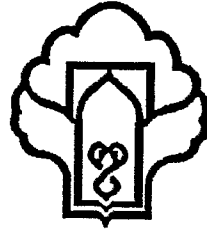


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۲۵۱۱



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای عمومی

موضوع

بررسی کسر دفعی کلسیم در شیرخواران دریافت‌کننده

دوزهای مختلف ویتامین D

استاد راهنما

دکتر احمد شجری

استاد مشاور

دکتر مهرداد شکیبا

مشاور آمار

دکتر حسین فلاح زاده

نگارش

مریم ذکی

۱۳۸۷ / ۳ / ۲۸

۹۶۸۶۶

سال تمصیلی: ۸۷-۱۳۸۶

من علمنی حرفاً فقد صیرنی عبداً

با تقدیر و سپاس فراوان از استاد بزرگوارم :

آقای دکتر احمد شجری که با راهنماییهای دلسوزانه‌شان

مرا در پایان‌بردن این رساله کمک شایان نمودند.

و با تقدیر و سپاس از اساتید بزرگوارم :

آقای دکتر مهرداد شکیبا و آقای دکتر حسین فلاح زاده

که با راهنماییهای ارزنده‌شان یاریگرم بودند.

و

آنهايي که به من آموختند.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

دردانه‌های هستی که وجودم برایشان همه رنج بوده و
وجودشان برایم همه مهر، مویشان سپیدی گرفت تا رویم
سپید بماند. آنانکه فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و
روشنی رویشان سرمایه‌های جاودانی زندگیم بوده و
هست. آنانکه راستی قامت در شکستگی قامتشان تجلی
یافت، در برابر وجود گرامیشان زانوی ادب بر زمین
می‌نهم و با دلی مملو از عشق و محبت بر دستانشان
بوسه می‌زنم.

«بلندای وجودشان همیشه استوار»

تقدیم به :

برادران و خواهرانم

ستارگان پرفروغ آسمان زندگیم، آنانکه تمام دلگرمیم به ادامه
راه به پشتوانه آنهاست. در تک‌تک لحظات زندگیم، حضورشان،

مهرشان و عشقشان یاریگرم بودند در پشت سر گذاشتن

مشکلات بیشمار زندگی

تقدیم به :

همسرم ، روشنایی تقدیرم

همراه و همسفر مهربانم که رنج این سالها را با شکیبایی به
دوش کشید و در همه حال یار و یاورم بود و مشوق دلسوزم .
« آفتاب مهرت همیشه فرزانه باد »

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	خلاصه
فصل اول - کلیات	
۴	ویتامین D
۵	هیپرویتامینوز D
۶	PTH
۶	کلسیم
۸	تنظیم کلسیم
۹	هیپرکلسیوری
۱۲	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۱۴	مروری بر مطالعات مشابه
۲۲	اهداف
۲۳	سؤالات و فرضیات
۲۳	تعریف واژه‌ها
فصل دوم - روش کار	
۲۵	نوع تحقیق
۲۵	جامعه مورد بررسی

صفحه

عنوان

۲۵	روش نمونه‌گیری و تعیین حجم نمونه
۲۶	روش جمع‌آوری داده‌ها
۲۶	روش تجزیه و تحلیل داده‌ها
۲۶	متغیرها
۲۶	روش اجرای پایان‌نامه بطور دقیق
۲۷	ملاحظات اخلاقی

فصل سوم - نتایج

۲۹	نتایج
۳۲	جداول

فصل چهارم - بحث

۳۶	بحث
۳۸	نتیجه‌گیری
۳۹	خلاصه انگلیسی
۴۰	رفرنس

خلاصه

هیپرکلسیوری یک یافته نسبتاً شایع در بچه‌ها و بالغین است که به عنوان یک علت بالقوه جهت ایجاد هماچوری بدون علت و یک سری علائم غیراختصاصی ادراری و غیرادراری می‌باشد. هیپرکلسیوری را به عنوان دفع کلسیم در ادرار بیش از 4 mg/kg/day و یا نسبت Ca/Cr راندوم ادراری > 0.2 تعریف می‌کنند در حالیکه مقادیر بیشتر از 0.15 شدیداً مشکوک است و پزشک باید ادرار ۲۴ ساعته را جمع‌آوری کند. البته این نسبت در سنین شیرخوارگی تا 0.8 هم ذکر شده است. که تفسیر این نسبت در نوزادان و شیرخواران زیر ۳ ماه باید با دقت انجام شود زیرا دفع کلیوی کلسیم بستگی به نوع شیر مصرفی هم دارد.

هدف از این مطالعه بررسی و مشخص نمودن وضعیت دفع کلسیم در ادرار با استفاده از نسبت کلسیم به کراتینین ادرار در ۹۰ شیرخوار سالم و ترم ۱۵ روزه بود که صرفاً شیرمادرخوار بودند و ارتباط آن را با دوز مصرفی مکمل ویتامین D مد نظر قرار دادیم.

نوع مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) می‌باشد که ادرار ۹۰ شیرخوار در سه‌ماهگی جهت تعیین نسبت کلسیم به کراتینین و ارتباط آن با نوع دوز مصرفی مکمل ویتامین D بررسی گردید و اطلاعاتی از قبیل نوع دوز مصرفی مکمل و علائمی که درحین مصرف مکمل ممکن بود در شیرخوار مشاهده شود مثل اسهال،

استفراغ، تهوع، هماچوری و مشکلات ادراری در پرسشنامه‌ای که از قبل تهیه شده بود وارد شد و سپس توسط برنامه SPSS آنالیز شد.

نتایجی که بدست آمد به شرح زیر بود: از تعداد ۹۰ شیرخوار ۷۶ نفر (۸۴/۴٪) نسبت $Ca/Cr < ۰/۸$ داشتند که قویاً هیپرکلسیوری را برای آنها مطرح می‌کرد. از این تعداد ۲۵ نفر (۸۳/۳٪) از گروه اول بودند که دوز ۲۰۰ واحد روزانه استفاده می‌کردند. ۲۳ نفر (۷۶/۷٪) از گروه دوم بودند که دوز مکمل ۴۰۰ واحد روزانه استفاده می‌کردند و ۲۸ نفر (۹۳/۳٪) از گروه سوم بودند که دوز مکمل ۵۰۰۰۰ واحد متناوب هردوماه یکبار استفاده می‌کردند (در ۱۵ روزگی و ۲ ماهگی).

در مورد علائم در طول مدت مصرف دوز مکمل هیچ گزارش مثبتی ذکر نشد که احتمالاً به علت کم‌توجهی مادران، علائم ذکر نشده است.

باتوجه به این مطالعه می‌توان ذکر کرد که هیپرکلسیوری یک یافته شایع در بچه‌های منطقه ما می‌باشد و باتوجه به آفتاب منطقه و نوع تغذیه مادران دوز مصرفی مکمل برای اطفال این منطقه باید در حد کمتری نسبت به آنچه که معمول است در نظر گرفته شود.

فصل اول :

کلیات

ویتامین D

ویتامین D از ترکیبات محلول در چربی است که نقش مهمی در متابولیسم کلسیم و فسفر داشته و دو نوع از آن اهمیت عملی دارند. ویتامین D₂ یا کلسیفرول که از آرگسترول بوجود می‌آید و در روغن کبد ماهی وجود دارد. ویتامین D₃ که به صورت صنعتی نیز ساخته می‌شود و به طور طبیعی در پوست انسان به صورت پیش‌ویتامین ۷-دهیدروکلسترول وجود دارد، تحت تأثیر اشعه ماوراء بنفش به کله کلسیفرول تبدیل شده به کبد منتقل می‌شود. در کبد ابتدا تبدیل به ۲۵-دهیدروکسی کله کلسیفرول می‌شود و سپس در کلیه تحت تأثیر آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز تبدیل به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی کله کلسیفرول می‌شود. آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز توسط پاراتورمون فعال می‌شود. پاراتورمون در پاسخ به کاهش کلسیم یونیزه پلازما توسط غدد پاراتیروئید ساخته می‌شود. عملکرد 1,25(OH)₂D₃ در اپی‌تلیوم روده منجر به افزایش جذب کلسیم و فسفر و در کلیه منجر به کاهش ترشح کلسیم در ادرار می‌شود. این ماده اثر مستقیمی در بازجذب کلسیم و فسفر از استخوان دارد. رژیم معمولی شیرخوار فقط مقادیر کمی ویتامین D دارد.^(۱)

مقدار ویتامین D مورد نیاز در مراحل اولیه نوزادی تقریباً ۱۰ µg است که ۱ µg معادل ۴۰ Iu می‌باشد. مکمل ویتامین D برای شیرخواران سفیدپوستی که شیرمادر مصرف می‌کنند در طول چند ماه اولیه لازم نیست. اما برای شیرخواران سیاهپوست

و آنانی که به میزان کافی در معرض آفتاب نیستند لازم است در بعضی شرایط خاص مثل استئاتوره، مصرف داروهای ضدتشنج مثل فنی توئین، فنوباریتال و گلکوکورتیکوئیدها نیاز به ویتامین D افزایش پیدا می‌کند.^(۲) تظاهر مهم کمبود ویتامین D در اطفال ریکتز یا استئومالاسی می‌باشد و برای جلوگیری از ریکتز باید از نور آفتاب و یا تجویز خوراکی ویتامین D استفاده کرد. کودکان شیرمادرخوار یا شیرخشک‌خوار که مادرانشان به میزان کافی در معرض آفتاب قرار می‌گیرند به میزان کافی ویتامین D دریافت می‌کنند. کودکان شیرمادرخوار که مادرانشان در معرض آفتاب نیستند به خصوص آنهایی که پوست تیره دارند و آنهایی که در طول زمستان متولد می‌شوند باید مکمل ویتامین D به میزان ۴۰۰ IU روزانه دریافت کنند. (۲۱)

هیپرویتامینوز D

مقادیر زیاد ویتامین D منجر به علائم و نشانه‌هایی می‌شود. علائمی که بعد از ۱-۳ ماه مشاهده می‌شود که شامل هیپوتونی، بی‌اشتهایی، تحریک‌پذیری، یبوست، پلی‌دیپسی، پلی‌اورمی و رنگ‌پریدگی است. هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری قابل توجه است. تنگی دریچه آئورت، تهوع، هیپرتانسیون و رتینوپاتی و پروتئینوری رخ می‌دهد. در صورت ادامه افزایش دریافت ویتامین D آسیب به کلیه و کلسیفیکاسیون متاستاتیک رخ می‌دهد. درمان شامل قطع دریافت ویتامین D و

کاهش دریافت کلسیم است. در موارد شدید هیدروکسید آلومینیوم خوراکی استفاده می‌شود. (۱)

PTH

PTH یک زنجیره ۸۴ اسید آمینه‌ای است که توسط غدد پاراتیروئید ساخته می‌شود و عملکرد اصلی آن تنظیم سطح کلسیم پلاسما می‌باشد. زمانی که کلسیم پلاسما کاهش پیدا می‌کند ترشح PTH افزایش پیدا می‌کند. PTH با تحریک ۱- α هیدروکسیلاز تشکیل فرم فعال ویتامین D را تسهیل می‌کند. ویتامین D فعال در شرایط هیپوکلسمی باعث فعالسازی انتقال فعال کلسیم از روده‌ها می‌شود. ویتامین D باعث جذب فسفر از روده می‌شود. PTH حرکت کلسیم از استخوان را تحریک می‌کند. این اثر نیز نیاز به ویتامین D_3 دارد. PTH همچنین با اثر بر کلیه باعث بازجذب کلسیم و دفع فسفر می‌شود. PTH تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کند. (۲)

کلسیم (Ca)

۹۹٪ کلسیم بدن در استخوانها قرار دارد، که اکثراً به صورت هیدروکسی آپاتیت است. توده استخوانی سریعتر از وزن بدن در طول رشد افزایش پیدا می‌کند. در نوزادان به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۴۰۰ mg کلسیم وجود دارد. در بالغین این میزان ۹۵۰ mg/Kg (mg/Kg) است. Ca عملکردهای مختلفی دارد. شامل انعقاد، انقباض عضلانی، انتقال عصبی عضلانی و غیره. کلسیم به منظور رشد

استخوانی و همچنین عملکردهای پیچیده‌ای که دارد باید به دقت تنظیم شود. سطح نرمال کلسیم پلاسما 10 mg/dl است. کلسیم در پلاسما به سه صورت باند شده به پروتئین‌ها (40%) که 90% آن به آلبومین باند شده است و 12% به صورت کمپلکس و در ترکیب با آنیونهای مثل فسفات، سترات و بی‌کربنات است و 48% آن به صورت یونیزه است. به طور معمول کلسیم توتال بدن اندازه‌گیری می‌شود و میزان نرمال آن 10 mg/dl است، اما این فرم یونیزه کلسیم است که از نظر فیزیولوژیک فعال است. هر 1 gr/dl آلبومین به 0.8 mg/dl کلسیم باند می‌شود. پس کاهش آلبومین در شرایطی مثل سندرم نفروتیک و سیروز به میزان 1 gr/dl کلسیم توتال را به میزان 0.8 mg/dl کاهش می‌دهد اتصال کلسیم به آلبومین وابسته PH نیز می‌باشد. آکالوز باعث افزایش اتصال کلسیم به آلبومین و کاهش کلسیم یونیزه و اسیدوز باعث حالت برعکس می‌شود. در این حالات ممکن است بیمار علامتدار شود. غلظت کلسیم توتال در سرم یک ریتم شبانه‌روزی دارد. حداقل ($1-3 \text{ AM}$) و پیک یا حداکثر آن ($12-1 \text{ PM}$) می‌باشد. ^(۱) Ca در آزمایشگاه ایالات متحده بیشتر با واحد mg/dl اندازه‌گیری می‌شود. مقادیر نرمال آن $9-10 \text{ mg/dl}$ می‌باشد. در بچه‌ها میزان کلسیم سرم بیشتر است و بتدریج با افزایش سن این میزان به بالغین نزدیکتر می‌شود. ^(۳)

تنظیم کلسیم

هموستاز کلسیم توسط عمل متقابل بین سه سیستم ارگان عمده حفظ می‌شود. استخوان، روده و کلیه در بالغین سالم جذب روده‌ای کلسیم تقریباً ۲۵-۲۰٪ مصرف روزانه است. در شیرخواران این میزان ۴۵-۴۰٪ و در LBW ۸۰٪ می‌باشد که به منظور برآورده کردن نیازها برای رشد سریع سیستم اسکلتی است. این کسر جذبی ویتامین D در هنگام بلوغ حاملگی و تجویز ویتامین D افزایش می‌یابد. کلسیم اساساً در دئودنوم، پروگزیمال ژژنوم توسط یک مکانیسم انتقال فعال که نیازمند تحریک توسط ویتامین D₃ است، جذب می‌شود.^(۳)

حدود ۴۰٪ کلسیم پلاسما به آلبومین باند است و ۶۰٪ آن قابل فیلتر شدن از گلومرولها است. ۹۹٪ کلسیم فیلتره شده مجدداً بازجذب می‌شود (تقریباً ۸ گرم در روز). افزایش فیلترشدن کلسیم مثلاً در طی تزریق کلسیم منجر به افزایش دفع و افزایش بازجذب کلیوی کلسیم می‌شود، یک میزان بازجذب توبولار ماکزیمم برای کلسیم در محدوده فیزیولوژیک نرمال وجود ندارد. ۷۰-۶۰٪ کلسیم فیلترشده در توبول پیچیده پروگزیمال، ۲۰٪ در قوس بالارونده ضخیم هنله، ۵٪ در توبول دیستال و کمتر از ۵٪ در مجاری جمع‌کننده بازجذب می‌شود. بنابراین ۱-۳٪ از کلسیم فیلترشده در ادرار دفع می‌شود. در واقع کنترل هموستاتیک بازجذب کلسیم در نفرون دیستال رخ می‌دهد. در توبول پروگزیمال و قوس هنله، بازجذب کلسیم به موازات سدیم است. دادن مایع انفوزیون نرمال سالین باعث کاهش

بازجذب سدیم شده که به طور مؤثر افزایش دفع کلسیم از طریق کلیه را در پی دارد. مهار بازجذب سدیم در لوپ هنله (مثل دادن فورزماید) باعث افزایش ترشح کلسیم می‌شود.^(۱)

PTH تنظیم کننده اصلی دفع کلیوی کلسیم است. محل اثر PTH بازوی صعودی قوس هنله و نفرون دیستال است. ویتامین D هم بازجذب Ca از نفرون دیستال را تحریک می‌کند. همچنین هورمون رشد، اسیدوز متابولیک، هورمون تیروئید و گلوکاگون، دیورتیک اسموتیک، افزایش حجم، گرسنگی طولانی مدت دفع کلیوی کلسیم را نیز افزایش می‌دهد. PTH دفع ادراری فسفات را افزایش می‌دهد که توجه کننده هایپوفسفاتی در هیپرکلسمی در موارد هیپرپاراتیروئیدیسم است. PTH دفع ادراری بی‌کربنات را افزایش می‌دهد. PTH باعث تحریک تولید ویتامین D فعال می‌شود که این ماده با اثر فیدبک منفی غده پاراتیروئید را سرکوب می‌کند و منجر به کاهش PTH می‌شود.^(۲)

هیپرکلسیوری

به دفع کلسیم در ادرار بیش از 4 mg/Kg/day هیپرکلسیوری اطلاق می‌شود در مواردی که جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته مقدور نباشد اندازه‌گیری نسبت Ca/Cr راندام ادراری مفید می‌باشد. $\text{Ca}/\text{Cr} < 0.2$ مطرح کننده هایپرکلسیوری است در حالیکه مقادیر بیش از 0.15 شدیداً مشکوک است و پزشک باید ادرار ۲۴ ساعته را

جمع‌آوری کند. البته این نسبت در سنین شیرخوارگی تا ۰/۸ هم ذکر شده است. تغییر این نسبت در نوزادان و شیرخواران زیر ۳ ماه باید با دقت انجام شود، زیرا دفع کلیوی کلسیم بستگی به نوع شیرمصرفی دارد.^(۱)

به طور کلی تعیین استاندارد دفع ادراری کلسیم در کودکان سالم مشکل است. زیرا گوناگونی قابل توجهی بین ملیتهای مختلف و دهه‌های عمر در نتیجه انواع رژیم غذایی و عادات تجویز ویتامین D وجود دارد. از طرفی تغییرات روزانه قابل توجهی در دفع ادراری کلسیم وجود دارد ولی نسبت $\text{Ca/Cr} < 0.2 \text{ mg/mg}$ در نمونه دوم ادرار صبحگاهی قویاً مطرح‌کننده هیپرکلسیوری است. دفع ادراری کلسیم در سندرم‌های هیپرکلسمیک افزایش پیدا می‌کند.^(۴۳)

در کتاب Avner هیپرکلسیوری به دو دسته همراه هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری نرموکلسمیک تقسیم‌بندی شده است.

هیپرکلسیوری هیپرکلسمیک شامل:

- ۱- هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه ۲- هیپرکلسمی سندرمیک شامل سندرم ویلیامز و
- هیپرکلسمی شیرخواری ایدیوپاتیک ۳- هیپرکلسمی همراه بدخیمی ۴- اختلالات
- متفرقه شامل نکروز چربی زیرجلدی، بیماری گرانولوماتوز، شکستگی اندامها،
- درمان با ویتامین D.

هیپرکلسیوری نرموکلسمیک

- ۱- هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک ۲- درمان با لازیکس ۳- درمان با کورتون ۴-
- سارکوئیدوز ۵- بی تحرکی ۶- هیپرکلسیوری ارثی همراه با ریکتز هیپوفسفاتمیک
- ۷- سندرم بارتر ۸- سندرم Seyberth ۹- تزریق پروستاگلاندین E ۱۰- مراحل
- اولیه مسمومیت با ویتامین D ۱۱- شکستگی اندامها ۱۲- تیروتوکسیکوز ۱۳-
- ۱۴ Distal RTA- بیماری ویلسون ۱۵- سندرم Manz.

هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک یک اختلال اتوزومال غالب است که ممکن است با
 هماچوری آشکار راجعه، هماچوری پایدار میکروسکوپی، سوزش ادرار، درد
 شکم در غیاب سنگ کلیه و UTI خود را نشان دهد.^(۵۶) این سندرم شامل دو نوع
 است: ۱- نوع جذبی که جذب کلسیم از روده زیاد شده است ۲- نوع نرمال که
 بازجذب کلیوی کلسیم کاهش پیدا کرده است. تفکیک این دو نوع مهم است.
 زیرا درمان نوع اول محدودیت کلسیم و نوع دوم درمان با تیازید است.^(۳)

بیان مسئله و اهمیت موضوع

برخلاف سالیان دور که طب قدیم برپایه علوم بالینی و رنگ رخساره و گاهی تندی و کندی نبض استوار بود و بیماران را براساس امزجه اربعه یعنی خون، بلغم و سودا و صفرا طبقه‌بندی می‌کردند و برخی را از خوردن گرمیجات و سردیجات برحذر می‌داشتند، طب امروز ضمن توجه کامل به اهمیت یافته‌های بالینی و معاینات دقیق فیزیکی برای تشخیص دقیق بیماریها که طیف گسترده‌ای پیدا کرده‌اند تا حدود زیادی متکی به آزمایشگاه می‌باشد و جهت بعضی علایم غیراختصاصی که ممکن است چندبیماری را مطرح نماید ممکن است یک تست آزمایشگاهی بتواند یک بیماری مشخص را جدا نماید.

هیپرکلسیوری یک یافته نسبتاً شایع در بین اطفال و بالغین می‌باشد و مهمترین عامل زمینه ساز ایجاد سنگ کلیوی می‌باشد و عامل بسیاری از علائم غیراختصاصی ادراری و غیرادراری در کودکان می‌باشد. برخی از این علائم مانند ایجاد هماچوری بدون هیچگونه اختلال آناتومیکی یا حتی وجود سنگ ادراری جهت والدین بسیار ناراحت‌کننده می‌باشد و باینکه ۵-۲٪ کودکان با هیپرکلسیوری دچار سنگ کلیه می‌شوند یا دارند و همچنین علایمی مانند تکرر ادراری و سوزش ادراری که ممکن است پزشک را به گمراهی بکشاند و از همه مهمتر ایجاد اختلال رشد در کودک مسئله بسیار قابل توجهی جهت والدین و متخصصین اطفال