرکلسمیوری با یکدیگر مقایسه شوند تفاوت قابل توجه بین دو گروه از نظر آماری آشکار بوده ($P < 0/05$) و اگر حداکثر نرمال برای هیپرکلسمیوری $4 \text{ mg/Kg}/24 \text{ hr}$ در نظر گرفته شود هیپرکلسمیوری در $34/8\%$ از کودکان مورد مطالعه یافته قابل توجه می باشد. در مطالعه Lopez در ونزوئلا در 31% از کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر هیپرکلسمیوری گزارش شده است و در مطالعه Biyikli MK در ترکیه 43% از کودکان مبتلا به عفونت ادراری مکرر همزمان هیپرکلسمیوریک بوده اند و در مطالعه Vachvanichanong میزان همراهی هیپرکلسمیوری و عفونت ادراری 32% گزارش شده است (۲، ۵، ۶). در هر ۳ مطالعه فوق برای ارزیابی هیپرکلسمیوری از نسبت ca به کراتین ادرار رندوم استفاده شده است ولی در این مطالعه ca ادرار ۲۴ ساعته مورد نظر بوده است. و میزان هیپرکلسمیوری در کودکان مبتلا به UTI نسبت به مطالعه انجام شده در ترکیه (کشور همسایه) کمتر بوده ولی به آمارهای دو مطالعه دیگر نزدیک است. تفاوت دیگر مطالعه ما با مطالعه Biyikli MK و همکاران این بود که در مطالعه ما سعی شده است عوامل دیگر دخیل در بروز عفونت ادراری همانند VUR از مطالعه خارج شوند. آنچه که در این مطالعه قابل توجه است آن است که همه کودکانی که وارد مطالعه شدند مونث بودند. در اکثر مطالعات شیوع عفونت ادراری مکرر بدون زمینه آناتومیک قابل شناسایی در جنس مونث بطور قابل توجه بالا گزارش شده است. و از آنجا که هیپرکلسمیوری با ایجاد اختلال عملکرد مثانه واسیب مخاط مثانه زمینه بروز عفونت ادراری را فراهم می سازد (۴-۶) می تواند به عنوان یکی از زمینه های مستعد کننده عفونت ادراری مکرر بخصوص در جنس مونث مطرح شود. عوامل دخیل دیگر

Reference

1. Moorthy I, Easty M, Mchugh K, Ridout D, Bissoni L, Gordon I. The presence of of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for

renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 2005; **90**(7): 733-6.

2. Biyikili NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *pediatr Nephrol* 2005; **20**(10): 1435.
3. Parekh DJ, Pope JCIV, Adams MC, Brock JW: The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *JUrol.* 2000; **164**(3pt2): 1008-10.
4. Cevera A, Corral MJ, Gomez CFJ, De Lecea AM, Luc A, Lopez GJM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta paediatr Scand.* 1987; **76**(2): 271-8.
5. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol.* 2001; **35**(2): 112-6.
6. Lopez MM, Chavez JB, Ramones C: Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children: *Pediatric Nephrol.* 1999; **35**(2): 112-6.
7. Penido M, Diniz JSS, Moreira ML, Tupinamba ALF, Franca A, Andrade BH, Souto MF: Idiopathic hypercalciuria; presentation of 471 cases, *J pediatr* 2001; **77**(2): 101-4
8. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. *Acta Paediatr.* 2001; **90**(6): 643-8.
9. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES: Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *The Journal of Urology,* 1994; **152**: 1226-1228.
10. Polito C, La Manna A, Cioce F: Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; **15**(3-4): 211-4.
11. Alon U, wardly BA, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency – dysuria syndrome of childhood. *J pediatrics,* 1990, (10) 103 – 105.
12. American academy of pediatric, committee on quality improvement, subcommittee on UTI. Practice parameters: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial UTI in febrile Infant and young children; pediatric; 1999; **103**: 843- 854.
13. Panaretto KS, craig JC, knigh JF, Howman-Giles R, Sureshkumar P, Roy LP: risk factors for recurrent UTI in preschool children. *J pediatric;* 1999; **35**: 454-459.
14. Alon US, Berenbom A: Idiopathic hypercalciuria of childhood; 4-to 11-year outcome. *Pediatr Nephrol.* 2000; **14**(10-11): 1011-5.
15. Bercem G, Cevit O, Toksoy HB, Icagasioglu D, Gultekin A. Asymptomatic hypercalciuria: prevalence and metabolic Characteristics. *Indian J pediatr* 2001; **68**(4): 315-8.
16. Natalie P. So., Alexies V. Osorio., Stephen D. Simon: Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children *pediatr Nephrol* 2001, **16**: 133-139.
17. Langman CB, Moore ES. Hypercalciuria in Clinical Pediatrics. *clinical pediatrics* 1984, **23**(3) (135-137).
18. Kazunari Kaneko. Yuichiro Yamashiro, Momoko chiba: Another factor influencing the urinary calcium excretion, *pediatr Nephrol* 2003; **18**: 843-844.
19. Lavijay Butani. Alok Kalia: Idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 577- 582.
20. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamauchi K, Kitagawa T. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron.* 2002; **91**(3): 439-8.