

Predictive factors of breakthrough infection in patients with vesicoureteral reflux under antibiotic prophylaxis

Sayedzadeh A S¹, Bakhtiari M^{1*}, Soleimani A²

1- Department of Pediatrics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2- Department of Statistics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 26 Apr 2014, Accepted: 10 Sep 2014

Abstract

Background: Vesicoureteral Reflux (VUR) is the most common urologic anomaly in children. In spite of prescribing prophylactic antibiotics in children with VUR, in some cases breakthrough infection (BTI) occurs while receiving prophylactic antibiotics which may cause pyelonephritis that can ultimately lead in renal scarring.

Materials and Methods: In this descriptive-analytic study, 288 children with primary vesicoureteral reflux under Cotrimoxazole(2mg/kg) treatment have been under supervision for duration of at least one year.

Based on the collected data, predictive effect of some factors like gender, mean age of VUR diagnosis, VUR grade, unilateral versus bilateral and presence of abnormal renal scar on the breakthrough infection under prophylactic treatment, were examined.

Results: Breakthrough infection while receiving prophylactic antibiotics was observed among 111(%38.54) patients consisting of 88 girls (%79.28) and 23 boys (%20.72). The moderate to high VUR grades (grade III-V), presence of renal scar and female gender were found to be the important risk factors for BTI. However, no statistically significant relationship between mean age of VUR diagnosis and unilateral versus bilateral VUR with BTI was found.

Conclusion: Results of the current study will help improving parents and physicians' awareness of the risk factors associated with BTI which may potentially lead to renal damage.

Keywords: Breakthrough Infection under Prophylactic treatment, Prophylactic Antibiotic, Renal Scar, Vesicoureteral Reflux

*Corresponding Author:

Address: Department of Pediatrics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Email: bakhtiarimehrdad@yahoo.com

عوامل پیشگویی کننده بر عفونت ادراری در بیماران مبتلا به بازگشت ادرار از مثانه به حالت تحت پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی

سید ابوالحسن سیدزاده^۱، مهرداد بختیاری^{۲*}، اکرم سلیمانی^۳

۱- دانشیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- دستیار تخصصی کودکان و نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- کارشناس ارشد آمار، گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۶ تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: بازگشت ادرار از مثانه به حالب، شایع‌ترین نقص دستگاه ادراری در کودکان است. علی‌رغم تجویز آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی در کودکان مبتلا به ریفلاکس ادراری، در برخی موارد عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی (BTI) اتفاق می‌افتد که می‌تواند منجر به پیلونفریت و ایجاد اسکار کلیوی متعاقب آن گردد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۲۸۸ کودک مبتلا به ریفلاکس اولیه مثانه به حالب که با کوتریموکسازول تحت درمان پروفیلاکسی بودند، به مدت حداقل یک سال تحت نظر گرفته شدند. بر اساس اطلاعات جمع‌آوری شده، اثر پیش‌بینی کننده برخی عوامل مانند جنسیت، میانگین سن تشخیص ریفلاکس، درجه ریفلاکس، یک طرفه یا دوطرفه بودن ریفلاکس و وجود اسکار کلیه بر وقوع عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی در ۱۱۱ نفر (۳۸/۵ درصد) از بیماران اتفاق افتاد که ۸۸ نفر آنها دختر (۷۹/۲۸ درصد) و ۲۳ نفر پسر (۲۰/۷۲ درصد) بودند. درجات متوسط و شدید ریفلاکس مثانه به حالب (درجه ۳ تا ۵)، وجود اسکار کلیوی و جنس مونث عوامل خطر مهم در بروز عفونت‌های ادراری بودند. هرچند ارتباط آماری معنی‌داری بین میانگین سن تشخیص ریفلاکس ادراری و یک طرفه یا دوطرفه بودن ریفلاکس با بروز عفونت‌های ادراری دیده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه به بالا بردن آگاهی پزشکان و والدین درمورد عوامل مساعد کننده بروز عفونت‌های ادراری، که به طور بالقوه می‌تواند منجر به آسیب کلیوی گردد، کمک خواهد نمود.

واژگان کلیدی: عفونت ادراری تحت پروفیلاکسی، پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی، اسکار کلیوی، ریفلاکس مثانه به حالب

*نویسنده مسئول: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا(ع)، گروه اطفال

Email: bakhtiarimehrdad@yahoo.com

مقدمه

بازگشت ادرار از مثانه به داخل حالب و سیستم ادراری فوقانی (ریفلاکس ادرار یا Vesicoureteral Reflux- VUR)، به معنی جریان معکوس ادرار از مثانه به سمت حالب و کلیه می‌باشد (۱). شدت ریفلاکس براساس دسته‌بندی بین‌المللی مطالعات ریفلاکس، از درجه ۱ تا ۵ تقسیم شده و بر اساس تظاهر آن در سیستمیورتروگرام حین ادرار کردن (Voiding Cystourethrogram- VCUG)، دسته‌بندی می‌شود. شدت ریفلاکس یک نشانه غیرمستقیم از درجه اختلال در محل اتصال حالب به مثانه می‌باشد و هرچه درجه ریفلاکس بالاتر باشد احتمال رخ دادن آسیب کلیوی هم بالاتر می‌رود (۲). با توجه به این که اکثر عفونت‌های ادراری، ناشی از آلودگی عفونی با مکانیسم صعودی هستند، ریفلاکس ادراری از طریق تسهیل عبور باکتری از مثانه به مجاری ادراری فوقانی، کلیه را به عفونت (پیلونفریت)، مستعد می‌کند (۳).

عفونت دستگاه ادراری شایع‌ترین عفونت مهم و پرخطر دوران کودکی است و در ۳-۱ درصد دختران و ۱ درصد پسران رخ می‌دهد (که تقریباً نزدیک ۲ درصد پسران و ۸ درصد دختران را تا سن ۷ سالگی درگیر می‌کند) (۴، ۵). عفونت دستگاه ادراری به معنی وجود باکتری در ادرار است که با کشت ادرار مثبت، به میزان حداقل 5×10^4 کلونی در میلی‌لیتر (cfu/ml) از یک گونه باکتری جمع‌آوری شده به روش کاتتریزاسیون یا سوندگذاری و حداقل 10^5 cfu/ml در نمونه وسط ادرار یا وجود هرگونه باکتری در نمونه ادراری به روش سوپراپوییک، تایید می‌شود (۶-۹).

واکنش التهابی ایجاد شده از طریق عفونت کلیوی می‌تواند منجر به آسیب کلیه و اسکاردار شدن آن شود، که آسیب کلیوی مرتبط با ریفلاکس یا ریفلاکس نفروپاتی نامیده می‌شود (۳). افزایش فشارخون و نارسایی کلیه، اصلی‌ترین پیامدهای آسیب مزمن کلیوی به دنبال ابتلا به پیلونفریت می‌باشند که در صورت ایجاد می‌بایستی به صورت مناسب درمان شوند (۱۰).

هدف عمده از درمان عفونت‌های دستگاه ادراری، بهبود پیلونفریت یا سیستیت حاد و به منظور جلوگیری از عفونت‌های راجعه دستگاه ادراری و ایجاد اسکار کلیوی است. عفونت‌های حاد دستگاه ادراری به طور معمول با آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی درمان می‌شوند (۱۳-۱۱). گایدلاین بین‌المللی اورولوژی برای کودکان با ریفلاکس ادراری، به عنوان درمان اولیه، آنتی‌بیوتیک تراپی مداوم و در موارد ریفلاکس مقاوم، اندیکاسیون‌های ویژه جراحی را به عنوان اقدام اول پیشنهاد کرده است (۲). براساس یک سری از مطالعات بالینی بر روی کارآمدی درمان آنتی‌بیوتیکی پروفیلاکسی برای اکثر کودکان با ریفلاکس، استفاده از درمان روزانه پروفیلاکسی توصیه شده است. داروهایی که به طور شایع جهت همین منظور استفاده می‌شوند شامل کوتریموکسازول، تری‌متوپریم یا نیتروفورانتوین هستند که به صورت تک‌دوز روزانه، با دوز معادل ۳۰-۲۵ درصد دوز درمانی جهت عفونت حاد، مورد استفاده قرار می‌گیرند. این درمان پروفیلاکسی تا زمانی که بهبودی خودبه‌خودی رخ دهد یا خطر ریفلاکس برای بیمار کم باشد، ادامه می‌یابد (۱۷-۱۴). در کودکان با ریفلاکس که فقط تحت نظر گرفته می‌شوند در صورت بروز عفونت ادراری تب‌دار، درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی توصیه شده است (۱۷). علی‌رغم درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به ریفلاکس ادراری، با وجود مصرف مرتب دارو توسط بیمار، گاهی عفونت‌های ادراری رخ می‌دهد که می‌تواند منجر به آسیب پارانشیم کلیه گردد.

عفونت دستگاه ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی (Breakthrough infection- BTI)، شامل بیماری‌هایی است که علی‌رغم دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، با تب یا سایر علائم عفونت ادراری مراجعه می‌نمایند و نتایج کشت ادرار مثبت (تشکیل بیشتر از 10^5 واحد کلونی در هر میلی‌لیتر از نمونه وسط ادرار 10^5 ml/cfu یا وجود هر باکتری در نمونه سوپراپوییک)، و وجود پیوری در آنالیز ادرار آنها ($WBC > 5$ hpf)، اثبات می‌گردد (۱۸).

جهت کاهش ابتلاء این کودکان به این بیماری انجام گردد. لذا با توجه به این رویکرد، مطالعه حاضر با هدف تعیین برخی عوامل مرتبط با عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، در کودکان بیمار با علائم عفونت ادراری مراجعه کننده به بخش نفرولوژی بیمارستان امام‌رضا(ع) کرمانشاه که مبتلا به بازگشت ادرار از مثانه به حالب بودند، انجام گرفت.

مواد و روش ها

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی، ۲۸۸ کودک بیمار با علائم عفونت ادراری مراجعه کننده به بخش نفرولوژی بیمارستان امام‌رضا(ع) کرمانشاه، که براساس VCUG اولیه مبتلا به ریفلاکس مثانه به حالب بودند، به مدت حداقل یک سال، تحت پی گیری قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل VUR ثانویه (VUR متعاقب مثانه نوروژنیک یا انسدادهای آناتومیک مثل دریچه مجرای خلفی که در آنها ریفلاکس با فشار بالای سیستم ادراری همراه است) بود، که در طول مطالعه در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد و به این ترتیب هیچ کدام از بیماران تحت پی گیری از مطالعه خارج نشدند. محدوده سنی تشخیص VUR در بیماران مراجعه کننده، ۲ تا ۷۲ ماه بود که همه آنها تحت درمان آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی با کوتریموکسازول ۲ میلی گرم بر کیلوگرم، بر اساس تری‌متوپریم، قرار گرفتند. بیماران ابتدا هر ماه تا ۳ ماه، سپس هر ۲ ماه یک بار با انجام آزمایش کشت ادرار و آنالیز ادراری مراجعه می کردند. به والدین آموزش داده شد که در صورت بروز هرگونه علائم مشکوک عفونت ادراری به خصوص تب، با انجام آزمایش ادرار به پزشک مراجعه نمایند. عفونت دستگاه ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی شامل بیمارانی می شود که علی‌رغم دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، با تب یا سایر علائم عفونت ادراری مراجعه می نمایند و نتایج کشت ادرار مثبت (تشکیل بیشتر از 10^5 واحد کلونی در هر میلی لیتر از نمونه وسط ادرار یا وجود هر باکتری در نمونه سوپرپوویک)، و وجود پیوری در آنالیز ادرار آنها، اثبات می گردد(۱۸). در موارد

با توجه به اهمیت BTI در بروز اسکار کلیوی و عوارض ناشی از آن، مطالعات زیادی جهت پیش گیری از آن صورت گرفته است. هیداس و همکاران در مطالعه‌ای گذشته نگر ۲۵۲ بیمار مبتلا به ریفلاکس اولیه مثانه به حالب که تحت پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی مستمر قرار داشتند را مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از این مطالعه، در مورد عوامل پیشگویی کننده بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی در بیماران مبتلا به ریفلاکس اولیه مثانه به حالب، به این صورت بود که: ریفلاکس درجه ۴ و ۵ که تظاهر اولیه آن با عفونت ادراری باشد و هم چنین جنس مونث، مهم ترین ریسک فاکتورهای بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، می باشند(۱۹).

مینگین و همکاران در مطالعه‌ای گذشته نگر به تعیین ۱۲۰ کودک با علائم عفونت ادراری و هیدرونفروزیس قبل از تولد که ریفلاکس ادراری در آنها یافت شده بود پرداختند و نتیجه گرفتند که درجه بالای ریفلاکس ادراری در کنار اسکن دی‌مرکاپتوسو کسینیک اسید غیرطبیعی کلیه، خطر بروز عفونت ادراری و شکست درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی را افزایش می دهد(۲۰).

جان و همکاران با بررسی ۹۰ کودک با میانگین سنی ۱۵ ماه و مبتلا به بازگشت ادرار از مثانه به حالب به این نتیجه رسیدند که کودکان دارای اسکار کلیوی، نه تنها بهبودی خودبه خودی در ریفلاکس ادراری نداشتند، بلکه خطر بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی نیز در آنها افزایش می یابد(۲۱).

پیش گیری و درمان به موقع عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، جهت جلوگیری از آسیب پارانشیمال حائز اهمیت است. بنابراین با توجه به اهمیت پیش گیری و تشخیص به موقع و شروع هر چه سریع تر درمان عفونت ادراری در جلوگیری از آسیب های کلیوی، و استفاده درست و به موقع از روش های مناسب تشخیصی و درمانی، لازم است عوامل مخاطره آمیز و مساعدکننده عفونت های ادراری در کودکان مبتلا به بازگشت ادرار از مثانه به حالب شناسایی و اقدامات لازم در

حداکثر خطای مورد پذیرش، با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد، معادل ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری ($p < 0/05$) در نظر گرفته شد. جامعه مورد مطالعه شامل کودکان بیماری بود که با علائم عفونت ادراری به بخش نفرولوژی بیمارستان امام رضا مراجعه کرده و بر اساس VCUG اولیه، مبتلا به ریفلاکس مثانه به حالب (VUR) بودند. روش نمونه‌گیری به روش در دسترس (آسان) بوده و حداقل میزان حجم نمونه، با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد و دقت ۶ درصد و نسبت افراد با عفونت ادراری برابر ۰/۴۸، از فرمول حجم، تعداد ۲۶۶ نفر محاسبه گردید. ولی با توجه به در دسترس بودن نمونه‌های بیشتر، جهت افزایش دقت، تعداد ۲۸۸ نفر مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها

از مجموع ۲۸۸ بیمار تحت پی‌گیری، ۱۱۱ بیمار (۳۸/۵ درصد)، دچار عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی شدند که ۲۳ نفر آنها مذکر (۲۹/۱ درصد) و ۸۸ نفر آنها مونث (۴۲/۱ درصد) بودند. در بررسی ارتباط اسکار کلیوی با بروز عفونت ادراری تحت پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی، بر مبنای نتایج اسکن DMSA اولیه، بیماران به دو گروه ۱ (بیماران دارای اسکار کلیوی) شامل ۱۱۷ نفر (۴۰/۶ درصد) و گروه ۲ (بیماران فاقد اسکار کلیوی) شامل ۱۷۱ نفر (۵۹/۴ درصد)، تقسیم‌بندی شدند و ارتباط آماری معنی‌داری بین اسکار کلیوی و بروز BTI، مشاهده گردید ($p = 0/028$). این نتایج در جدول ۱ نشان داده شده‌اند.

بروز عفونت ادراری علی‌رغم درمان پروفیلاکسی، آنتی‌بیوتیک به نوع دیگری که شامل نیتروفورانتوئین، نالیدیکسیک اسید یا سفیکسیم بود، تغییر یافت. در صورت شرح حال قطع داروی پروفیلاکسی، موارد عفونت به عنوان BTI محسوب نگردید. از کلیه بیماران در شروع پروتکل درمانی، اسکن دی‌مرکاپتوسوکسینیک اسید (Dimercaptosuccinic Acid- DMSA) و سونوگرافی کلیه به عمل آمد.

اطلاعات در مطالعه حاضر از طریق چک لیست اطلاعاتی جمع‌آوری گردید. در چک لیست مربوطه نام و نام خانوادگی، شماره پرونده، جنسیت، سن تشخیص ریفلاکس ادراری بر اساس ماه، شدت ریفلاکس (درجه ۱ تا ۵)، یک طرفه یا دوطرفه بودن ریفلاکس، اسکار کلیوی در زمان تشخیص ریفلاکس و تعداد دفعات ابتلا به عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی ثبت گردید. تمام بیماران تحت مراقبت‌های درمانی، پروفیلاکسی و آزمون‌های مداخله‌ای استاندارد قرار گرفتند.

متغیرهای این مطالعه شامل جنس، میانگین سن تشخیص ریفلاکس، درجه ریفلاکس، یک طرفه یا دوطرفه بودن ریفلاکس و وجود اسکار کلیه بر مبنای اسکن دی‌مرکاپتوسوکسینیک اسید بودند که ارتباط آنها با بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها پس از جمع‌آوری، با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۹، آنالیز شدند. برای تحلیل داده‌های کمی از آزمون تی و برای تحلیل داده‌های کیفی از آزمون‌های کای اسکووار و تست دقیق فیشر استفاده شد.

جدول ۱. بررسی ارتباط اسکار کلیوی با بروز عفونت ادراری حین پروفیلاکسی (BTI)

موارد مورد بررسی	گروه ۱ (اسکار کلیوی دارد) تعداد (درصد)	گروه ۲ (اسکار کلیوی ندارد) تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)
تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) شده‌اند	۵۴ (۴۶/۲)	۵۷ (۳۳/۳)	۱۱۱ (۳۸/۵)
تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) نشده‌اند	۶۳ (۵۲/۸)	۱۱۴ (۶۶/۷)	۱۷۷ (۶۱/۵)
مجموع	۱۱۷ (۱۰۰/۰)	۱۷۱ (۱۰۰/۰)	۲۸۸ (۱۰۰/۰)
			۰/۰۲۸

p

دو دسته تقسیم شدند: گروه ۱ (ریفلاکس درجه ۱ و ۲) و گروه ۲ (ریفلاکس درجه ۳ تا ۵)، که نتایج حاصل از این بررسی نشان دهنده ارتباط آماری معنی‌دار بین شدت ریفلاکس با بروز BTI در بیماران مبتلا به VUR اولیه بود ($p=0/031$). نتایج در جدول ۲ نشان داده شده‌اند.

از مجموع ۲۸۸ بیمار تحت بررسی، تعداد ۱۴۵ نفر (۵۰/۴ درصد) مبتلا به ریفلاکس خفیف (درجه ۱ و ۲) بودند، ۱۰۹ نفر (۳۸/۷ درصد) ریفلاکس متوسط (درجه ۳) و ۳۴ نفر (۱۱/۸ درصد) ریفلاکس شدید (درجه ۴ و ۵) داشتند. در بررسی ارتباط شدت ریفلاکس با بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، بیماران به

جدول ۲. بررسی ارتباط درجه ریفلاکس با بروز عفونت ادراری حین پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی (BTI)

مجموع تعداد(درصد)	گروه ۲ (ریفلاکس درجه ۳ تا ۵) تعداد(درصد)	گروه ۱ (ریفلاکس درجه ۱ و ۲) تعداد(درصد)	موارد مورد بررسی
۱۱۱(۳۸/۵)	۶۴(۴۴/۸)	۴۷(۳۲/۴)	تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) شده‌اند
۱۷۷(۶۱/۵)	۷۹(۵۵/۲)	۹۸(۶۷/۶)	تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) نشده‌اند
۲۸۸(۱۰۰/۰) ۰/۰۳۱	۱۴۳(۱۰۰/۰)	۱۴۵(۱۰۰/۰)	مجموع p

دوطرفه بودن ریفلاکس و بروز BTI، ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/176$). نتایج در جدول ۳ آورده شده است.

بر اساس نتایج VCUG، از تعداد ۲۸۸ نفر بیمار مبتلا به ریفلاکس ادراری تحت بررسی، ۱۵۲ نفر (۵۲/۸ درصد) مبتلا به ریفلاکس یک‌طرفه و ۱۳۶ نفر (۴۷/۲ درصد) مبتلا به ریفلاکس دوطرفه بودند که بین یک‌طرفه یا

جدول ۳. بررسی ارتباط یک‌طرفه یا دوطرفه ریفلاکس با بروز عفونت ادراری حین پروفیلاکسی

مجموع تعداد(درصد)	گروه ۲ (ریفلاکس دوطرفه) تعداد(درصد)	گروه ۱ (ریفلاکس یک‌طرفه) تعداد(درصد)	موارد مورد بررسی
۱۱۱(۳۸/۵)	۵۸(۴۲/۶)	۵۲(۳۴/۹)	تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) شده‌اند
۱۷۷(۶۱/۵)	۷۸(۵۷/۴)	۹۹(۶۵/۱)	تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) نشده‌اند
۲۸۸(۱۰۰/۰) ۰/۱۷۶	۱۳۶(۱۰۰/۰)	۱۵۲(۱۰۰/۰)	مجموع p

مشاهده گردید ($p=0/043$). نتایج در جدول ۴ نشان داده شده است.

از مجموع ۲۸۸ بیمار تحت بررسی، ۷۹ نفر (۲۷/۴۳ درصد) پسر و ۲۰۹ نفر (۷۲/۵۷ درصد) دختر بودند که ارتباط آماری معنی‌داری بین جنس مونث و بروز BTI

جدول ۴. بررسی ارتباط جنسیت بیماران با بروز عفونت ادراری حین پروفیلاکسی

گروه (پسر)	گروه ۲ (دختر)	مجموع	
تعداد(درصد)	تعداد(درصد)		
۲۳(۲۹/۱)	۸۸(۴۲/۱)	۱۱۱(۳۸/۵)	تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) شده‌اند.
۵۶(۷۰/۹)	۱۲۱(۵۷/۹)	۱۷۷(۶۱/۵)	تعداد و درصد بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) نشده‌اند.
۷۹(۱۰۰/۰)	۲۰۹(۱۰۰/۰)	۲۸۸(۱۰۰/۰)	مجموع
		۰/۰۴۳	p

سن تشخیص VUR بیماران با بروز BTI، ارتباط آماری معنی‌داری بین آنها مشاهده نگردید ($p=0/929$). نتایج در جدول ۵ نشان داده شده است.

بیماران مورد بررسی در این مطالعه، در محدوده سنی ۷۲-۲ ماه قرار داشتند و سن تشخیص ریفلاکس ادراری (VUR) آنها بر اساس سیستمیورتروگرام حین ادرار کردن (VCUG) جمع‌آوری شد. در بررسی ارتباط میانگین

جدول ۵. بررسی ارتباط سن تشخیص ریفلاکس ادراری بیماران با بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی

تعداد	میانگین سن تشخیص VUR بیماران بر اساس ماه	انحراف معیار	موارد مورد بررسی
۱۶۷	۱۶/۷۵	۱۳/۷۳۷	بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری دچار عفونت ادراری (BTI) نشده‌اند
۶۱	۱۹/۵۱	۱۴/۹۶۷	بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری، یکبار دچار عفونت ادراری (BTI) شده‌اند
۴۴	۱۳/۳۰	۱۲/۵۲۶	بیماران مبتلا به VUR اولیه که تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشته و در طی مدت پیگیری، بیش از یکبار دچار عفونت ادراری (BTI) شده‌اند
۲۷۲	۱۶/۸۱	۱۳/۹۱۹	مجموع
		۰/۹۲۹	p

گردید اما رابطه آماری معناداری بین سمت ریفلاکس و سن تشخیص ریفلاکس ادراری با بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی مشاهده نشد. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و تعیین برخی از عوامل تاثیرگذار، که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، می‌توان از میزان بروز عفونت‌های مکرر ادراری در بیماران تحت درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی کاست، که این امر به کاهش عوارض ناشی از عفونت‌های مکرر دستگاه ادراری در کودکان خواهد انجامید.

در مطالعه چنگ و همکاران احتمال بروز عفونت ادراری حین درمان پروفیلاکسی، با باکتری‌های مولد

بحث

یکی از عوارض مهم عفونت ادراری، ایجاد اسکار کلیوی است که در درازمدت منجر به بروز عوارض مهم و خطرناکی مانند فشارخون و نارسایی مزمن کلیوی می‌گردد. در مطالعه حاضر که به بررسی ارتباط عواملی از قبیل جنسیت، اسکار کلیوی، یک‌طرفه یا دوطرفه بودن ریفلاکس، شدت ریفلاکس و سن تشخیص ریفلاکس با بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، در کودکان مبتلا به VUR اولیه تحت درمان پروفیلاکسی پرداخته شد، بین جنسیت، اسکار کلیوی و شدت ریفلاکس با BTI ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده

دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی در کودکانی که اسکار کلیوی در اسکن DMSA آنها نشان داده شده، بیشتر است (۲۰). هم‌چنین در مطالعه‌ای به بررسی عوامل پیش‌گویی‌کننده BTI در کودکان مبتلا به ریفلاکس ادراری پرداختند و نشان دادند که در مورد کودکان کمتر از یک سال ارتباط آماری معنی‌داری بین اسکن DMSA غیرطبیعی و بروز BTI وجود دارد (۲۱). این نتایج در تایید دستورالعمل ریفلاکس ادراری کودکان است، که نشان‌دهنده نقش مهم اسکار کلیوی در تعیین گزینه‌های درمانی در کودکان مبتلا به ریفلاکس ادراری می‌باشد (۲۴). نتیجه مطالعه حاضر نیز، حاکی از ارتباط بین اسکار کلیوی و بروز عفونت ادراری در بیماران مبتلا به بازگشت ادرار از مثانه به حالب که تحت پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار داشتند، بوده و ارتباط آماری معناداری بین این دو مشاهده شد ($p=0/028$).

در مطالعه‌ای، شیرایشی و همکاران نشان دادند که میانگین سنی تشخیص ریفلاکس ادراری +/- انحراف معیار در بیماران مبتلا به BTI، به‌طور مشخصی کمتر از این میزان، در بیماران بدون بروز عفونت حین درمان پروفیلاکسی است (۲۵)، اما در مطالعه ما تفاوت میانگین سنی تشخیص ریفلاکس ادراری با میانگین سنی بیماران مبتلا به عفونت حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/929$). هم‌چنین برخلاف آن که پارک و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که VUR دوطرفه تشخیص داده شده در طی اولین سال زندگی، به‌طور واضح خطر بروز عفونت‌های مکرر ادراری را افزایش می‌دهد (۲۶)، در مطالعه حاضر تفاوت آماری معنی‌داری بین یک‌طرفه و دوطرفه بودن ریفلاکس و بروز BTI دیده نشد ($p=0/176$).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه که حاکی از تاثیر وجود اسکار کلیوی، جنس مونث و ابتلا به ریفلاکس ادراری درجه ۳ تا ۵، در بروز عفونت ادراری حین دریافت

بتالاکتاماز وسیع‌الطیف یا پاتوژن‌های ادراری مقاوم به چند دارو غیر از اشرشیاکلی، در کودکانی که تحت پروفیلاکسی با سفالوسپورین‌های نسل اول یا دوم بودند، بیشتر بود. بنابراین، این آنتی‌بیوتیک‌ها برای استفاده به عنوان عامل پروفیلاکسی، در بیماران مبتلا به ریفلاکس مثانه به حالب مناسب نبودند، و کوتریموکسازول عامل پروفیلاکسی ارجح برای ریفلاکس مثانه به حالب باقی مانده است (۱۸). لذا در بررسی حاضر، یک عامل محدودش‌گر، یعنی تفاوت آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکسی را حذف کرده و همه بیماران را تحت پروفیلاکسی با یک نوع آنتی‌بیوتیک قرار دادیم. کوتریموکسازول، آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در مطالعه ما بود که به کمتر بودن خطر شکست پروفیلاکسی با آن نیز، اشاره شده است.

ارتباط بین درجات بالای ریفلاکس کلیوی و BTI در مطالعات قبلی به خوبی به اثبات رسیده است (۲۲)، سویلو و همکاران در یک آنالیز چند متغیره نشان دادند که ریفلاکس کلیوی درجه ۴ و ۵ یک شاخص مستقل از اسکار کلیوی است که به طور بالقوه می‌تواند منجر به بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی گردد (۲۳). در مطالعه‌ای دیگر نیز هیداس و همکاران، در بررسی عوامل پیش‌گویی کننده بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، در بیماران مبتلا به ریفلاکس اولیه مثانه به حالب، نشان دادند که ریفلاکس درجه ۴ و ۵ که تظاهر اولیه آن با عفونت ادراری باشد و هم‌چنین جنس مونث، مهم‌ترین فاکتور خطر بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، می‌باشند (۱۹).

در مطالعه حاضر نیز بین بروز عفونت ادراری حین دریافت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی با ریفلاکس‌های درجه ۳ تا ۵ و هم‌چنین بین جنسیت با بروز BTI، ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده گردید (به ترتیب: $p=0/031$ و $p=0/043$).

مینگین و همکاران در نتایج حاصل از یک مطالعه گزارش کردند که خطر ابتلا به عفونت ادراری حین

tract infection: a paired comparison of urine cultures. *The Journal of pediatrics*. 2009; 154(6): 803-6.

7. Merguerian PA, Sverrisson EF, Herz DB, McQuiston LT. Urinary tract infections in children: recommendations for antibiotic prophylaxis and evaluation. *An evidence-based approach. Current urology reports*. 2010; 11(2): 98-108.

8. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatric surgery international*. 2011;27(4):337-46.

9. Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *Journal of paediatrics and child health*. 2012;48(4):296-301.

10. Novak TE, Mathews R, Martz K, Neu A. Progression of chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux: the North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies Database. *The Journal of urology*. 2009; 182(4):1678-82.

11. Little P, Moore M, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes J, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:199-200.

12. Mangin D. Urinary tract infection in primary care. *BMJ*. 2010;340:c657-8.

13. Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections. *Infectious disease clinics of North America*. 2009;23(2):355-85.

14. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair M, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 2008;179(2):674-9.

15. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1489-e94.

آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی است. این نتایج به بالا بردن آگاهی پزشکان و والدین در مورد عوامل مساعد کننده بروز BTI، که به طور بالقوه می‌تواند منجر به آسیب کلیوی گردد، کمک خواهد نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و کلیه همکارانی که ما را در انجام این پژوهش یاری نموده‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم. لازم به ذکر است که این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی با عنوان تعیین عوامل پیش‌گویی کننده بر عفونت ادراری در بیماران مبتلا به بازگشت ادرار از مثانه به حالب تحت پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی، به شماره ۹۱۴۳۵، مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

منابع

1. Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(5):1197-208.
2. Peters CA, Skoog SJ, Arant Jr BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *The Journal of urology*. 2010;184(3):1134-44.
3. Coulthard MG. Is reflux nephropathy preventable, and will the NICE childhood UTI guidelines help? *Archives of disease in childhood*. 2008;93(3):196-9.
4. Shaikh N, Abedin S, Docimo SG. Can ultrasonography or uroflowmetry predict which children with voiding dysfunction will have recurrent urinary tract infections? *The Journal of urology*. 2005;174(4):1620-2.
5. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(4):302-8.
6. Etoubleau C, Reveret M, Brouet D, Badier I, Brosset P, Fourcade L, et al. Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary

16. Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117(3):626-32.
17. Elder JS. Does antibiotic prophylaxis prevent renal scarring in children with vesicoureteral reflux? *Nature Clinical Practice Urology*. 2008;5(12):646-7.
18. Cheng C-H, Tsai M-H, Huang Y-C, Su L-H, Tsau Y-K, Lin C-J, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics*. 2008;122(6):1212-7.
19. Hidas G, Nam A, Pribish M, Billimek J, Watts B, wanichp S, et al. Predicting the risk for breakthrough urinary tract infections in patients with primary vesicoureteral reflux. *pediatric urology fall congress*. 2013;4: 1539892-3.
20. Mingin GC, Nguyen HT, Baskin LS. Abnormal dimercapto-succinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*. 2004;172(3):1075-7.
21. Jeon JH, Lee KH, Park JS. The effect of renal scarring on spontaneous resolution and breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *Korean Journal of Urology*. 2009;50(7):699-703.
22. Caione P, Villa M, Capozza N, De Gennaro M, Rizzoni G. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesicoureteric reflux. *BJU international*. 2004; 93(9): 1309-12.
23. Soylu A, Demir BK, Türkmen M, Bekem Ö, Saygı M, Çakmakçı H, et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrology*. 2008; 23(12):2227-32.
24. Elder JS, Peters CA, Arant Jr BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *The Journal of urology*. 1997;157(5):1846-51.
25. Shiraishi K, Yoshino K, Watanabe M, Matsuyama H, Tanikaze S. Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*. 2010; 183(4):1527-32.
26. Park S, Han JY, Kim KS. Risk factors for recurrent urinary tract infection in infants with vesicoureteral reflux during prophylactic treatment: effect of delayed contrast passage on voiding cystourethrogram. *Urology*. 2011; 78(1): 170-3.