

درمان آنتی‌بیوتیکی داخل وریدی سرپایی در کودکان مبتلا به عفونت تب‌دار مجاری ادراری: کارآزمایی بالینی تصادفی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۳/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۷/۰۴

چکیده

زمینه و هدف: پیلو نفریت حاد کودکان می‌تواند منجر به اسکار کلیوی شود. توصیه استاندارد درمان عفونت تب‌دار مجاری ادراری بستری شدن و درمان آنتی‌بیوتیکی وریدی است. هدف این مطالعه مقایسه اثربخشی درمان سرپایی با سفتریاکسون و سفیکسیم با درمان بستری است. **روش بررسی:** در یک کارآزمایی بالینی تصادفی اثربخشی درمان داخل وریدی دو روزه سفتریاکسون و به دنبال آن سفیکسیم خوراکی تا هشت روز (گروه سرپایی) در مقایسه با درمان داخل وریدی چهار روزه سفتریاکسون و به دنبال آن سفیکسیم خوراکی تا شش روز (گروه بستری) مورد بررسی قرار گرفت. ۲۰۳ کودک سه ماهه تا ۱۵ ساله (۹۹ نفر در گروه سرپایی و ۱۰۴ نفر در گروه بستری) مبتلا به تب و عفونت مجاری ادراری از نظر پیامدهای بالینی کوتاه‌مدت (استریل شدن ادرار و قطع تب) و عوارض بلندمدت (بروز عفونت مجدد و اسکار کلیه) طی یک دوره چهار ماهه تحت نظر قرار گرفتند. **یافته‌ها:** کشت ادرار طی ۴۸ ساعت در تمام کودکان استریل شد. میانگین مدت زمان قطع تب به ترتیب در گروه سرپایی $(SD=12/62)$ و $27/58$ ساعت و در گروه بستری $(SD=17/06)$ $31/44$ ساعت بود ($p=0/067$). عود عفونت در ۹/۱٪ از کودکان گروه سرپایی و ۱۳/۴٪ از کودکان گروه بستری رخ داد ($p=0/326$). پیشرفت به سوی ایجاد اسکار کلیوی در ۱۱٪ از کودکان گروه سرپایی و ۷/۶٪ از کودکان گروه بستری رخ داد ($p=0/884$). **نتیجه‌گیری:** درمان سرپایی با سفتریاکسون وریدی به مدت دو روز و ادامه درمان با سفیکسیم خوراکی به مدت هشت روز یک روش درمان موثر در کودکان مبتلا به عفونت تب‌دار مجاری ادراری است.

کلمات کلیدی: عفونت مجاری ادراری، اسکار کلیه، سینتی گرافی، تکنزیوم ۹۹-دی‌مرکاپتوسوسکسینیک اسید، درمان سرپایی

رسول نصیری کالمرزی^۱

داربوش فهیمی^{۲*}

پیمان سلامتی^۳

پرستو رستمی^۱

۱- گروه کودکان

۲- گروه نفرولوژی

۳- گروه پزشکی اجتماعی

بیمارستان کودکان بهرامی

* نویسنده مسئول، تهران، بیمارستان کودکان بهرامی، خیابان دماوند، خیابان شهید کبابی
تلفن: ۷۷۵۵۶۹۶۹
email: fahimida@sina.tums.ac.ir

مقدمه

عفونت مجاری ادراری (UTI) یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریال در کودکان می‌باشد.^۱ UTI پس از عفونت‌های مجاری تنفسی در مقام دوم از نظر شیوع قرار دارد.^۲ پیلو نفریت حاد (Acute pyelonephritis) به گرفتاری پارانیشیم کلیه گفته می‌شود.^۳ بر خلاف ماهیت خوش‌خیم بیماری در بزرگسالان UTI در کودکان به عنوان یک علت موربیدیتی حاد و نیز افزایش فشار خون و نارسایی مزمن کلیه در سنین بعدی شناخته شده است. در بیشتر منابع شیوع بیماری ۳٪ در دختران و ۱٪ در پسران ذکر شده است، طی نخستین سال زندگی نسبت ابتلا پسر به دختر ۲/۸ تا ۵/۴ به یک می‌باشد که پس از یک تا دو سالگی ارجحیت جنسی با دختران است و این نسبت یک به ۱۰ می‌شود.^۴ علی‌رغم پیشرفت‌های بسیاری

که در زمینه شناسایی اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی این بیماری به دست آمده است هنوز در مورد روش درمان عفونت مجاری ادراری اتفاق نظر وجود ندارد و در بررسی‌هایی که تاکنون انجام شده است هیچ یک از روش‌های درمانی ارائه شده ارجحیت چندانی از نظر پیامدهای کوتاه‌مدت و بلندمدت بر یکدیگر نداشته‌اند، و به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتری جهت بررسی میزان اثربخشی روش‌های مختلف تجویز آنتی‌بیوتیک لازم باشد. امروزه تمایل ویژه‌ای نسبت به درمان داخل وریدی سرپایی تحت عنوان "outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT)" در طب اطفال مشاهده می‌شود. رشد روزافزون تمایل به استفاده از این روش متاثر از فاکتورهای گوناگونی از جمله ملاحظات اقتصادی، دسترسی به آنتی‌بیوتیک‌های با نیمه‌عمر طولانی، افزایش میزان پذیرش این روش

(دهیدراتاسیون < ۵٪، تشخیص بالینی پزشک، فشارخون سیستولیک کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه، زمان پر شدن مویرگی طولانی‌تر از سه ثانیه، استفراغ‌های مکرر)، بیماری زمینه‌ای مزمن. جهت تهیه نمونه ادرار در کودکان زیر سه سال از روش سوپراپوبیک (رشد هر تعداد باکتری پاتوژن، کشت مثبت تلقی می‌شد) و در صورت عدم موافقت والدین از طریق کیسه ادرار (رشد یک ارگانیزم واحد بالای 10^5 کلونی در ml کشت مثبت تلقی می‌شد) استفاده شد، و در کودکان بالای سه سال از نمونه وسط ادرار (کشت بیش از 10^5 کلونی در میلی‌لیتر از یک پاتوژن منفرد و یا بیش از 10^4 کلونی در میلی‌لیتر در کودک علامت‌دار به عنوان کشت مثبت در نظر گرفته شد) استفاده شد. جهت محاسبه حجم نمونه با در نظر گرفتن احتمال اسکار به دنبال ابتلا به UTI به میزان حدود ۳۵٪، چهار ماه پس از درمان آنتی‌بیوتیکی داخل وریدی و در نظر گرفتن اختلاف ۲۰٪ میان بروز اسکار کلیوی به روش درمان آنتی‌بیوتیکی داخل وریدی سرپایی و روش داخل وریدی بستری (۵۵٪) و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ (دو طرفه) حجم نمونه اولیه ۹۴ نفر در هر گروه محاسبه گردید و با در نظر گرفتن میزان ریزش بیماران در حدود ۱۰٪، حجم نهایی نمونه در هر گروه ۱۰۵ نفر در نظر گرفته شد.^۷ به منظور تصادفی نمودن بیماران به طور تصادفی در جدول اعداد تصادفی شروع به خواندن و یادداشت کردن اعداد نمودیم تا تعداد نمونه مورد نظر تامین گردد سپس اعداد فرد را در گروه سرپایی و اعداد زوج را در گروه بستری به ترتیب طبق توالی مورد نظر انتخاب کردیم. از آنجایی که در این مطالعه گروهی از بیماران به صورت سرپایی تحت درمان و پی‌گیری قرار گرفتند و اعمال blindness مستلزم بستری کردن تمام بیماران موجود در طرح بود و این امر از نظر اخلاقی و اقتصادی قابل توجیه نبود لذا در این تحقیق blindness انجام نشده است. در تمام کودکان سه ماهه تا ۱۵ ساله تبار که طبق معیارهای ورود به مطالعه از شک بالای ابتلا به عفونت مجاری ادراری برخوردار بودند پس از ارسال نمونه ادرار جهت انجام کشت بر حسب گروه درمان تجویز آنتی‌بیوتیک آغاز شد. به منظور تشخیص موارد احتمالی باکتری می و سپس در ابتدای بررسی از تمام بیماران کشت خون به عمل آمد. در بیماران گروه سرپایی پس از تجویز دو نوبت درمان داخل وریدی سفتریاکسون (۷۵mg/kg/Single Dose) دوره درمان ده روزه با تجویز سفیکسیم خوراکی (۸mg/kg) در دو دوز منقسم) به مدت هشت روز

درمان توسط بیماران و خانواده آنها در جامعه و کاهش عوارض روحی- روانی بستری در بیمارستان می‌باشد. این روش اغلب در کودکان غیرتوکسیک و یا هیدراته با عملکرد مناسب کلیوی و سایر اعضا مورد استفاده قرار می‌گیرد. رژیم‌های درمانی مورد استفاده علاوه بر لزوم انعطاف‌پذیری می‌بایست از آنتی‌بیوتیک‌های طول‌الاثر استفاده نمایند، تأثیر درمان در آنها به همان اندازه روش‌های معمول بستری باشد و فاقد هر گونه عارضه جانبی بارز باشند.^۵ با توجه به عدم انجام مطالعات گسترده در زمینه روش OPAT در درمان بیماران مبتلا به عفونت تبار مجاری ادراری و برای مقایسه نتایج حاصل از آن با نتایج سایر پروتکل‌های درمانی به‌ویژه روش‌های بستری در بیمارستان مطالعه‌ای به منظور مقایسه پیامدها و عوارض احتمالی درمان داخل وریدی سرپایی سفتریاکسون با روش داخل وریدی بستری در بیمارستان با سفتریاکسون در کوتاه‌مدت و بلندمدت انجام شد. نتایج حاصل از این تحقیق می‌تواند در ارائه پروتکل نوین درمانی عفونت مجاری ادراری تبار راهگشا باشد.

روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی به روش Parallel Design می‌باشد. جامعه مورد مطالعه کودکان تبار (درجه حرارت بالای $37/5^{\circ}\text{C}$ آکزیلاری) سه ماهه تا ۱۵ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه اورژانس بیمارستان کودکان بهرامی از بهمن ۱۳۸۴ لغایت مهر ۱۳۸۶ بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن سه ماه تا ۱۵ سال، داشتن علائم بالینی: درد پهلو و شکم، استفراغ و اسهال، تحریک‌پذیری و اختلالات تغذیه در شیرخواران، علائم ادراری (تکرر ادرار، سوزش ادرار، بی‌اختیاری ادرار، شب ادراری) در کودکان بزرگتر، فقدان شواهدی از سایر عفونت‌های توجیه‌کننده تب، داشتن شواهد آزمایشگاهی (لکوسیتوز بیش از ۱۵۰۰۰ در CBC، پیوری $(WBC > 5HPF)$ ، نیتريت مثبت و باکتریوری در U/A). تمام کودکان واجد معیارهای فوق در صورتی مبتلا به عفونت مجاری ادرار در نظر گرفته می‌شدند که کشت ادرار آنها مثبت بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: کشت ادرار منفی، سن زیر سه ماه (به‌علت همراهی بالای باکتری می و سپسیس)، ناهنجاری آناتومیکی مجاری ادراری، درمان آنتی‌بیوتیکی طی ۴۸ ساعت گذشته، عدم پذیرش توسط والدین، حساسیت به سفالوسپورین‌ها، تظاهرات Toxic

Fisher exact test و جهت متغیرهای کمی از Independent t test استفاده شد. خطای نوع اول (α) به میزان ۰/۰۵ انتخاب شد. از والدین تمام بیماران پس از دادن توضیحات کامل در مورد چگونگی مطالعه، هر یک از روش‌های درمان، لزوم انجام اسکن DMSA به‌عنوان بخشی از طرح و عوارض احتمالی رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. بیماران در هر زمانی که مایل بودند می‌توانستند از مطالعه خارج شوند. همچنین در صورت ایجاد علائم تب بالا و توکسیسمی بستری شده و از مطالعه خارج می‌شدند. کلیه اصول معاهده هلسینکی در مطالعه تحت نظر قرار گرفته و رعایت شدند. در مورد تمام بیماران از ویال‌های یک گرمی سفتریاکسون ساخت شرکت داروسازی لقمان و نیز سوسپانسیون‌های سفیکسیم ساخت شرکت فارابی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۲۰۳ بیمار (۹۹ نفر در گروه بیماران سرپایی و ۱۰۴ نفر در گروه بیماران بستری) طی چهار ماه مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های دموگرافیک بیماران در دو گروه درمان در جدول ۱ و یافته‌های معاینه در جدول ۲ مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج آزمایشات بیماران و مقایسه آنها در دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. پس از ۴۸ ساعت از شروع درمان علائم در کلیه بیماران رفع شد و کشت خون در تمام موارد باکتری می منفی شد. نتایج روش‌های مختلف تصویربرداری و مقایسه آنها در دو گروه درمان در ابتدای درمان در جدول ۴ نشان داده شده است. پیامدهای درمان نیز در جدول ۵ مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. میان عود عفونت در میان تمام بیماران اعم از گروه سرپایی و گروه بستری با میانگین سنی ($p=0/974$) و جنس ($p=0/543$) ارتباط معنی‌داری دیده نشد. عود عفونت در آن دسته از بیماران (اعم از سرپایی و بستری) که در انتهای مطالعه مبتلا به ریفلاکس بودند بیشتر بود ($p=0$). از آنجایی که در برخی منابع تاخیر در شروع درمان (فاصله بیش از ۴۸ ساعت میان بروز علائم و شروع درمان) به عنوان یک عامل خطر اسکار کلیه و بروز باکتری می شناخته شده است.^{۶،۷} این امر مورد بررسی قرار گرفت اما ارتباط معنی‌داری میان این متغیر با وجود اسکار کلیه ($p=0/96$) و باکتری می ($p=0/157$) مشاهده نشد. در کل بیماران مورد بررسی (هر دو گروه درمان) ارتباط معنی‌داری میان بروز اسکار کلیه در انتهای

تکمیل شد در مورد گروه درمان بستری، پس از بستری شدن بیماران، تحت درمان با سفتریاکسون وریدی (۷۵mg/kg در دو دوز منقسم) و سرم تراپی به مدت چهار روز قرار گرفتند و پس از آن دوره درمان ده روزه با تجویز سفیکسیم خوراکی تکمیل شد.^۱ در صورت عدم قطع تب پس از روز دوم آنتی‌بیوتیک داخل وریدی این حالت به‌عنوان شکست درمان تلقی شده و بیمار از مطالعه خارج می‌شد لازم به ذکر است که عدم استریل شدن ادرار در انتهای درمان نیز یکی دیگر از معیارهای شکست درمان در نظر گرفته شد.^۷ پی‌گیری‌های کشت مجدد ادرار پس از شروع درمان (طی ۴۸ ساعت از شروع درمان و ۷۲ ساعت پس از پایان درمان خوراکی) و قبل از انجام Voiding Cystourethrography (VCUG) انجام شد. در طول دوره پی‌گیری هرگاه مجدداً علائم عفونت مجاری ادراری عود نمود درخواست کشت ادرار مجدد شد. پی‌گیری‌های تصویربرداری در تمام بیماران در دو گروه به ترتیب زیر انجام شد: سونوگرافی از کلیه و مجاری ادراری طی سه روز اول درمان، VCUG در پسران و Radionuclide Cystography (RNC) در دختران طی دو هفته پس از تشخیص در انتهای درمان آنتی‌بیوتیکی، اسکن Dimercaptosuccinic Acid (DMSA) در هنگام شروع درمان (پس از اثبات عفونت) در تمام بیماران و چهار ماه پس از شروع درمان فقط در مواردی که اسکن اولیه آنان اختلال داشته است. به منظور اجتناب از تورش (bias) پروفیلاکسی در تمام بیماران اعم از موارد ابتلا به ریفلاکس مثانه به حالب و یا عدم ابتلا به آن انجام شد (براساس جواب آنتی‌بیوگرام). پی‌گیری (follow up) بیماران از طریق تشکیل پرونده پی‌گیری در درمانگاه تخصصی نفرولوژی بیمارستان برای هر دو گروه و نیز پی‌گیری‌های تلفنی در پایان درمان و سپس ماهی یکبار تا پایان دوره مطالعه (چهار ماه) انجام شد. اطلاعات بیماران در گروه بستری از پرونده بخش و در گروه سرپایی از پرونده‌های تشکیل شده برای درمانگاه تخصصی کلیه استخراج شد. نقطه پایان مطالعه (End point) پایان چهار ماه پی‌گیری و انجام DMSA مجدد (فقط در بیمارانی با اسکن اولیه مختل) در نظر گرفته شد. پیامدهای کوتاه‌مدت (مدت رفع تب و شکست درمان) و بلندمدت (عود عفونت و تغییرات DMSA اسکن) درمان در دو گروه ثبت گردید. پس از جمع‌آوری اطلاعات، با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست یازدهم تجزیه و تحلیل نتایج انجام گرفت. برای متغیرهای اسمی از آزمون χ^2 و

جدول-۱: مقایسه داده‌های دموگرافیک در دو گروه درمان

P	گروه بستری (n=104)	گروه سرپایی (n=99)	داده‌های دموگرافیک
0/96*			سن (ماه) میانگین (SD)
	37/31±39/8	37/05±32/76	
0/126*	40(38%)	28(28%)	سن کمتر از یک سال تعداد (%)
0/552#			جنس
	19(18%)	15(15%)	پسر، تعداد (%)
	85(82%)	84(85%)	دختر، تعداد (%)
0/427#	19(18%)	14(14%)	سابقه قبلی ابتلا به UTI، تعداد (%)
0/524#	5(4/8%)	5(5%)	ختنه در پسران، تعداد (%)

* Student's test #، χ^2 test، مقادیر $p < 0/05$ معنی دار است

دوره چهار ماهه و میانگین سنی ($p=0/419$)، جنس ($p=0/361$)، گروه سنی زیر یک سال ($p=0/506$)، سابقه عفونت قبلی ادرار ($p=0/051$)، میزان لکوسیتوز ($p=0/505$)، مدت تب پیش از شروع درمان ($p=0/095$)، میزان ESR ($p=0/222$)، درجه مثبت شدن CRP ($p=0/764$)، میزان پیوری ($p=0/157$) و باکتری می ($p=0/059$) وجود نداشت. در تمامی بیماران مورد مطالعه (هر دو گروه درمان) بروز اسکار کلیه در انتهای دوره چهار ماهه بررسی به طور معنی داری با افزایش شدت پیوری ارتباط مستقیم داشت ($p=0/018$)، همچنین اسکار کلیه در انتهای دوره چهار ماهه در موارد باقی ماندن ریفلاکس در انتهای بررسی (صرف نظر از Grade آن) به گونه‌ای معنی دار از

جدول-۲: مقایسه یافته‌های معاینه در دو گروه درمان در ابتدای درمان

P	گروه بستری (n=104)	گروه سرپایی (n=99)	یافته‌های معاینه
0/662#	42(40%)	37(37%)	بی قراری، تعداد (%)
0/311#	42(40%)	47(47%)	تکرر ادرار، تعداد (%)
0/973#	25(24%)	24(24%)	درد شکم، تعداد (%)
0/764#	63(60%)	62(62%)	سوزش ادرار، تعداد (%)
0/536#	27(25%)	22(22%)	بی اختیاری ادرار، تعداد (%)
0/524#	27(25%)	21(21%)	تندرنس، CVA، تعداد (%)
0/746*	38/61±0/77	38/64±0/8	میانگین تب °C (SD)
0/068*	31/44±17/06	27/58±12/62	مدت تب پس از درمان، (ساعت) میانگین (SD)

* Student's test #، χ^2 test، مقادیر $p < 0/05$ معنی دار است

جدول-۳: مقایسه نتایج آزمایش‌ها در دو گروه درمان در ابتدای درمان

P	گروه بستری (n=104)	گروه سرپایی (n=99)	نتایج آزمایش‌ها
0/862*			پیوری میانگین (SD)
	34/07±22/55	34/61±21/57	
0/224#	19(18%)	12(12%)	هماچوری، تعداد (%)
0/596#	17(16/3%)	19(19/1%)	نیتريت ادرار، تعداد (%)
0/512#			باکتری رشد کرده در کشت ادرار، تعداد (%)
	80(77/2%)	74(74/7%)	E-کولی
	8(7/6%)	12(12/2%)	کلبسیلا
	8(7/6%)	9(9/1%)	انتروباکتر
	8(7/6%)		سایر اجرام
0/936*			WBC خون محیطی، $\times 10^3/\text{mm}^3$ میانگین (SD)
	12638/46±5676/733	12576/26±5371/34	
0/913*	31/68±28/26	31/26±26/59	ESR، میانگین (SD)
0/313#			CRP، تعداد (%)
	15(14/5%)	21(21%)	1+
	24(23%)	19(19%)	2+
	21(20%)	26(26%)	3+≤
0/693#	5(4/8%)	6(6%)	کشت خون مثبت، تعداد (%)

* Student's test #، χ^2 test، مقادیر $p < 0/05$ معنی دار است

جدول-۴: مقایسه نتایج تصویربرداری در دو گروه درمان

P	گروه بستری (n=104)	گروه سرپایی (n=99)	نتایج تصویربرداری
0/581*	58(55/7)	59(59/5)	اسکن DMSA اولیه، تعداد (%)
	46(44/3)	40(40/5)	نرمال
			نقص کورتیکال
0/258*	46(44/3)	55(55/5)	درجه ریفلاکس در ابتدا، تعداد (%)
	38(36/5)	25(25/2)	نرمال
	15(14/4)	12(12/3)	خفیف (grade I,II)
	5(4/8)	7(7)	متوسط (grade III)
			شدید (grade IV,V)
0/172*	51(49)	63(63/5)	سونوگرافی اولیه، تعداد (%)
	31(30)	20(20/3)	نرمال
	14(13/4)	12(12/2)	هیدرونفروز
	8(7/6)	4(4)	فولنس
			لیتیزیس

* Student's test، مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار است

جدول-۵: مقایسه پیامدهای بلند مدت درمان در دو گروه درمان

P	گروه بستری (n=104)	گروه سرپایی (n=99)	پیامدهای بلند مدت
0/326*	14(13/4)	9(9/1)	عود عفونت، تعداد (%)
0/722#	5(4/8)	3(3)	شکست درمان، تعداد (%)
0/677*	31(29/8)	28(28)	تغییرات اسکن DMSA*، تعداد (%)
	3(2/9)	1(1)	بهبودی
	3(2/9)	1(1)	عدم تغییر
	12(11/6)	11(11)	پیشرفت به سوی اسکار
0/095*	41(39/4)	26(26)	درجه ریفلاکس در انتها**، تعداد (%)
	1(1)	-	نرمال
	3(2/9)	-	خفیف (grade I,II)
	13(12/6)	18(18)	متوسط (grade III)
			شدید (grade IV,V)

* Student's test، # test، مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار است، * از 86 بیماری (40 سرپایی، 46 بستری) که DMSA اسکن اولیه غیرطبیعی داشته‌اند، ** از 102 بیماری (44 سرپایی، 58 بستری) که در بررسی اولیه ریفلاکس داشته‌اند.

آنتی‌بیوتیک، مدت درمان و راه تجویز) که از عارضه پایدار کلیوی هم اجتناب کند وجود ندارد. در حال حاضر بیشترین روش‌های درمانی مورد استفاده جهت درمان UTI تب‌دار کودکان به صورت تماماً خوراکی سرپایی یا آمیزه‌ای از درمان وریدی نسبتاً طولانی بستری و به دنبال آن خوراکی می‌باشند.^{9,10} اما تاکنون بررسی جامعی جهت انجام درمان سرپایی آنتی‌بیوتیکی وریدی در پیلونفریت حاد انجام نشده است و در اکثر معهود مطالعاتی که به بررسی درمان سرپایی UTI پرداخته‌اند پی‌گیری از نظر پیامدهای طولانی مدت درمان و به‌خصوص بروز اسکار (Scar) انجام نشده است. همچنین در بیشتر

بروز بیشتری برخوردار بود ($p=0/034$)، در ضمن میان حداکثر درجه تب در ابتدای مطالعه و بروز اسکار کلیه در انتهای دوره چهار ماهه رابطه مستقیم معنی‌داری وجود داشت ($p=0/008$).

بحث

در گزارشی که Jodal و همکارانش در زمینه راه‌های درمان UTI تب‌دار ارائه داده‌اند انتخاب رژیم درمانی تا حدود زیادی بر اساس تجربه طبابت در نواحی مختلف ذکر شده است.⁸ در یک بررسی اجمالی می‌توان گفت که اتفاق نظری در مورد درمان پیلونفریت (نوع

آن بررسی‌ها از روش‌های تصویربرداری حساس جهت یافتن اسکارهای کلیوی استفاده نشده است.^{۱۱-۱۳} امروزه تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وریدی در یک بیمار به صورت سرپایی به‌خصوص در کودکان غیرتوکسیک (non toxic) و یا هیدراته با عملکرد کلیوی نرمال مورد توجه است.^{۱۴} این پروتکل درمانی علاوه بر انعطاف‌پذیری موارد زیر را می‌بایست در نظر داشته باشد: (۱) آنتی‌بیوتیک وریدی انتخاب شده باید طولانی اثر باشد. (۲) به اندازه آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در روش بستری موثر و مناسب باشد. (۳) والدین باید بپذیرند که مراجعه‌های بعدی داشته باشند. (۴) پذیرش و میزان تحمل بیماران باید به طور مرتب و دوره‌ای مورد بررسی قرار گیرد. (۵) درمان در مجموع باید ایمن باشد و نباید عوارض بارز جانبی به‌ویژه مرتبط با روش درمان سرپایی داشته باشد. در این تحقیق از ترکیبات نسل سوم سفالوسپورین‌ها (سفتریاکسون و سفیکسیم) استفاده شد زیرا این ترکیبات پوشش مناسبی بر روی اکثر جرم‌های اصلی مسئول UTI تب‌دار در کودکان دارند، طولانی اثر هستند و امکان تجویز تک دوز روزانه را فراهم می‌کنند، عوارض جانبی از جمله واکنش‌های حساسیتی اندکی دارند، مقاومت میکروبی نسبت به آنها اندک گزارش شده است، قیمت مناسبی دارند و در درمان باکتری گرم منفی تاثیر مناسبی دارند. میزان بروز باکتری (مثبت شدن B/C) در این تحقیق در مجموع ۵٪ بود که در مقایسه با سایر مطالعات (۴٪ تا ۹٪) کمتر بوده است.^{۱۵،۱۶} در مطالعه Gauthier و همکارانش^{۱۷} (جنتامایسین داخل وریدی روزانه سرپایی و سپس آموکسی‌سیلین خوراکی در ۲۱۲ کودک سه ماهه تا پنج ساله مبتلا به UTI) میزان باکتری ۱/۱٪ و در مطالعه Hoberman^۷ (مقایسه اثربخشی درمان خوراکی ۱۴ روزه با سفیکسیم با درمان اولیه سفوناکسیم وریدی به مدت سه روز و سپس سفیکسیم خوراکی به مدت ۱۱ روز در ۳۰۶ کودک یک تا ۲۴ ماهه مبتلا به UTI تب‌دار) این میزان ۴٪ بوده است. سن پایین به عنوان یک ریسک فاکتور برای بروز باکتری به دنبال UTI شناخته شده است.^{۱۵،۱۶} این ارتباط در مطالعه اخیر مشاهده نشد. Hoberman به علت بروز کم باکتری و محو شدن سریع آن پس از شروع درمان انجام کشت خون به صورت روتین در تمام کودکان مبتلا به UTI تب‌دار را زیر سؤال برده‌اند،^۷ هر چند این یافته‌ها در مطالعه اخیر نیز مشاهده می‌شود اما با توجه به اینکه از نظر بالینی (به‌خصوص در سنین شیرخوارگی) افتراق موارد

باکتری از غیر آن امکان‌پذیر نیست،^۷ توصیه به انجام کشت خون پیش از آغاز درمان به صورت سرپایی عاقلانه به نظر می‌رسد. در این مطالعه کشت ادرار تمام بیماران طی ۴۸ ساعت منفی شد Hoberman و همکارانش نیز این یافته را در گزارش خود ذکر کرده‌اند و بر این اساس توصیه می‌نمایند در صورت انتخاب رژیم آنتی‌بیوتیکی بر اساس آگاهی از حساسیت میکروبی مناسب U/C مجدد در ۴۸ ساعت اول به طور روتین انجام نشود.^۷ عود عفونت در دو گروه درمان مشابه و اندک بود (۱۱٪ کل بیماران) که از این نظری مشابه نتایج سایر مطالعات می‌باشد. در مطالعه اخیر شکست درمان (عدم قطع تب و منفی نشدن کشت ادرار) در دو گروه درمان تفاوتی با هم نداشتند. این یافته در مطالعه Hoberman نیز تایید شده است.^۷ جهت تشخیص ضایعات کلیوی از DMSA اسکن که یکی از حساس‌ترین روش‌ها در تشخیص آسیب کلیوی است استفاده شد، این روش یک معیار معتبر جهت تخمین وجود و وسعت ضایعه است.^{۲۱-۲۱} پیلونفریت حاد و اسکارهای ناشی از ضایعات قبلی هر دو می‌توانند یافته‌های مشابهی در DMSA اسکن ایجاد کنند بنابراین ممکن است میزان درگیری کلیه در پیلونفریت حاد بیش از مقدار واقعی تخمین زده شود که به نوبه خود از اشکالات این روش محسوب می‌شود.^{۲۲} خوشبختانه در این بررسی در اسکن اولیه کلیه بیماران هیچ نشانه‌ای از اسکار وجود نداشت. در بررسی‌هایی که در گذشته توسط DMSA اسکن در مورد یافته‌های پیلونفریت حاد در کودکان انجام شده است میزان اسکار ۳۵٪ تا ۶۰٪ تخمین زده شده است.^{۲۳-۲۵} در این تحقیق میزان بروز یافته‌های غیرطبیعی در اسکن اولیه ۴۲٪ بوده است که هیچکدام دچار اسکار نبودند این نکته بیانگر مناسب بودن معیارهای ورود و خروج بوده است. میزان اسکار کلیوی در انتهای مطالعه نیز در کل و نیز هر یک از زیر گروه‌های درمانی حدود ۱۱٪ بوده است. این میزان واضحاً از مقادیری که در سایر منابع ذکر شده است کمتر است، اما Hoberman و همکارانش میزان اسکار را ۹/۶٪ گزارش کرده‌اند البته آنان مطالعه خود را در کودکان کوچکتر از دو سال که بد حال نبودند انجام داده‌اند و از هیچ عامل احتمالی که می‌تواند بر شیوع این ضایعات تاثیر داشته باشد نامی نبرده‌اند.^۷ در بررسی Benador و همکارانش میزان بروز کلی اسکار ۳۵٪ و در زیر گروه‌های آنها ۳۳٪ بوده است.^۶ Levchenko (درمان وریدی سه روزه در مقایسه با هفت روزه) میزان اسکار نهایی را کمتر از ۱۵٪ گزارش

ارتباطی را با احتیاط تفسیر کرده و علت آن را جمعیت کوچکتر پسرهای زیر یکسال عنوان کرد).^۶ ریفلاکس مثانه به حالب شایع‌ترین ناهنجاری ادراری در کودکان است.^۱ Hellstrom بیان کرد که تنها اقلیتی از کودکان مبتلا به اسکار کلیه پس از ابتلا به پیلونفریت ریفلاکس ندارند.^{۳۸-۳۶} در مطالعه ما نیز میزان اسکار در بیماران مبتلا به ریفلاکس در انتهای بررسی (صرف نظر از درجه آن) در هر دو گروه درمان بیشتر بود. در بررسی Hoberman نیز اسکار به طور معنی‌داری در درجه سه و چهار ریفلاکس بیشتر بود.^۷ اما در تحقیق Benador ارتباطی میان ریفلاکس و اسکار کلیه وجود نداشت.^۶ با اجرای این روش صرف نظر از کاهش هزینه‌های درمانی، آسیب روحی روانی ناشی از بستری در کودکان کاهش می‌یابد و احتمال ابتلا به عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی کاهش می‌یابد. هرچند این روش نسبت به روش‌های درمانی خوراکی تهاجمی‌تر است اما از آنجایی که نگرانی درمانگر در مورد بروز بالای استفراغ و عدم تحمل خوراکی به‌ویژه در سنین پایتتر و نیز مراجعات مرتب در روزهای اول درمان را رفع می‌کند و همچنین احتمال ادامه باکتری می‌دهد، مناسب‌تر به نظر می‌رسد. با استفاده از نتایج به دست آمده درصد بروز اسکار در گروه درمان سرپایی ۲۷/۵٪ و در گروه درمان بستری ۲۶٪ به دست آمده است. در مرحله بعد توان مطالعه محاسبه گردید که با توجه به پایین بودن آن می‌توان گفت که عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری در این مطالعه ممکن است به علت کم بودن تعداد نمونه تحت مطالعه باشد. بنابراین انجام مطالعات با تعداد نمونه بیشتر توصیه می‌گردد. بر اساس یافته‌های این تحقیق، شروع درمان با سفتریاکسون وریدی به روش سرپایی به مدت دو روز و ادامه درمان با سفیکسیم خوراکی تا ۱۰ روز به منظور تکمیل دوره درمان در کودکان سه ماهه تا ۱۵ ساله مبتلا به UTI تبادار از نظر نتایج کوتاه‌مدت (قطع تب و آزمایشگاهی) و بلندمدت (عود عفونت و اسکار کلیوی) با رژیم درمانی بستری وریدی چهار روزه سفتریاکسون تفاوت معنی‌داری ندارد. نویسندگان این مقاله هیچ ارتباط مادی و معنوی با شرکت‌های داروسازی لقمان و فارابی ندارند.

References

- [No authors listed]. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52.
- Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Clinical Pediatric Nephrology. 2nd ed. Kanwal K, Kher K, Schnaper W,

کرد.^{۲۶} کمتر بودن فراوانی اسکار کلیه در بیماران حاضر در این مطالعه را شاید بتوان به شروع درمان به موقع و معیارهای ورود به مطالعه (انتخاب بیماران غیر بدحال) نسبت داد. در بسیاری از متون سن زیر یکسال به عنوان یک عامل خطر اسکار کلیه در نظر گرفته شده است.^{۲۷-۲۹} در تحقیق ما این خطر نشان داده نشده است. این عدم ارتباط توسط Hoberman نیز تایید شده است.^۷ Benador ارتباط معنی‌داری میان بروز اسکار و سن یافت به گونه‌ای که تغییرات مربوط به اسکار در سنین بالای یکسال بیشتر بوده است.^۶ این شواهد در برخی مطالعات دیگر هم مطرح شده است.^{۳۰} بر اساس این یافته‌ها بنادر و همکارانش این فرضیه را مطرح می‌کنند که آسیب‌پذیری کلیه با افزایش سن بیشتر می‌شود. شاید بتوان این اختلاف در نتایج را به تفاوت در گروه‌های سنی بیماران، تفاوت در معیارهای ورود به مطالعه، تفاوت در نوع آنتی‌بیوتیک مورد استفاده و نوع تکنیک انجام DMSA اسکن نسبت داد. یکی از مهمترین عواملی که احتمالاً بر روی اسکار کلیوی تاثیر دارد فاصله زمانی میان شروع عفونت و شروع درمان مناسب می‌باشد.^{۳۳،۳۱،۳۲} بر اساس مطالعات آزمایشگاهی آسیب کلیه نتیجه مستقیم واکنش التهابی حاد می‌باشد که مدت زمان این واکنش، شدت و وسعت ضایعه را تعیین می‌کند.^{۳۳،۳۴} اما در مطالعه ما اسکار در انتهای درمان با مدت تب پیش از شروع درمان و شدت التهاب (میزان تب، میزان WBC خون محیطی، میزان ESR و درجه مثبت شدن CRP) ارتباط نداشت. این یافته‌ها در مطالعه Benador^۶ و ژاکوبسن^{۳۳} نیز مشاهده شده است. شاید بتوان این تفاوت در بروز اسکار در بررسی‌های مختلف را به تفاوت در گروه‌های مورد مطالعه به خصوص از نظر سنی نسبت داد هر چند که به نظر می‌رسد به غیر از سن عوامل دیگری از جمله ژنتیک در ایجاد اسکار کلیه دخیل باشند از جمله Metin Kaya Gurgoze در مطالعه خود نقش procalcitonin و سایتوکاین‌های پیش التهابی (IL-1 β , IL-6, TNF- α) را در پیش‌بینی ابتلا به پیلونفریت حاد و احتمال ایجاد اسکار کلیه مطرح کرد.^{۳۵} در مطالعه ما جنس تاثیر بر روی بروز اسکار نداشت اما Benador در تحقیق خود چنین ارتباطی را بیان کرد (هرچند خود آنها وجود چنین

- Makler SP, editors. United States: McGraw, Hill; 2007. p. 553-75.
- Elder JS. Urinary tract infections. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, editors. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p. 2223-8.
- Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 379-400.

5. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1651-72.
6. Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan JP, Willi UV, Engel-Bicik I, Nadal D, et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Child* 2001; 84: 241-6.
7. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79-86.
8. Jodal U. Treatment trials on children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 278-9.
9. Givner L. Therapy of acute pyelonephritis from hospital to home. *Semin Pediatr Infect Dis* 1990; 1: 349-62.
10. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nusslé D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124: 17-20.
11. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *Am J Med* 1988; 85: 793-8.
12. Marild S, Hellström M, Jodal U, Edén CS. Fever, bacteriuria and concomitant disease in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 36-41.
13. Dagan R, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, et al. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 198-203.
14. Hellerstein S. Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 395-406.
15. Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care* 1995; 11: 280-4.
16. Pitetti RD, Choi S. Utility of blood cultures in febrile children with UTI. *Am J Emergency Med* 2002; 20: 271-4.
17. Gauthier M, Chevalier I, et al. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics* 2004; 114: 202-9.
18. Berg U. Long term follow up of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol* 1992; 148: 1715-20.
19. Björngvinsson E, Majd M, Eggli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-99m scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 539-43.
20. Farnsworth RH, Rossleigh MA, Leighton DM, Bass SJ, Rosenberg AR. The detection of reflux nephropathy in infants by Tc-99m studies. *J Urol* 1991; 145: 542-6.
21. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 1-5.
22. Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 221-6; discussion 227.
23. Jakobssen B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.
24. Stokland E, Hellström M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr* 1996; 129: 815-20.
25. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17-9.
26. Levtchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 878-84.
27. Martinell J, Lidin-Janson G, Claesson I, Jodal U. Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 131-6.
28. Gleeson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1282-3.
29. Pylkkanen J, Vilska J, Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 879-83.
30. Honkinen O, Jahnukkainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 630-4.
31. Winberg J, Bollgren I, Källenius G, Möllby R, Svenson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 801-14.
32. Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol* 1983; 129: 1190-4.
33. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 108-20.
34. Glauser MP, Lyons JM, Braude AI. Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. *J Clin Invest* 1978; 61: 403-7.
35. Gürgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Ciftçi I, et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1445-8.
36. Hellström M, Jacobsson B, Marild S, Jodal U. Voiding cystourethrography as a predictor of reflux nephropathy in children with urinary-tract infection. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 801-4.
37. Arya SC, Agarwal N. Re: Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 267-9.
38. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, 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. *J Urol* 2008; 179: 674-9.

Outpatient parenteral antimicrobial therapy in children with febrile urinary tract infection: a prospective randomized clinical trial

Received: May 22, 2008 Accepted: September 25, 2008

Abstract

Nasiri Kalmarzi R¹
Fahimi D.^{*2}
Salamati P.³
Rostami P.¹

1- Pediatrician

2- Pediatric Nephrologist

3- Specialist in Community and Preventive Medicine Sciences

Tehran University of Medical Sciences, Bahrami Children's Hospital

Background: Acute pyelonephritis may lead to permanent renal scarring. The standard recommendation for treatment of febrile children with urinary tract infection (UTI) is hospitalization for intravenous antibiotics. The purpose of this study was to compare the efficacy of outpatient intravenous ceftriaxone and cefixime versus inpatient of the same regimen for children with febrile UTI.

Methods: In a randomized clinical trial, we compared the efficacy of administration two days intravenous ceftriaxone followed by an oral cefixime for eight days (as outpatient group) versus four days intravenous ceftriaxone followed by an oral cefixime for six days (as inpatient group), in 203 children (99 cases in outpatient group and 104 cases in inpatient group) 3 months to 15 years of age with febrile UTI, in terms of short-term clinical outcomes (sterilization of the urine and defeverescence) and long-term morbidity (incidence of reinfection and renal scarring documented by DMSA scintigraphy).

Results: Repeat urine cultures were sterile within 48 hours in all children, mean time to defeverescence was 27.58 (SD=±12.62) and 31.44 (SD=±17.06) hours for children in outpatient and inpatient groups, respectively (P=0.067). Reinfection occurred in 9.1% of outpatient and 13.4% of inpatient group (P=0.326). Renal scarring developed in 11% of children of outpatient and 7.6% of children of inpatient group (P=0.884). There was no significant difference between the two groups in respect of renal scarring.

Conclusions: Outpatient ceftriaxone for two days followed by cefixime to complete a 10 days course can be recommended as a safe and effective treatment for children with febrile UTI.

Keywords: Urinary tract infection, renal, scar, DMSA, outpatient, therapy

*Corresponding author: Bahrami Children's Hospital, Shaheed Kiaee St, Damavand Ave, Tehran
Tel: +98-21-77556969
email: fahimida@sina.tums.ac.ir