

## بررسی میزان بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس وزیکویورتال اولیه در کودکان ایرانی

دکتر مصطفی شریفیان\*، دکتر محسن اخوان سپهری\*\*، دکتر حامد زین‌ساز بروجردی\*\*، دکتر بیژن حاتمیان\*\*\*، دکتر مریم غفاری‌شاد\*\*\*\*

\*استاد بیماری‌های کلیه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\*\*استادیار بیماری‌های کلیه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

\*\*\*پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\*\*\*\*متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\*\*\*\*\*پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

### چکیده

#### زمینه و هدف

تجربیات موجود در مورد ریفلاکس وزیکویورتال در مراکز مختلف متفاوت است. هدف از این مطالعه تعیین میزان بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس ادراری در کودکان ایرانی و بررسی سیر بیماری در این گروه از بیماران می‌باشد.

#### روش بررسی

در این مطالعه توصیفی ۱۲۷۸ بیمار مبتلا به عفونت ادراری که از سال ۱۳۷۸ تا مرداد ماه ۱۳۸۶ به کلینیک نفرولوژی اطفال ارجاع داده شده بودند؛ مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۳۳ نفر دچار ریفلاکس وزیکویورتال اولیه بودند. بیماران بعد از تشخیص، روی پروفیلاکسی قرار گرفتند و پی‌گیری سالانه ریفلاکس توسط RNC انجام شد. در موارد شکست درمان طبی و تشکیل اسکار جدید، درمان جراحی آنتی‌ریفلاکس صورت گرفت.

#### یافته‌ها

در این پژوهش ۵۳۳ بیمار مبتلا به ریفلاکس وزیکویورتال اولیه بررسی شدند. میانگین سنی مبتلایان به ریفلاکس  $3/7 \pm 2/4$  سال بود. میانگین زمان پی‌گیری مبتلایان به ریفلاکس  $3/3 \pm 2/2$  سال، طی این مدت از ۲۷۹ بیمار، بهبودی خودبه‌خودی در ۱۱۱ مورد (۴۰٪) مشاهده گردید. میانگین زمان بهبود از زمان تشخیص  $1/5 \pm 1$  سال (از ۲ ماه تا ۶ سال) بود. میزان بهبودی با افزایش شدت ریفلاکس کمتر می‌شد، به طوری که برای درجات I تا V به ترتیب بهبودی در ۶۳٪، ۵۷٪، ۲۷٪، ۲۲٪ و ۱۰٪ موارد دیده شد. در طول پی‌گیری ۲۷ بیمار (۱۰٪) تحت جراحی آنتی‌ریفلاکس قرار گرفتند.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج خوب بالینی درمان طبی، به ویژه در مورد ریفلاکس‌های درجه ۱ تا ۴، درمان با آنتی‌بیوتیک خوراکی همراه با پی‌گیری دقیق توصیه می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** عفونت ادراری؛ ریفلاکس وزیکویورتال؛ بهبود خودبه‌خودی؛ کودک.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: mohsenakhavansepahi@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۲۲۵۳۳۶۴۳

تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۲۶

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۱۲

عفونت‌های ادراری (UTI's) (Uniary Tract Infections) در ۳ تا ۵٪ دخترها و ۱٪ پسرها در سن زیر ۶ سالگی رخ می‌دهد و یک عامل خطر مهم و شناخته شده در ایجاد نارسایی کلیوی، فشار خون و End Stage Renal Diseases (ESRD) در اطفال می‌باشند (۱). ریفلاکس وزیکویورترال (Vesico Ureteral Reflux) VUR از شایع‌ترین عوامل مستعدکننده به عفونت ادراری است که در حدود ۱-۲٪ اطفال سالم از سایر جهات و در ۳۰ تا ۵۰٪ اطفال دچار UTI و نیز ۱۰٪ نوزادان با تشخیص هیدرونفروز پره‌ناتال شیوع دارد (۲-۴). ریفلاکس وزیکویورترال اولیه مادرزادی بوده و شایع‌ترین بیماری ارثی سیستم ادراری تناسلی است که به صورت اتوزوم غالب انتقال می‌یابد (۵، ۶). در مقابل، حالت ثانویه ناشی از عوامل ایجاد فشار بالا در مثانه، مثل مثانه نوروژن و عوامل انسدادی می‌باشد. در ۳۰ تا ۶۰٪ موارد، VUR و UTI مکرر و بدون درمان مناسب اسکار کلیوی مشاهده شده است (۷). اسکار کلیوی مستقیماً با افزایش احتمال خطر نارسایی کلیوی و فشار خون در آینده همراه می‌باشد و به همین علت تشخیص به موقع و مدیریت مناسب ریفلاکس و عفونت‌های ادراری از اهمیت بسیار زیادی برای پیشگیری از عواقب مذکور برخوردار است. به دلیل این که ریفلاکس اولیه ماهیتاً سیری رو به بهبودی دارد و به مرور زمان شدت آن کم می‌شود، بنابراین انتخاب بین درمان طبی و درمان جراحی همواره از بحث‌برانگیزترین مباحث طب اطفال بوده است (۷). در مطالعات مختلفی سیر طبیعی این بیماری بررسی شده و میزان بهبودی خودبه‌خودی آن با درمان طبی محاسبه شده است. ریفلاکس وزیکویورترال به جریان برگشتی ادرار از مثانه به حالب اطلاق می‌شود که در نگاه اول به دو گروه اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی می‌گردد. علت اصلی ریفلاکس اولیه عدم تکامل کافی دریچه محل اتصال حالب به مثانه

است که این حالت معمولاً صفتی ارثی است (۷). عفونت‌های ادراری شایع‌ترین حالتی هستند که در بررسی آن‌ها ریفلاکس دیده می‌شود (۱). هرچه سن بروز UTI کمتر باشد، احتمال همراهی آن با ریفلاکس بیشتر است، به طوری که در ۷۰٪ بچه‌های زیر یک سال، ۲۵٪ از زیر ۴ ساله‌ها و ۱۵٪ اطفال زیر ۱۲ سال، این همراهی مشاهده می‌گردد (۸). این بیماری در دخترها شایع‌تر است و ۸۰٪ مبتلایان آن را دختران تشکیل می‌دهند و میانگین سن تشخیص بیماری ۳-۲ سالگی است (۱). هم‌چنین VUR ممکن است در تست‌های غربالگری خواهران و برادران اطفال مبتلا، در حین بررسی نوزادان با تشخیص هیدرونفروز پره‌ناتال و بعضی بیماری‌های خاص که ریفلاکس در آن‌ها شایع‌تر است (مثل UPJO، سندرم پرونبلی)، کشف شود (۷). ریفلاکس یکی از مهم‌ترین شناخته شده‌ترین عوامل خطر ایجاد و عود UTI (و متعاقب آن اسکارپارانشیم کلیه) است که در صورت عدم درمان در نهایت منجر به ایجاد ریفلاکس نفروپاتی، پرفشاری خون و در نهایت ESRD می‌گردد (۱). ریفلاکس نفروپاتی، علت نارسایی کلیه تقریباً در ۲۵٪ اطفال تحت دیالیز و ۱۰ تا ۱۵٪ بالغین در انتظار پیوند کلیه می‌باشد (۹). تصور می‌شود احتمال ایجاد اسکار کلیوی بعد از پیلونفریت با سن نسبت معکوس دارد (۷). ایجاد اسکار جدید تقریباً همیشه متعاقب UTI (عمدتاً پیلونفریتی که از لحاظ بالینی علامت‌دار است) می‌باشد (۱۰-۱۳). هم‌چنین مشاهده شده است با افزایش شدت ریفلاکس، شانس وجود اسکار بالاتر است، هر چند برای ایجاد اسکار وجود VUR ضروری نمی‌باشد (۱۴). شیوع ریفلاکس با افزایش سن کم می‌شود که این امر نشان می‌دهد، بیماری پروسه خود محدودشونده دارد. مسأله مهم و حایز اهمیت بالینی اینجاست که ریفلاکس اولیه استریل (بدون حضور عفونت) احتمالاً نقشی در ایجاد اسکار کلیوی ندارد و این مسأله اساس درمان طبی

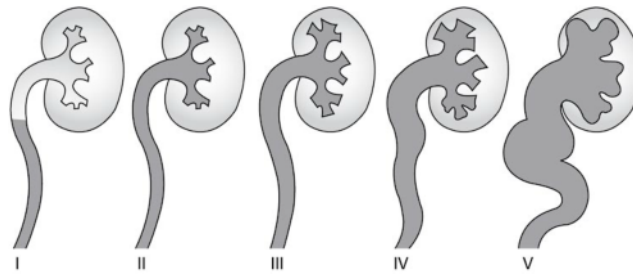
مطالعه‌ای که در دانشگاه علوم پزشکی شیراز توسط فلاح‌زاده و همکاران ایشان صورت گرفت، مشخص گردید در یک پی‌گیری با میانگین ۴/۵ سال در ۵۵٪ کل موارد VUR، بهبودی مشاهده شده است و سن میانگین تشخیص ۴/۱ سال بوده است (۱۸). در مطالعه Knudson و همکاران سن میانگین تشخیص در پسرها، ۰/۲ سالگی و در دخترها ۲/۳ سالگی بود و ۵۱٪ موارد ریفلاکس دو طرفه بوده و میزان بهبود خودبه‌خودی موارد درجه I، II و III به ترتیب ۸۰، ۶۸ و ۴۵٪ گزارش گردید (۱۹). در مورد درمان نیز باید ذکر کرد، هم‌چنان بین مطالعات اختلاف نظر وجود دارد به عنوان مثال در بعضی مطالعات (۱۶، ۲۰) شیوع UTI را در گروه‌هایی که به طور طبی یا جراحی درمان شده‌اند یکسان دانسته‌اند، ولی در مورد شیوع پیلونفریت تبار بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشته است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد در آمار و رقم‌ها به دست آمده از مطالعات مختلف تفاوت‌هایی ملاحظه می‌شود که باعث شده، هم‌چنان در مورد مدیریت بیماری و برخورد با بیماران کنترالرسی وجود داشته باشد. در این مطالعه میزان بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس ادراری در کودکان ایرانی با درمان طبی در پی‌گیری درازمدت مورد بررسی قرار گرفت.

#### روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی در کلیه بیمارانی که از سال ۱۳۷۸ تا مرداد ماه ۱۳۸۶ با تشخیص UTI به کلینیک نفرولوژی اطفال ارجاع داده شده و در بررسی‌ها دچار ریفلاکس وزیکوپورتال اولیه بودند؛ انجام گرفت. ریفلاکس توسط VCUG کنترالست یا RNC (سیستوگرام ایزوتوپ) تشخیص داده و پیگیری شد و با توجه به سن و جنس و درجه بیماری داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت. درجه‌بندی بر اساس مطالعه بین‌المللی ریفلاکس تعیین

ریفلاکس است که با هدف استریل نگاه داشتن ادرار از درمان آنتی‌بیوتیکی پروفیلاکسی با دوز کم استفاده می‌گردد (۷). متعاقب این اقدام پی‌گیری‌های سالانه از جهت شدت ریفلاکس انجام می‌شود، تا سیر بیماری بررسی شده و تصمیم‌گیری در مورد ادامه درمان یا قطع آن و در صورت لزوم انجام عمل جراحی آنتی‌ریفلاکس انجام گیرد. بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس به عوامل متعددی وابسته است که مهم‌ترین آن‌ها شدت ریفلاکس، یک یا دو طرفه بودن آن و سن بیمار است (۷، ۱). بر این اساس مطالعات متعددی روی سیر بیماری انجام شده، که با نتایج متفاوتی همراه بوده‌اند. در حال حاضر میزان بهبودی در ریفلاکس‌های درجه I و II حدود ۸۰٪ و در درجات بالاتر در صورت متسع نبودن سیستم جمع‌کننده حدود ۴۰٪ تخمین زده می‌شود (۱۵). میانگین سن برطرف شدن VUR حدود ۶ سالگی است (۱). با این وجود رقم‌های مذکور در مطالعات نقاط مختلف دنیا متفاوت بوده‌اند به عنوان مثال در مطالعه بین‌المللی ریفلاکس در شاخه اروپا رقم‌های متفاوتی در مورد بهبودی ریفلاکس یک‌طرفه و دو طرفه درجه III و IV به دست آمد (۱۶). در مطالعه Skoog و همکارانش (۱۴) میزان بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس در اطفال زیر یک‌سال به طور معنی‌داری بالاتر بود که یافته فوق در شاخه اروپایی مطالعه بین‌المللی ریفلاکس نیز برای پسران (و نه دختران) تأیید شد (۱۶). در مطالعه Garin و همکاران بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس بعد از یک‌سال پی‌گیری برای درجات I و II و III به ترتیب ۳۷/۵٪ و ۱۲/۵٪ و ۱۰/۳٪ بوده است (۱۷). در مطالعه دیگری مشخص گردید در ریفلاکس‌های درجه I و II، احتمال بهبودی صرف‌نظر از سن و یک یا دو طرفه بودن مشابه می‌باشد. اما در مورد ریفلاکس درجه III، هرچه بیمار در زمان تشخیص جوان‌تر باشد شانس بهبودی بیشتر است و در درجه IV، موارد یک‌طرفه شانس بهبودی بالاتری دارند (۱). در

در آن ریفلاکس خفیف معادل درجه I-II، متوسط معادل درجه III و شدید معادل درجه IV-V مشاهده شد (۲۲).



شکل: سیستم درجه بندی بر اساس مطالعه بین المللی ریفلاکس

گردید (۲۱، شکل). در صورت استفاده از RNC سیستم درجه بندی Treves و Willi نیز مورد استفاده قرار گرفت که

هینمن و انسدادها نیز موقع بررسی اطلاعات کنار گذاشته شدند. هم چنین جراحی آنتی ریفلاکس بر اساس آخرین راهنمای انجمن اورولوژی آمریکا (۲۷) صورت گرفت.

#### یافته ها

در این مطالعه ۱۲۷۸ کودک دچار UTI بررسی شدند. ۵۳۳ بیمار مبتلا به ریفلاکس وزیکوپورتال اولیه بودند (۴۲٪). در گروهی که ریفلاکس داشتند ۴۳۶ نفر (۸۲٪) دختر و ۹۷ نفر (۱۸٪) پسر قرار گرفتند و نسبت ابتلای دختران به پسران ۴/۵ به ۱ بوده است. سن متوسط بیماران در زمان تشخیص VUR،  $6/3 \pm 3/6$  سال (حداقل ۲ روز و حداکثر ۱۸ سال) بود. در ۲۷۹ نفر از بیماران دچار VUR موفق به انجام VCUG شده، که از این تعداد در ۱۱۱ نفر (۴۰٪) ریفلاکس به طور خودبه خودی بهبود یافته بود. ۲۷ بیمار (۱۰٪) بیمارانی که پی گیری شده بودند، نیز تحت عمل جراحی آنتی ریفلاکس قرار گرفتند. در بین بهبود یافتگان ۷۸٪ دختر و ۲۲٪ پسر مشاهده گردید. متوسط زمان پی گیری بعد از تشخیص ریفلاکس  $3/3 \pm 2/2$  سال (از یک ماه تا ۹/۱ سال) بود. متوسط زمان بهبود خودبه خودی از زمان تشخیص  $1/5 \pm 1$  سال (حداقل ۲ ماه و حداکثر ۶ سال) و از زمان تولد  $3/7 \pm 2/4$  سال (حداقل ۱ و حداکثر ۱۵ سال) بوده است. سن بیمارانی که ریفلاکس شان

کلیه افراد با تشخیص ریفلاکس، شبها روی درمان پروفیلاکسی خوراکی با یکی از داروهای نیتروفورانتوئین، سفالکسین، کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید یا آموکسی سیلین با یک سوم دوز درمانی قرار گرفتند. در شیرخواران زیر ۲ ماهه که کوتریموکسازول کنترااندیکه است از سفالکسین یا آموکسی سیلین استفاده شد و در اطفال زیر یک سال نیز به علت احتمال ایجاد پسودوتومور سربری از تجویز نالیدیکسیک اسید پرهیز گردید. به محض تشخیص بیماران روی پروفیلاکسی قرار گرفتند و ماهانه تا سه ماه و بعد از آن هر ۳ ماه کشت ادرار انجام می شد. در صورتی که بیمار علایمی به نفع UTI پیدا می کرد علاوه بر کشت های روتین، کشت مجدد انجام می گرفت. با تشخیص ریفلاکس پارانشیم کلیه با کمک اسکن TC-DMSA مورد بررسی قرار گرفت و در صورت وجود اسکار هر ۶ ماه جهت اندازه گیری فشار خون بیماران تحت نظر بودند. در صورت وجود اسکار دو طرفه اندازه گیری GFR انجام می شد. پی گیری وضعیت ریفلاکس با انجام RNC و یا به ندرت بر حسب مورد با VCUG کنتراست انجام گرفت که در صورت خفیف یا متوسط بودن ریفلاکس تصویربرداری بعدی ۱/۵ سال بعد و در صورت شدید بودن یک سال بعد انجام شد. بیماران دچار علل ثانویه ریفلاکس مثل مثانه نوروژنیک، سندرم

بهبودی یافت، در پایان پی گیری  $6/5 \pm 3/3$  سال (حداقل ۲ سال و حداکثر ۱۸ سال) بود. از بین بیماران بهبود یافته، در ابتدا ۶۲٪ ریفلاکس یک طرفه و ۳۸٪ ریفلاکس دو طرفه داشتند. در ۵۰۲ نفر از ۵۳۳ بیمار با تشخیص VUR اطلاعات در مورد یک طرفه یا دو طرفه بودن و درجه ریفلاکس کامل بود. در این بیماران در ۲۳۱ نفر (۴۶٪) ریفلاکس دو طرفه و در ۲۷۱ نفر باقی مانده (۵۴٪) ریفلاکس یک طرفه مشاهده شد. در مجموع در ۷۳۳ واحد کلیوی ریفلاکس وجود داشت که ۳۳۸ مورد (۴۶٪) ریفلاکس در طرف راست (شیوع درجه ۱ تا ۵ به ترتیب ۱۶٪ و ۴۰٪ و ۲۶٪ و ۱۰٪ و ۸۰٪) و ۵۴٪ بقیه در طرف چپ (شیوع درجه ۱ تا ۵ به ترتیب ۱۹٪ و ۳۵٪ و ۲۶٪ و ۱۱٪ و ۹٪) بوده است. به این ترتیب میزان شیوع ریفلاکس درجه

I؛ در کل افراد معادل ۱۸٪، درجه II؛ ۳۷٪، درجه III؛ ۲۶٪، درجه IV؛ ۱۱٪ و درجه V؛ ۸٪ بود. از ۵۱ نفر پی گیری شده با ریفلاکس درجه V؛ ۵ نفر (۱۰٪)، ۱۸ نفر پی گیری شده با ریفلاکس درجه IV؛ ۴ نفر (۲۲٪)، از ۶۳ نفر بیمار پی گیری شده با ریفلاکس درجه III؛ ۱۷ نفر (۲۷٪)، از ۱۰۳ بیمار پی گیری شده با ریفلاکس درجه II؛ ۵۹ نفر (۵۷٪) و از ۴۱ نفر پی گیری شده با ریفلاکس درجه I؛ ۲۶ نفر (۶۳٪) بهبود پیدا کردند. هم چنان که ملاحظه می شود با کاهش شدت VUR شانس بهبود خودبه خودی بالاتر رفته است (جدول).

در مجموع ۹ نفر از بیماران پی گیری شده VCUG اول که با روش کنتراست انجام گرفته بود، ریفلاکس نداشتند؛ در حالی که در RNC بعدی ریفلاکس مشخص گردید.

جدول: شیوع ریفلاکس های وزیکوورترال بهبود یافته بر حسب درجه آن در بیمارانی که جهت پی گیری مراجعه نمودند

درجه ریفلاکس	تعداد مراجعان	تعداد مراجعانی که بهبود یافته اند	درصد بهبودی
Grade 1	۴۱	۲۶	۶۳
Grade 2	۱۰۳	۵۹	۵۷
Grade 3	۶۳	۱۷	۲۷
Grade 4	۱۸	۴	۲۲
Grade 5	۵۱	۵	۱۰

## بحث

مدیریت ریفلاکس ادراری امری پیچیده است که هنوز در مورد آن توافق همگانی وجود ندارد. مهم ترین مسأله چالش برانگیز در برخورد با این بیماری انتخاب بین درمان طبی و جراحی است. با توجه به درصد بالای بهبودی با جراحی و نگرانی ها در مورد درمان آنتی بیوتیکی طولانی مدت ممکن است درمان جراحی در ابتدا جذاب تر به نظر برسد. در مقابل به دلیل نتایج بالینی خوبی که از درمان طبی پی گیرانه گرفته شده است و این که به مرور

زمان سیر بیماری رو به بهبود خودبه خودی می رود، تعداد زیادی از بیماران نیز با این روش مدیریت می شوند. در مجموع در این مطالعه میزان بهبود خودبه خودی در بیش از ۴۰٪ موارد در یک پی گیری با متوسط زمانی ۳/۳ ساله بیان گر آن است که به ویژه در مورد ریفلاکس های با احتمال بهبودی بالا درمان طبی منطقی تر به نظر می رسد. در مطالعه حاضر نسبت دختران به پسران در مبتلایان به VUR، ۴/۵ بوده است که با مطالعات دیگر سازگار می باشد (۱، ۱۸، ۱۹، ۲۳). هر چند احتمال دارد، این اختلاف ناشی از

شیوع بیشتر UTI در دخترها و در نتیجه بررسی بیشتر در آن‌ها باشد (۷). آن‌چنان‌که Snodgrass در مطالعه‌ای که روی بیماران دچار Voiding Dysfunction انجام داد، شیوع VUR در هر دو جنس را مساوی به دست آورد (۲۴). در این مطالعه در ۴۶٪ موارد، ریفلاکس دو طرفه با سایر مطالعات انجام شده هم‌خوانی داشت (۱۸، ۱۹، ۲۳). از لحاظ شیوع درجات مختلف ریفلاکس، نیز آمار به دست آمده در سایر نقاط دنیا تقریباً با مطالعه حاضر مشابه است (۱۹، ۲۳). در این مطالعه شیوع ریفلاکس در UTI ۴۲٪ بود که در اکثر مطالعات دیگر نیز این شیوع بین ۳۰ تا ۵۰٪ ذکر شده است (۱، ۳، ۴، ۷)، هرچند که Jodal و همکارانش در مطالعه‌ای که روی ۳۰۳ بیمار در اولین اپیزود UTI انجام دادند این میزان را ۲۲٪ برای پسرها و ۳۱٪ برای دخترها به دست آوردند (۲۵). میزان موارد جراحی شده در بیماران پی‌گیری شده در این مطالعه حدود ۱۰٪ بوده است که این میزان از بیشتر مطالعات انجام شده، پایین‌تر بود. به عنوان مثال در مطالعه Knudson و همکاران (۱۹) که روی ۳۲۴ بیمار VUR انجام گرفته بود این میزان ۲۹٪، در مطالعه Calado و همکارانش (۵۱۱ بیمار) ۲۴/۵٪ و در مطالعات Skoog (۱۴) و Green Field (۲۶) به ترتیب ۱۴٪ و ۲۰٪ گزارش گردید. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد در این قسمت اختلاف نسبتاً قابل ملاحظه‌ای بین مطالعات مشاهده می‌شود که ممکن است ناشی از چند علت باشد. نخست این که مدت زمان پی‌گیری در مطالعات مختلف متفاوت بوده و این مسأله ممکن است باعث افزایش احتمال جراحی در گروه‌ها با پی‌گیری طولانی‌تر شود. علت دیگر این است که در بعضی موارد ممکن است تصمیم‌گیری والدین بیمار روی میزان بیماران جراحی شده اثرگذار باشد. هم‌چنین بیمارانی که جهت جراحی ارجاع داده می‌شوند پس از عمل نزد همان پزشک پی‌گیری شده و تعداد زیادی از بیمارانی که جهت پی‌گیری مراجعه ننموده‌اند ممکن

است نزد جراح خود بررسی گردند و در نهایت در مطالعات با پی‌گیری درازمدت شانس جراحی شدن بیماران قبل از ارایه آخرین راهنمای درمانی ریفلاکس در سال ۱۹۹۷ توسط انجمن ارولوژی امریکا بیشتر مشاهده گردید (۲۷). میانگین سنی تشخیص ریفلاکس در مطالعه حاضر ۶/۳±۳/۶ سال بوده است که از اکثر مطالعاتی که تاکنون انجام شده بالاتر است به طور مثال این سن در مطالعه فلاح‌زاده و همکارانش ۴/۱ سالگی (۱۸) و در مطالعه Knudson و همکاران ۲/۱±۲/۳ سالگی (۱۹) گزارش شده است. هم‌چنین در بررسی Calado سن میانگین بیماران ۳/۱ سالگی بیان شد (۲۳). ملاحظه می‌گردد در این بخش نیز بین مطالعات تا حدودی هم‌خوانی وجود ندارد که ممکن است ناشی از چند دلیل باشد. یک علت توجیه‌گر این اختلاف این است که در بسیاری از مطالعات محدودیت سقف سنی برای ورود به مطالعه وجود دارد و باعث کم شدن میانگین سن تشخیص می‌شود. علت دوم تفاوت تعداد افراد شرکت‌کننده در مطالعه از نظر علت انجام VCUG است. با این توضیح که هرچند تعداد نوزادانی که در بررسی‌های قبل از تولد در آن‌ها هیدرونفروز تشخیص داده شده است افزایش یابد، طبعاً سن میانگین تشخیص VUR پایین‌تر خواهد بود و با توجه به فراگیر نبودن شیوه فوق در ایران (به ویژه در موارد بیماران سال‌های آغازین مطالعه) انتظار می‌رود میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص ریفلاکس نسبت به کشورهای توسعه یافته بالاتر رود و سرانجام این که در کشور ایران به دلایل مختلف پذیرش والدین و بیماران برای انجام VCUG مناسب نیست، که این مسأله احتمالاً با افزایش سن تشخیص همراه خواهد بود. میزان بهبود خودبه‌خودی کلی ریفلاکس و زیکویورتال در این مطالعه با یک زمان پی‌گیری متوسط ۳/۳ ساله، ۴۰٪ بوده است. با توجه به این که میانگین سن کل بیماران مبتلا به ریفلاکس ۶/۳ سالگی و میانگین سن بهبودی ریفلاکس

در بهبود یافتگان ۶/۵ سالگی است و از طرفی متوسط زمان بهبود یافتن حدود ۱/۵ سال بوده، بنابراین مشخص می‌گردد شانس بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس در افرادی که در زمان تشخیص سن کمتر داشته‌اند، بالاتر بوده است. در مطالعه Knudson و همکارانش یافته فوق در کودکان زیر ۲ سال تأیید شده است (۱۹)، در حالی که مطالعه بین‌المللی ریفلاکس نقش سن را صرفاً در بهبودی بیماران دچار VUR درجه III و IV مهم دانسته است (۲۰، ۱۶). از طرف دیگر مطالعه Greenfield و همکارانشان نشان داد صرفاً در ریفلاکس‌های با درجه پایین، سن در میزان بهبودی مؤثر است (۲۸). در این مطالعه با افزایش درجه ریفلاکس شانس بهبودی کاهش یافته است که این یافته با سایر مطالعات هماهنگ می‌باشد. در مطالعه Garin شانس بهبود خودبه‌خودی VUR بعد از یک‌سال پی‌گیری ۳۷/۵٪ برای درجه I، ۱۲/۵٪ برای درجه II، ۱۰/۳٪ برای درجه III بوده است (۱۷). در مطالعه Knudson (۱۹) نیز نشان داده شد بهبود خودبه‌خودی برای درجات I تا IV به ترتیب ۸۰٪ و ۶۸٪ و ۴۵٪ و ۱۷٪ (با متوسط زمان بهبودی ۲/۵ سال) است که این رقم‌ها در این مطالعه به ترتیب ۶۳٪، ۵۷٪، ۲۷٪ و ۲۲٪ (با متوسط زمان بهبودی ۱/۵ سال) بود. در مطالعه Calado روی ۵۱۱ بیمار مبتلا بعد از ۲ سال پی‌گیری برای درجه I؛ ۴۰٪، درجه II؛ ۲۴/۳٪، درجه III؛ ۱۶/۲٪ و درجه IV؛ ۷/۳٪ بهبودی به دست آمد که با افزایش زمان پی‌گیری به ۵ سال رقم‌های فوق به ترتیب به ۸۳٪، ۶۰/۱٪، ۴۰/۵٪ و ۱۲/۷٪ رسید (۲۳). در مطالعه دیگری که توسط Tamminen و همکاران انجام شد بهبود خودبه‌خودی درجه II و III به ترتیب ۶۳٪ و ۵۰٪ گزارش گردید (۱۶). مطالعه فلاح‌زاده در ایران هم (۱۸) که روی ۳۳۰ بیمار با میانگین زمان پی‌گیری ۴/۵ سال انجام گرفت، نشان داد ۵۵٪ موارد ریفلاکس در مجموع برطرف شدند، ۲۷/۵٪ بهبودی نسبی داشتند، ۱۲٪ بدون تغییر ماندند و ۵/۵٪ موارد

بدتر شده‌اند. اختلافات مشاهده شده در مورد رقم‌ها فوق با چند دلیل توجیه‌پذیرند. از مهم‌ترین علل اختلاف باید به متوسط زمان پی‌گیری اشاره کرد که با طولانی شدن آن، شانس برطرف شدن ریفلاکس بالاتر خواهد رفت. مشاهدات Elder نشان داد متوسط میزان بهبود خودبه‌خودی ریفلاکس‌های درجه III و IV در ۵ سال دوم پی‌گیری نسبت به ۵ سال اول بیش از ۳ برابر افزایش داشته است که تأییدکننده نقش زمان در میزان بهبودی است (۲۰، ۱۶). از دیگر علل مؤثر در بهبودی باید به یک یا دو طرفه بودن VUR اشاره نمود. در بیشتر مطالعات (۲۹، ۲۷، ۷) حداقل در مورد برخی درجات ریفلاکس یک یا دو طرفه بودن بیماری در میزان بهبودی مؤثر بوده است. در مطالعه حاضر نیز وجود ریفلاکس یک‌طرفه در VUCG اول با احتمال بالاتر بهبودی (Odds Ratio=1.39) همراه بود. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد سن بیمار در زمان تشخیص نیز در میزان بهبود خودبه‌خودی مؤثر است. یافته دیگری که در بررسی بیماران مشاهده گردید، این بود که در ۹ نفر از بیماران که در VUCG اولیه (کتراست) ریفلاکس نداشتند، در RNC بعدی ریفلاکس دیده شد. این یافته نشان داد هرچند RNC در نشان دادن جزئیات آناتومیک هم‌چون سیستم جمع‌کننده دوپلکس، حالب اکتوبیک، دیورتیکول‌های مثانه، انسداد خروجی مثانه در اطفال و اختلالات Voiding ضعیف‌تر از VUCG ایزوتوپ می‌باشد (۱)، اما ممکن است حساسیت آن در کشف VUR از VUCG کتراست بالاتر باشد. هرچند یافته فوق تنها به طور اتفاقی مورد توجه قرار گرفت و خارج از حیطه بحث این مقاله است، ولی با توجه به این که در مطالعات دیگری نیز (۳۱، ۳۰) نظریه فوق تأیید شده است، مطالعات تکمیلی در مورد مقایسه دو روش و انتخاب الگوریتم مناسب تشخیصی سودمند به نظر می‌رسند. برای تصمیم‌گیری در مورد انتخاب درمان طبی در مقابل درمان جراحی مطالعات

آینده‌نگر تصادفی معدودی وجود دارد (۳۴-۳۲). مطالعه جدید Jodal و همکارانش نشان داد در پی‌گیری طولانی مدت دو گروه، شانس بروز UTI تفاوت معنی‌داری ندارد و هرچند در گروهی که درمان طبی شده بودند احتمال عفونت تب‌دار بالاتر بود، ولی شانس ایجاد اسکار کلیوی و میزان رشد کودک در دو گروه تفاوت نداشت (۳۵) که یافته فوق در مطالعات دیگری نیز تأیید شده است (۲۰، ۱۶). Wheeler و همکاران با مطالعه روی ۸۳۲ بیمار دچار VUR اظهار نظر نمودند که معلوم نیست کدام درمان برتر از دیگری می‌باشد و آیا اصولاً سود هرگونه اقدامی بیش از ضرر آن است (۳۶). در مطالعات جدیدتر حتی نقش آنتی‌بیوتیک خوراکی در درمان پی‌گیرانه نیز مورد سؤال قرار گرفته است (۱۷)، (۳۹-۳۷) هرچند هنوز بیشتر منابع بر ضرورت دادن تجویز آنتی‌بیوتیک خوراکی پروفیلاکتیک توافق دارند (۲۷، ۷، ۱).

### نتیجه‌گیری

با توجه به وجود شانس قابل ملاحظه بهبود خودبه‌خودی در درمان محافظه‌کارانه با کمک آنتی‌بیوتیک خوراکی و پی‌گیری بیماران، به ویژه در مورد ریفلاکس‌های ادراری درجه I تا IV عموماً اقدامات طبی با پی‌گیری دقیق و

پیشگیری توصیه می‌شود. با توجه به راهنماهای موجود دریافت آنتی‌بیوتیک خوراکی تا حداقل ۳ ماه بعد از بهبودی باید ادامه داشته باشد. با این همه، مسائلی مثل پذیرش بیمار نسبت به درمان طبی، شرایط خاص هر بیمار در مورد پی‌گیری (انجام VCUG‌های سریال و مراجعات متعدد) و مسائل اقتصادی نیز برای تصمیم‌گیری در مورد هر بیمار خاص بایستی مدنظر پزشک معالج قرار داشته باشند. در خاتمه باید اذعان کرد، هنوز هم مطالعات بزرگ‌تر تصادفی و کنترل شده آینده‌نگر و با مقایسه هزینه اثربخشی در مورد گزینه‌های درمانی ضروری به نظر می‌رسند، تا با کمک آن‌ها استراتژی سیستم سلامت و درمان تعیین شود که این نیاز ناشی از تداخل عوامل متعدد روی سیر بیماری می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی است که بودجه آن توسط مرکز تحقیقات عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأمین شده است. بدین‌وسیله از جناب آقای دکتر کریمی ریاست محترم مرکز و سایر همکاران محترم مرکز کمال تشکر را داریم.



## References:

1. Elder J. Vesicoureteral Reflux. In: Kleigman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, et al. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. WB Saunders; 2007. p. 2228-2233.
2. Lebowitz RL. The Detection and Characterization of Vesicoureteral Reflux in the Child. *J Urol* 1992;148:1640-1642.
3. Sargent MA. What is the Normal Prevalence of Vesicoureteral Reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587-593.
4. Woodward M, Frank D. Postnatal Management of Antenatal Hydronephrosis. *BJU Int* 2002;89:149-156.
5. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-Ureteric Reflux: Occurrence and Long-Term risks. *Acta Paediatr* 1999;88(431):22-30.
6. Riccabona M. Management of Recurrent Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux in Children. *Curr Opin Urol* 2000;10:25-28.
7. Gil Rushton JR. Vesicoureteral Reflux and Scarring. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1027-1048.
8. Baker R, Maxted W, Maglath J, et al. Relation of Age, Sex and Infection to Reflux: Data Indicating High Spontaneous Cure Rate in Pediatric Patients. *J Urol* 1966;(95):27.
9. Bailey RR, Mailing TMJ, Swainson CP. Vesicoureteric Reflux and Reflux Nephropathy. In: Scherier RW, Gottschalk CW, editors. *Disease of the Kidney*. 5<sup>th</sup> ed. Boston: Little, Brown & Co; 1993. p. 689-727.
10. Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, et al. Development of New Renal Scars: A Collaborative Study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Jun;29(6486):1957-60.
11. Huland H, Busch R. Pyelonephritis Scarring in 213 Patients with Upper and Lower Tract Infections: Long-Term Follow-Up. *J Urol* 1984 Nov;132(5):936-9.
12. Winberg J, Bollgren I, Kallenius G, et al. Clinical Pyelonephritis and Focal Renal Scarring: A Selected Review of Pathogenesis, Prevention and Prognosis. *Pediatr Clin North Am* 1982 Aug;29(4):801-14.
13. Robins DG, Shah KJ, White RHR. Renal Scarring and Vesicoureteric Reflux. *Arch Dis Child* 1978;53:210.
14. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A Nonsurgical Approach to the Management of Primary Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 1987;138:941-946.
15. Smellie JM, Norman ICS. Reflux Nephropathy in Childhood. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, eds. *Reflux Nephropathy*. New York: Masson; 1979. p. 14-20.
16. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, et al. Cessation of Vesicoureteral Reflux for 5 Years in Infants and Children Allocated in Medical Treatment. The International Reflux Study in Children, European Branch. *J Urol* 1992;148(2):1662-1666.
17. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, 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;117:626-632.
18. Fallahzadeh MH, Sharbaf FG, Modarresi AR, Esmaili M. Primary Vesicoureteral Reflux in Iranian Children. *Indian Pediatr* 2007;44:128.
19. Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, Hawtrey CE, Cooper CS. Predictive Factors of Early Spontaneous Resolution in Children with Primary Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2007;178:1684-1688.
20. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of Randomized Clinical of Medical VS. Surgical Management of Infants and Children with Grades III and IV Primary Vesicoureteral Reflux (United States). *J Urol* 1992;148(2):1667-1673.
21. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International System of Radiographic Grading of Vesicoureteral Reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
22. Willi U, Treves S. Radionuclide Voiding Cystography. *Urol Radiol* 1983;5:161-173.

23. Miguel Z, Filho, Adriano A, Calado, Ubirajara, Barroso JR, Joao L. Amaro. Spontaneous Resolution Rates of Vesicoureteral Reflux in Brazilian Children: A 30-year Experience. *Int Braz J Urol* 2007;33:204-15.
24. Snodgrass W. Relationship of Voiding Dysfunction to Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux in Children. *Urology* 1991;38:341.
25. Jodal S, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship Among Vesicoureteral Reflux, Urinary Tract Infection and Renal Damage in Children. *J Urol* 2007; 178:647-651.
26. Greenfield SP, Ng M, Wan J. Experience with Vesicoureteral Reflux in Children: Clinical Characteristics. *J Urol* 1997;158:574-7.
27. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report on the Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 1997;157:1846-51.
28. Greenfield S, Ng M, Wan J. Resolution Rates of Low Grade Vesicoureteral Reflux Stratified by Patient Age at Presentation. *J Urol* 1997;157:1414.
29. Schwab CW, WU H, Selman H, Smithl. Spontaneous Resolution of Vesicoureteral Reflux: A 15-Year Perspective, *J Urol* 2002;168:2594.
30. Conway JJ, King LR, Belman AB. Detection of Vesicoureteral Reflux with Radionuclide: A Comparison Study with Roentgenographic Cystography. *Am J Roentgenol Radium. Ther Nucl Med* 1972 Aug;115(4):720-7.
31. Nasrallah PF, Sreeramulu N, Crawford J. Clinical Applications of Nuclear Cystography. *J Urol* 1982;128:550-3.
32. Prospective Trial of Operative Versus Non Operative Treatment of Severe Vesico-Ureteric Reflux in Children: Five Years Observation. Birmingham Reflux Study Group [editorial]. *Brit Med J* 1987;295:237-41.
33. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O, Olbing H, Smellie JM, Hirche H, et al. Characteristics at Entry of Children with Severe Primary Vesicoureteral Reflux Recruited for a Multicenter, International Therapeutic Trial Comparing Medical and Surgical Management. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1644-9.
34. Scholtmeijer RJ: Treatment of Vesicoureteric Reflux: Results after 3 years in a Prospective Study. *Child Nephrol Urol* 1991;11:29-32.
35. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-Year Results of Randomized Treatment of Children with Severe Vesicoureteral Reflux: Final Report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:785-792.
36. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and Surgery for Vesicoureteric Reflux: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Dis Child* 2003;88:688-94.
37. O'Donnell B. Reflections on Reflux. *J Urol* 2004;172:1635.
38. Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does Treatment of Vesicoureteric Reflux in Childhood Prevent End-Stage Renal Disease Attributable to Reflux Nephropathy? *Pediatrics* 2000;105:1236.
39. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The Presence of Vesicoureteric Reflux Does Not Identify a Population at Risk for Renal Scarring Following a First Urinary Tract Infection. *Arch Dis Child* 2005;90:73.