



۱۱۳۱



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت دریافت دکترای حرفه ای پزشکی عمومی

**عنوان:**

مقایسه تأثیر مصرف ویتامین A در کاهش میزان آسیب کلیوی ناشی از  
پیلونفریت حاد بر اساس یافته‌های اسکن DMSA در کودکان مبتلا به پیلونفریت  
حاد بستری در مرکز آموزشی درمانی قدس قزوین ۸۶-۸۵

استاد راهنما:

دکتر سیدعلیرضا مشیری

استاد مشاور:

دکتر آمنه باریکانی

نگارش:

مونا مرادی

سال تحصیلی: ۸۷-۱۳۸۶

شماره پایان نامه: ۷۱۸

۱۳۸۸ / ۲ / ۱۵

کتابخانه مرکزی  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

تقدیم بہ پدر و مادر عزیزم

بہ پاس تلاش و محبت بی پیمانہ شان

وجودشان تا ابد جاویدان

بانشکر از استاد کرامی جناب آقای دکتر مشیری

که در تمامی مراحل انجام این پایان نامه، همپای و همراهم بودند.

\*\*\*\*

با سپاس از تلاش های بی دریغ سرکار خانم دکتر باریکانی

مشاور آماری این پایان نامه

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	<b>فصل اول</b>
۳	مقدمه
	<b>فصل دوم</b>
۶	بررسی متون
۱۲	مروری بر مقالات
۱۵	اهداف
۱۶	فرضیات
	<b>فصل سوم</b>
۱۷	مواد و روش ها
۲۰	ملاحظات اخلاقی
	<b>فصل چهارم</b>
۲۱	یافته‌ها و نتایج
	<b>فصل پنجم</b>
۲۵	بحث و نتیجه گیری
۲۸	پیشنهادات
۲۹	منابع

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۲ .....	جدول ۱
۲۲ .....	جدول ۲
۲۳ .....	جدول ۳
۲۳ .....	جدول ۴
۲۴ .....	جدول ۵
۲۴ .....	جدول ۶

## چکیده

زمینه: عفونت ادراری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های دوران کودکی و شایع‌ترین بیماری دستگاه ادراری- تناسلی است. اهمیت این موضوع از آن جهت است که در صورت عدم تشخیص به موقع، می‌تواند منجر به سپتی‌سمی و یا بروز عوارض دراز مدت مانند هایپرتانسیون و حتی نارسایی مزمن کلیوی شود. در طی پیلونفریت حاد، فاکتورهای متعددی بر آسیب بافتی تأثیر می‌گذارند که شامل پاسخ‌های التهابی (اینترلوکین ۶ و ۸)، میزان نفوذ و پاتوژن بودن باکتری، پرولیفراسیون سلول‌های مزانشیال و آسیب اکسیداتیو می‌باشد.

روش نمونه‌گیری و اجرا: این مطالعه از نوع مداخله‌ای می‌باشد و کلیه شیرخواران و کودکان بستری شده با تشخیص پیلونفریت که سن بالاتر از دو ماه داشتند جمعیت مورد مطالعه بودند و از این میان ۵۰ نفر به روش تصادفی در دو گروه مورد و شاهد انتخاب شدند و علاوه بر آنتی‌بیوتیک تراپی وریدی که به مدت ۱۰ روز انجام شد، کودکان گروه مورد، پس از اخذ رضایت از والدین به میزان ۱۵۰۰ U/kg (حداکثر ۲۵۰۰۰ واحد برای شیرخواران کمتر از یکسال و ۵۰۰۰۰ واحد برای شیرخواران و کودکان بزرگتر از یکسال) دریافت کردند. اسکن DMSA کلیه در طی مدت بستری در بخش و ۳ ماه پس از آن برای کلیه اعضای گروه مورد و شاهد انجام و نتایج آنها مقایسه شد.

نتایج: ۸۴ درصد جمعیت مورد مطالعه دختران و ۱۶ درصد را پسران تشکیل دادند که میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ما ۴ سال بود. کلیه کودکان گروه شاهد و ۹۲ درصد کودکان گروه مورد اسکن DMSA اولیه غیرطبیعی داشتند. یافته‌های اسکن DMSA دوم انجام شده نشان داد که ۵۸ درصد کودکان گروه شاهد و ۲۰ درصد کودکان گروه مورد غیرطبیعی بودند و بنابراین میزان کاهش آسیب کلیوی در گروه مورد ۷۲ درصد و در گروه شاهد ۳۲ درصد بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه ما نشان داد که میزان آسیب کلیوی به دنبال مصرف ویتامین A، به میزان قابل توجهی کاهش یافت. نتایج این تحقیق زمینه‌ای جهت بررسی بیشتر و دقیق‌تر مکانیسم اثر ویتامین A به عنوان ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان در پیلونفریت حاد فراهم نموده است. بنابراین به نظر می‌رسد ویژگی‌های خاص ویتامین A سبب شود که این دارو به عنوان پایه‌ای در درمان طبی پیلونفریت حاد مورد استفاده قرار گیرد.



فصل اول

مقدمه و بیان مسأله

## مقدمه

عفونت ادراری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های دوران کودکی و شایع‌ترین بیماری دستگاه ادراری - تناسلی است. شیوع این بیماری در ۳ تا ۵ درصد دختران و ۱ درصد پسران گزارش شده است. علائم بالینی عفونت ادراری به ویژه در سنین پایین غیراختصاصی است مثلاً در دوران نوزادی و شیرخوارگی، این عفونت می‌تواند خود را با نقص در رشد مشکلات تغذیه‌ای یا زردی، بی‌قراری، اسهال یا استفراغ نشان دهد (۱). توجه به این نکته از آن جهت حائز اهمیت است که در صورت عدم تشخیص به موقع عفونت ادراری می‌تواند منجر به سپتی‌سمی و یا بروز عوارض دراز مدت مانند هیپرتانسیون و حتی نارسایی مزمن کلیوی شود که علاوه بر ایجاد مشکلات برای بیمار و خانواده وی، جامعه را نیز متحمل هزینه‌های سنگین می‌کند، این عوارض عمدتاً به دنبال ایجاد اسکار کلیوی در بیماران مبتلا به عفونت ادراری ایجاد می‌شوند.

از فاکتورهای خطر ایجاد اسکار کلیوی ریفلاکس وزیکو-ورترال، عفونت‌های مکرر، تاخیر در درمان، درمان نامناسب، سوش‌های غیرمعمول، جنس مونث و سن پایین می‌باشد (۱).

تشخیص قطعی عفونت ادراری با U/C است که آماده شدن جواب آن ۴۸ ساعت طول می‌کشد البته تست‌های آزمایشگاهی سریع‌تری مانند آنالیز

میکروسکوپی ادرار (وجود باکتریوری و پیوری) و یا تست نواری ادرار (نیتریت/ لکوسیت استراز) وجود دارند که می‌توانند کمک‌کننده باشند.

همچنین وجود لکوسیتوز، ESR بالا و CRP مثبت در خون هم می‌تواند مؤید عفونت باشد. اسکن DMSA از روش‌های بسیار ارزشمند در کشف اسکار کلیوی و همچنین مشخص کردن شواهد پیلونفریت حاد است. با توجه به این که در گروه سنی کودکان نمونه‌گیری ادراری مشکل است و بسیاری از بیماران قبل از تهیه نمونه کشت ادراری آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند ممکن است نتوانیم از U/C (کشت ادرار) که فاکتور ارزشمندی در تشخیص عفونت ادراری است، استفاده کنیم. بنابراین با توجه به اهمیت درمان به موقع و مناسب جهت پیشگیری از اسکار کلیوی و لزوم انجام بررسی‌های تکمیلی در بیماران مبتلا به UTI، وجود روش‌های موازی و جایگزین برای کشف UTI ضروری به نظر می‌رسد. اسکن DMSA از این گروه‌های تشخیصی است که علاوه بر تشخیص پیلونفریت حاد تا حدود زیادی قادر به پیش‌بینی احتمال ایجاد اسکار کلیوی در آینده نیز می‌باشد. از سوی دیگر توجه به پاتوژنز پیلونفریت (کلونیزاسیون باکتری در پارانشیم کلیه و تولید اندوتوکسین و سیتوتوکسین‌ها، آزاد شدن IL8/IL6) که منجر به بروز پاسخ ایمنی می‌شوند) سبب شده که تلاش برای استفاده از ترکیباتی که در مهار یا کنترل این پروسه

نقش داشته باشند و از این طریق منجر به کاهش میزان آسیب کلیوی شوند انجام گیرد از جمله این ترکیبات ویتامین A می باشد (۱۱).

با توجه به اهمیت این موضوع و از آنجا که تحقیق زیادی در این زمینه در ایران انجام نشده است، بر آن شدیم تا در این مطالعه به بررسی اثر ویتامین A در کاهش آسیب کلیوی ناشی از پیلونفریت، براساس یافته‌های اسکن DMSA بپردازیم. باشد که این تحقیق راهنمای مطالعات بیشتری گردد.

# فصل دوم

بررسی متون و مروری بر مقالات

## بررسی متون

عفونت ادراری (UTI) در ۳ تا ۵ درصد دختران و ۱ درصد پسران ایجاد می‌شود. بعد از اولین نوبت UTI، ۶۰ تا ۸۰ درصد دختران در عرض ۱۸ ماه UTI مجدد را تجربه می‌کنند. شیوع عفونت ادراری متناسب با تغییرات سن متنوع است. به طوری که در سال اول زندگی نسبت ابتلا پسران به دختران ۲/۸ به ۵/۴ و بعد از آن این نسبت ۱ به ۱۰ است. عفونت ادراری اساساً به وسیله باکتری‌های روده‌ای ایجاد می‌شود. به طوری که E.coli در ۷۵ تا ۹۰ درصد عفونت‌های ادراری دختران شایع‌ترین جرم است و پس از آن کلبسیلا و پروتئوس عوامل شایع هستند. استافیلوکوک ساپروفیتیکوس، انتروکوک و عوامل ویرال به ویژه آدنوویروس‌ها نیز از سایر علل میکروبی عفونت ادراری محسوب می‌شوند.

عفونت ادراری یک ریسک فاکتور عمده و مهم نارسایی کلیه و حتی بیماری کلیه مرحله نهایی (ESRD) و نیز پرفشاری خون (HTN) است. تابلوی بالینی عفونت ادراری به یکی از سه شکل پیلونفریت، سیستیت و باکتریوری بدون علامت بروز می‌کند. پیلونفریت شامل درگیری قسمت‌های فوقانی دستگاه ادراری است و علائمش شامل درد شکم یا پهلوها، تب، ضعف و بی‌حالی، تهوع، استفراغ و گاهی اسهال می‌باشد. در نوزادان ممکن است با علائمی غیراختصاصی مثل خوب شیرنخوردن، بی‌قراری و از دست دادن وزن

خود را نشان دهد. پیلونفریت شایع‌ترین عفونت باکتریال شدید در شیرخواران زیریکسال است که با تب بدون علت مشخص مراجعه می‌کنند، می‌باشد.

سیستیت شامل درگیری مثانه می‌باشد و خود را با علائمی مثل دیزوری، فزکوئنسی، درد سوپراپوبیک، بی اختیاری و ادرار بدبو بروز می‌دهد. باکتریوری بدون علامت شامل شرایطی می‌باشد که کشت ادرار مثبت است ولی علائمی از عفونت ادراری مشاهده نمی‌شود و در دختران شایع می‌باشد. از نظر پاتوژن باکتری‌های فلور روده‌ای که در پیرینه کلونیزه شده‌اند از طریق پیشابراه به مثانه می‌رسند به ندرت عامل عفونت از طریق هماتوژن به کلیه‌ها می‌رسد که در اندوکاردیت و نیز در دوره نوزادی دیده می‌شود. ادرار عفونی شده پاسخ التهابی و ایمنی را بر می‌انگیزد و نتیجه نهایی آن می‌تواند آسیب کلیه‌ها و ایجاد اسکار باشد.

کودکان با هر سنی که مبتلا به عفونت ادراری تب‌دار شوند ممکن است پیلونفریت حاد و اسکار کلیوی متعاقب آن را داشته باشند. تنها گروهی از این کودکان که DMSA نرمال دارند، کمترین خطر اسکار کلیوی ناشی از پیلونفریت را دارا می‌باشند. ریسک فاکتورهای ابتلا به عفونت ادراری شامل جنسیت دختر/ پسران ختنه شده/ ریفلاکس وزیکویورتال/ سن آموزش توالت/ اختلالات ادرار کردن/ اوروپاتی انسدادی/ شستشوی پیرینه دختران از

عقب به جلو/ پوشیدن لباس زیر تنگ/ بیبوست/ اختلالات آناتومیک دستگاه ادراری و مثانه نوروزنیک می باشد. (۲)

اختلالات آناتومیکی، ریفلاکس وزیکوویورتال، عفونت های مکرر، تأخیر در درمان، درمان نامناسب، جنسیت مؤنث، عفونت با سوش های غیر معمول و سن پایین از ریسک فاکتورهای ایجاد اسکار کلیوی هستند (۳). برای تشخیص عفونت ادراری نیاز به تهیه کشت ادرار است. در نوزادان از کیسه های استریل ادرار و در کودکان بزرگ تر که آموزش توالیت دیده اند می توان از نمونه وسط ادرار استفاده کرد. وقتی که تأیید دقیق عفونت لازم است ممکن است اسپیراسیون سوپراپوبیک و یا کاتتریزاسیون اندیکاسیون یابد. اگر در کشت ادرار شمارش کولونی بیشتر از  $10^5$  از یک نوع پاتوژن باشد و یا این که بیشتر از  $10^4$  کلونی در یک کودک علامت دار باشد مثبت تلقی می شود. پیوری (وجود لکوسیت در ادرار) پیشنهادکننده عفونت است ولی بیشتر جنبه تاییدی دارد تا تشخیصی.

تست نیتريت و لکوسیت استراز مثبت، هماچوری میکروسکوپیکی و کست های WBC (گلبول سفید) از سایر مواردی است که ممکن است در ادرار کامل بیماران مبتلا به عفونت دیده شود. با این حال در حضور عفونت ادراری ممکن است آزمایش کامل ادرار طبیعی باشد. لکوسیتوز، نوتروفیلی و افزایش واکنش دهنده های فاز حاد مثل ESR و CRP نیز از موارد دیگری است که



ممکن است در عفونت دیده شود. افتراق عفونت upper از Lower براساس یافته‌های بالینی می‌تواند مشکل باشد. علائم و نشانه‌ها اغلب غیرقابل افتراق هستند از طرفی عوارض طولانی مدت درمانی برای عفونت پارانشیمال نسبت به عفونت Lower خیلی متفاوت است.

روش‌های تصویربرداری کلینه عامل کم‌کننده‌ای در افتراق این دو می‌باشد. در کودکان دارای علائم بالینی پیلونفریت انجام سونوگرافی کلیه‌ها برای رد هیدرونفروز و اختلالات ساختمانی ادراری توصیه می‌شود. همچنین وجود کلیه‌های بزرگ در سونوگرافی کلیه‌ها پیشنهاد کننده پیلونفریت است. سونوگرافی داپلر حساسیت نسبتاً بیشتری دارد اما در همه بیماران کاربردی نیست، همچنین سونوگرافی قادر نیست تمام موارد اسکارهای کلیوی را نشان دهد. VCUG نیز روش تصویربرداری دیگری است که اکثر بالینگران آن را برای تمام کودکان مبتلا به عفونت ادراری تبار توصیه می‌کنند.

VCUG همچنین برای دخترانی که در یک دوره ۶ ماهه ۲ تا ۳ بار و پسرانی که بیش از یک بار عفونت ادراری داشته‌اند توصیه می‌شود (۱۵). اندیکاسیون دیگر VCUG در مواردی است که سونوگرافی کلیه‌ها اختلالاتی از جمله هیدرونفروز، اختلاف سایز قابل توجه کلیه‌ها و افزایش ضخامت دیواره مثانه را نشان دهد. وقتی که تشخیص پیلونفریت مورد شک است اسکن DMSA کلیه‌ها روش بسیار مفیدی است. در گذشته روش استاندارد جهت کشف

پیلونفریت و اسکار کلیه IVP بود و اغلب داده‌های اپیدمیولوژیک در مورد انسیدانس پیلونفریت حاد و اسکار در نتیجه آن براساس این تکنیک استوار بوده است ولی مطالعات انجام شده از اواسط سال ۱۹۸۰ ارجحیت تصویربرداری رادیونوکلئید کورتکس قشر کلیه را در مقایسه با IVP و سونوگرافی جهت کشف پیلونفریت و اسکار نشان داد (۹).

سینتی گرافی قشر کلیه‌ها حداکثر ۲ برابر سونوگرافی و ۴ برابر IVP نقص‌ها را نشان می‌دهد و داپلر رنگی اگرچه حساسیت سونوگرافی را افزایش می‌دهد ولی همچنان از حساسیت کمتری نسبت به سینتی گرافی برخوردار است (۶).

سی‌تی‌اسکن نیز یک روش صحیح است ولی گران قیمت می‌باشد و خطر واکنش کنتراست و جذب دوز بالای اشعه وجود دارد. اسکن DMSA تصویری از کلیه را براساس جذب دیمرکاپتو سوکسینیک اسید عرضه می‌کند که جذب این ماده به فیلتراسیون گلومرولی، قدرت انتقال غشای توبول پروگزیمال و میزان جریان خون داخل کلیوی بستگی دارد. همچنین به وسیله اسکن DMSA می‌توان درصد عملکرد هر کلیه و نسبت به کل کار کلیه‌ها مشخص کرد (۵).

تقریباً در ۵۰ درصد کودکان مبتلا به UTI تبار اسکن DMSA درگیری پارانشیم کلیه را نشان می‌دهد. این میزان در کودکان با سابقه ریفلاکس

وزیکویپورتز آل درجه ۳، ۴ و ۵ و عفونت ادراری تب‌دار هم‌زمان به ۸۰ تا ۹۰ درصد می‌رسد (۷).

وقتی اسکن DMSA پیلونفریت حاد را نشان دهد حدود ۵۰ درصد کودکان در طی ۵ ماه آینده در همان محل دچار اسکار کلیوی می‌شوند و در صورتی که علی‌رغم وجود عفونت ادراری تب‌دار نرمال باشد، انتظار ایجاد اسکار کلیوی را نداریم. اسکن DMSA حساس‌ترین و صحیح‌ترین روش برای کشف اسکار کلیوی است (۱۴).

پیلونفریت ممکن است به شکل یک نقص منفرد که فقط یک پل از کلیه را درگیر کرده است و یا نقص‌های موضعی متعدد که یک یا هر دو کلیه را درگیر کرده است دیده شود. آنچه اغلب دیده می‌شود نقص موضعی قشر است که می‌تواند کوچک یا بزرگ، منفرد یا متعدد باشد یا به شکل باریک‌شدن کورتکس دیده شود. مکانیسم کاهش جذب DMSA در پیلونفریت، کاهش جریان خون و ایسکمی در ارتباط با پیلونفریت و احتمالاً مواد توکسیک ناشی از این ایسکمی می‌باشد (۱۰).

اندیکاسیون‌های سینتی گرافی در کودکان شامل هیدرونفروزیس، ریفلاکس نفروپاتی، پیوند کلیه، کلیه مولتی‌سیستیک و پلی‌سیستیک، تومورهای کلیه با پیلونفریت، کلیه نابجا، ترومبوز یا انفارکت عروق کلیه، نارسایی حاد کلیه، افزایش فشار عروقی کلیه و ترومای کلیه می‌باشد (۱).

## مروری بر مقالات

□ در مطالعه‌ای که توسط مویلو و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در ترکیه انجام شد، اثر ویتامین A بر نفروپاتی رت‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۴ گروه رت که تحت نفرکتومی ساب توتال قرار گرفته بودند (۶/۵ کلیه) به ۴ گروه شامل گروه ۱) بدون دریافت ویتامین A؛ گروه ۲) KIU ۶۰ ویتامین A؛ گروه ۳) KIU ۱۲۰ ویتامین A؛ گروه ۴) KIU ۸۰ ویتامین A تقسیم شدند. تمام این ۴ گروه با یک گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفتند. بعد از ۶ هفته از زمان نفرکتومی موش‌ها از نظر میزان Cr و ویتامین A و سطح بتاکاروتن بررسی شدند. همچنین تغییرات توبولو اینتراستیشیال و گلومرولار برحسب شدت درجه‌بندی شدند و تحت عنوان TIS، MGS و SGI نامگذاری شدند. نتایج بدست آمده نشان داد که میزان Cr در گروه‌های مورد مطالعه از گروه شاهد بیشتر بود. اما بین ۴ گروه مورد مطالعه تفاوت از نظر میزان Cr وجود نداشت. اگرچه که میزان آن با افزایش دوز ویتامین A افزایش یافته بود.

سطح ویتامین A به موازات افزایش دوز در گروه‌ها افزایش یافته بود ولی سطح بتاکاروتن فقط در گروه II که کمترین دوز ویتامین A دریافت کرده بود افزایش داشت. MGS و SGI در گروه مورد مطالعه به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود اما بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوتی وجود نداشت که استفاه از ویتامین A اثر قابل توجهی از نظر کلینیکی و پاتولوژیک بر