

## โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยเด็ก

พรชัย กิ่งวัฒนกุล\*

**Kingwatanakul P. Pediatric urinary tract infection. Chula Med J 1998 Feb;41(2): 121-6**

*The evolution of the concepts regarding the pathogenesis of renal injury in children with urinary tract infection (UTI) is reviewed. Vesicoureteral reflux (VUR) is now a well-known predisposing factor. The host-parasite interaction led to identification of several virulence factors among uropathogenic Escherichia coli. Intravenous pyelogram (IVP) and voiding cystourethrogram (VCUG) have been diagnostic tools in the evaluation of children with UTI for decades. Ultrasonogram and nuclear medicine are the newer imaging techniques. The major goal in the management of children with UTI is to prevent progressive renal damage that leads to hypertension and end-stage renal disease. The management of children with UTI is also discussed.*

**Key word :** *Pediatric urinary tract infection.*

Reprint request : Kingwatanakul P. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10300, Thailand.

Received for publication. December 15, 1997.

Urinary tract infection (UTI) เป็นโรคที่มีหลักฐานบันทึกย้อนหลังไปถึงกว่า 3,500 ปี ความก้าวหน้าทางการแพทย์เกี่ยวกับโรคนี้เริ่มในคริสต์ศตวรรษที่ 18 จากข้อสังเกตของ Pasteur ว่าปัสสาวะเป็นอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียได้ดี ในปี ค.ศ. 1894 เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของ cystitis ชนิดแรกก็ถูกค้นพบ Escherich ศึกษารแพทย์ชาวเยอรมัน ซึ่งต่อมาได้รับการตั้งชื่อว่า *Escherichia coli*<sup>(1)</sup>

### UTI, vesico-ureteral reflux , reflux nephropathy และ renal scars

ก่อนปี ค.ศ.1960 แพทย์ส่วนใหญ่โดยเฉพาะ urologist เชื่อว่า bladder outlet obstruction เป็นสาเหตุสำคัญของ vesico-ureteral reflux (VUR) และรักษา VUR ด้วย transurethral resection และ Y-V plasty เพื่อขยาย bladder outlet และ relieve obstruction เมื่อความนิยมในการตรวจ voiding cystourethrogram เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่เป็น UTI แพทย์ก็พบว่าอุบัติการณ์ของ VUR มีสูงมากในกลุ่มเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี และไม่พบ bladder outlet obstruction<sup>(2)</sup> มีผู้ตั้งสมมุติฐานว่า primary VUR ในเด็กเป็นผลมาจาก congenital anomalies ที่ ureterovesical junction ซึ่งได้รับการสนับสนุนและเชื่อถือมาจนถึงปัจจุบัน การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า จะตรวจพบ VUR ประมาณ 40% ในผู้ป่วยเด็ก UTI อายุน้อยกว่า 1 ปี และ ประมาณ 25 % ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-5 ปี นอกจากนี้ ยังมีหลักฐานว่า VUR อาจมีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ โดยประมาณ 1 ใน 3 ของพี่น้องผู้ป่วยจะตรวจพบ VUR เช่นกัน อุบัติการณ์จะเพิ่มสูงมากถึง 46% ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 เดือน<sup>(3)</sup>

ในปี ค.ศ.1968 Hodson รายงานการพบ intrarenal reflux (IRR) เป็นครั้งแรก โดยจากการตรวจ VCUg พบว่ามี pyelotubular backflow ของ

contrast เข้าไปในเนื้อไต การศึกษาต่อมาพบว่า renal papillae ที่ upper และ lower pole ของไตมีโครงสร้างเป็น composite papillae ที่มีรูเปิดกว้างกว่า simple papillae ที่ตำแหน่งอื่นของไต ทำให้บริเวณ upper และ lower pole เสี่ยงต่อการเกิด intrarenal reflux และ renal scars มากที่สุด<sup>(4)</sup>

หลังจากปี ค.ศ.1970 เริ่มมีการใช้คำว่า reflux nephropathy (RN) โดยมุ่งไปที่ความสัมพันธ์ระหว่าง UTI, VUR, และ IRR ในการเกิด renal scars (UTI + VUR + IRR = RN)<sup>(5)</sup> Winberg<sup>(6)</sup> รายงานการติดตามผู้ป่วยเด็ก UTI 596 ราย ผู้ป่วยร้อยละ 43 อายุน้อยกว่า 1 ปี ในกลุ่มนี้พบ VUR ร้อยละ 40 ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 1 ปี พบ VUR ร้อยละ 25 การตรวจ IVP พบ scars ใน 23 kidneys แต่กลับพบว่าเพียง 8 ใน 23 kidneys เท่านั้นที่มี significant reflux ในรายงานดังกล่าวยังพบว่าผู้ป่วยบางรายไม่เกิด scars ทั้งที่มี high grade reflux และ IRR ดังนั้น กลไกการเกิด renal scars น่าจะมีปัจจัยอื่นๆประกอบนอกเหนือไปจาก VUR โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่มี significant reflux

### Bacterial virulence และ host resistance

การศึกษากลไกการเกิด renal scars ในผู้ป่วยที่ไม่มี reflux นำไปสู่การวิจัยเกี่ยวกับ bacterial virulence และ host resistance พบว่า *Escherichia coli* บางสายพันธุ์สามารถก่อให้เกิด UTI ได้ด้วยโครงสร้างที่ยื่นออกมาจากผิวของแบคทีเรียเรียกว่า pili หรือ fimbriae pili ช่วยให้เชื้อโรคสามารถเกาะติด (adherence) กับเยื่อบุทางเดินปัสสาวะ แบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตามคุณสมบัติการจับกับน้ำตาล mannose คือ type I (mannose-sensitive) และ type II (mannose-resistant)<sup>(7-9)</sup>

Type I pili เป็น adhesin ที่จับกับ mannose residues ของ Tamm-Horsfall protein ในปัสสาวะ secretory IgA และ phagocytic cell ส่วน type II pili จะจับกับ receptor ที่มี disaccharide  $\alpha$ Gal(1-4)  $\beta$ -Gal ซึ่งมีโครงสร้างเหมือนกับ glycosphingolipid ของ P blood group receptor ดังกล่าวพบได้ที่ uroepithelial tissues, ไต, ลำไส้ใหญ่ แต่ไม่พบบน phagocytic cell

Type II pili เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด acute pyelonephritis และเป็น virulence factor ที่สำคัญที่สุดของ *Escherichia coli* เชื้อที่มี type II pili จะเกาะติดกับเยื่อทางเดินปัสสาวะได้ โดยไม่ถูกจับทำลายโดย phagocytic cell และก่อให้เกิด pyelonephritis ได้แม้แต่ในผู้ป่วยที่ไม่มี VUR เชื้อโรคที่มี type II pili จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด urinary tract infection type I pili ไม่เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิด acute pyelonephritis แต่ในกรณีที่มีการติดเชื้อจากเชื้อที่มี type I pili จะก่อให้เกิด inflammatory response อย่างมากจากการกระตุ้น phagocytic cell

ระบบทางเดินปัสสาวะมีกลไกป้องกัน UTI โดยการสร้างและขับน้ำปัสสาวะลงมาสู่กระเพาะปัสสาวะอยู่ตลอดเวลาซึ่งช่วยลดปริมาณของเชื้อโรคที่อาจเล็ดลอดเข้ามาได้ ผู้ป่วยที่มี voiding dysfunction หรือ unstable bladder มักจะมีปริมาณปัสสาวะที่ตกค้างหลังการถ่ายปัสสาวะ (postvoid residual volume) มากกว่าปกติ และมีความดันภายในกระเพาะปัสสาวะที่สูงกว่าปกติ จะเสี่ยงต่อการเกิด UTI บางรายอาจเกิด secondary VUR ในทางกลับกันผู้ป่วยบางรายมีการถ่ายปัสสาวะน้อยครั้งเกินไป (infrequent voiding or lazy bladder syndrome) ทำให้มี stasis และ bladder overdistension ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิด urinary tract infection เช่นกัน<sup>(10-12)</sup>

เด็กเพศชายที่มี phimosis จะเสี่ยงต่อการเกิด urinary tract infection มากกว่าเด็กที่ได้ทำ circumcision เชื่อว่าเนื่องมาจาก colonization ของแบคทีเรียที่ urethral meatus ในช่วงอายุ 6 เดือนแรกเป็นเหตุสำคัญ(12)

### Imaging studies

ผู้ป่วยเด็ก UTI ที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ทุกรายควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวินิจฉัย เพื่อค้นหาความผิดปกติทางโครงสร้างของระบบทางเดินปัสสาวะที่อาจเป็นปัจจัยทำให้เกิด UTI เช่น VUR, urinary obstruction เช่น ureteropelvic junction obstruction, และตรวจเพื่อประเมิน renal damage<sup>(1)</sup> ในอดีต intravenous pyelogram (IVP) และ voiding cystourethrogram (VCUG) เป็นการตรวจค้นขั้นต้นที่สำคัญ ซึ่งส่วนใหญ่จะทำ VCUG ภายหลังจากเกิด UTI นาน 4-6 สัปดาห์

ปัจจุบัน การตรวจด้วย ultrasonogram และ isotope เริ่มมาแทนที่ IVP และ VCUG การตรวจ cystogram ด้วย radionuclide มี radiation dose ต่ำเพียง 12% ของ fluoroscopic VCUG<sup>(13)</sup> แต่ก็มีข้อจำกัดที่มี resolution ไม่ดีเท่า VCUG จึงไม่เหมาะสมที่จะใช้ตรวจหา posterior urethral valve ในเด็กชาย

การใช้สาร <sup>99m</sup>Tc-labeled glucoheptonate หรือ dimercaptosuccinic acid (DMSA) ซึ่งถูก uptake โดย proximal renal tubular cells ทำให้เราประเมิน proximal renal tubular cell transport ได้ การอักเสบติดเชื้อที่ไตทำให้หน้าที่ดังกล่าวเสียไปเห็นเป็น defect (photopenic area) ในเนื้อไต การตรวจด้วยวิธีนี้ได้ผล positive 50 ถึง 85 %<sup>(14)</sup> เมื่อทำการตรวจภายในสัปดาห์แรกในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงบ่งว่าเป็น acute pyelonephritis และเมื่อทำการตรวจ

ซ้ำใน 4-6 เดือนต่อมา defect ในเนื้อไตจะคงอยู่เป็น scars ประมาณครึ่งหนึ่ง<sup>(14,15)</sup> ที่น่าสนใจคืออุบัติการณ์ของ VUR มีเพียง 25 ถึง 40% ของผู้ป่วยที่มี defect จากการตรวจด้วย isotope ดังกล่าวเท่านั้น ซึ่งยืนยันว่ากลไกการเกิด renal scars น่าจะมีปัจจัยอื่นๆ ประกอบ นอกเหนือไปจาก VUR

นอกจากการตรวจหา renal scar ด้วย radio-nuclide ดังกล่าวแล้ว เรายังตรวจหา renal scars ได้ด้วย IVP หรือ renal ultrasonogram แต่ได้ผลน้อยกว่า

### Renal scars และ complications

จุดมุ่งหมายหลักในการรักษา UTI ในเด็ก คือ เพื่อป้องกัน progressive renal damage และปัญหาที่อาจติดตามมาภายหลังคือ ความดันโลหิตสูง และไตวาย<sup>(6)</sup> Wolfish<sup>(16)</sup> รายงานการติดตามผู้ป่วย focal renal scars 48 ราย เป็นเวลาเฉลี่ย 9.6 ปี (0.4-21 ปี) ไม่พบผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงเลย Jacobson<sup>(17)</sup> ติดตามผู้ป่วย 30 ราย เป็นเวลาเฉลี่ย 27 ปี (22-41 ปี) พบว่า 23% เป็นความดันโลหิตสูง อาจพอสรุปได้ว่าผู้ป่วยที่มี focal renal scars มีความเสี่ยงที่จะเกิดความดันโลหิตสูงประมาณ 20% และต้องติดตามผู้ป่วยยาวนานหลายสิบปี

การเกิด progressive renal damage จนเป็น end-stage renal disease (ESRD) พบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วยที่มี renal scars<sup>(1)</sup> มักเป็นผู้ป่วยที่เป็น UTI เมื่ออายุน้อยกว่า 1 ปี มี renal dysplasia, megacystic-megaureter syndrome หรือ posterior urethral valve ร่วมด้วย<sup>(18, 19)</sup>

### Management

ในยุคก่อนการใช้ยาปฏิชีวนะ นิยมรักษา UTI โดยการปรับลด pH ของปัสสาวะด้วย ketogenic diet และ mandelic acid จน pH ของปัสสาวะต่ำกว่า 5.0

เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของ *Escherichia coli* ซึ่งไม่สะดวก เมื่อมีการค้นพบ sulfonamide ในปี ค.ศ. 1935 การรักษาด้วยการปรับ pH ของปัสสาวะเสื่อมความนิยมลง และถูกแทนที่ด้วยยาปฏิชีวนะ<sup>(1)</sup>

ในปัจจุบันการรักษา UTI ในเด็กเล็กมักจะทำให้ parenteral antibiotics เช่น ยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins เช่น ceftriaxone หรือ กลุ่ม amino-glycosides จนไข้ลดลง 24-48 ชั่วโมง แล้วต่อด้วย oral antibiotics จนครบ 10-14 วัน ในรายที่มี bacteremia ร่วมด้วย ควรให้ parenteral antibiotics นานขึ้นเป็น 7-10 วัน แล้วต่อด้วย oral antibiotics ในเด็กโตที่ไม่มีไข้สูงและทานได้ดีสามารถให้ parenteral antibiotics ชนิด long acting เช่น ceftriaxone 50-100 mg/kg/day IM และ oral antibiotics แล้วนัดติดตามผลใน 24-48 ชั่วโมง แพทย์อาจรักษา cystitis ในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี ด้วยยาปฏิชีวนะนานเพียง 1 สัปดาห์ โดยทั่วไปแล้วไม่แนะนำให้รักษา UTI ในเด็กด้วยการรักษาชนิดระยะสั้น 3-5 วัน<sup>(14)</sup>

ผู้ป่วยที่มี VUR ทุกรายควรได้รับ prophylactic antibiotics (CoTrimoxazole 1-2 mg/kg/day ของ Trimetroprim หรือ Nitrofurantoin 1-2 mg/kg/day) จนกระทั่ง มี regression ของ VUR หรือ จนกระทั่งอายุ 5 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่สามารถเกิด scar ได้บ่อย การผ่าตัด ureter reimplantation จะทำในผู้ป่วยที่มี break through infection และผู้ป่วยที่มี high-grade VUR (grade 4-5) บางราย

ผู้ป่วยที่ไม่มี VUR แล้วมี recurrent infections โดยเฉพาะในรายที่เป็นบ่อยกว่า 2 ครั้งในระยะเวลา 6 เดือน ควรได้รับ prophylactic antibiotics เช่นเดียวกับเด็กที่มี VUR

เด็กชายที่มี phimosis ควรพิจารณาทำ circumcision<sup>(20)</sup> ในรายที่เป็น voiding infrequency ควร

แนะนำให้มีย voiding schedule ที่เหมาะสม (ทุก 2-3 ชั่วโมง) เพื่อป้องกัน bladder overdistension และ bladder colonization ผู้ป่วยที่มี voiding dysfunction ควรได้รับยาในกลุ่ม anticholinergic เช่น oxybutinin, propantheline และ hyoscyamine เพื่อลด activity ของ bladder muscle<sup>(11, 12)</sup>

### สรุป

UTI ในผู้ป่วยเด็ก มีวิธีการดูแลรักษาแตกต่างจากผู้ใหญ่ การรักษาได้อย่างถูกต้องและทันท่วงทีมีความสำคัญในการลดอาการแทรกซ้อน ตรวจทางรังสีวินิจฉัยเป็นสิ่งจำเป็นและควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับสถาบันที่ดูแลผู้ป่วย แผนการรักษาระยะยาวเป็นสิ่งจำเป็นโดยเฉพาะในรายที่มี VUR, renal scars จึงต้องอธิบายให้พ่อแม่หรือผู้ปกครองทราบและเข้าใจถึงแนวทางการติดตามการรักษาและการปฏิบัติในระยะยาว

### อ้างอิง

1. Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 1996 Jul;50(1):312-29
2. Smith DR. Critique on the concept of vesical neck obstruction in children. *JAMA* 1969 Mar 3;207(9):1686-92
3. Noe HN. The current status of screening for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1995 Oct;9(5):638-41
4. Hodson J. Reflux nephropathy. *Med Clin N Am* 1978 Nov;62(6):1201-21
5. Smellie JM, Normand ICS, Katz G. Children with urinary infection:a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney Int* 1981 Dec;20(6):717-22
6. Winberg J, Bollgren I, Kallenius G, Mollby R, Svenson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin N Am* 1982 Aug;29(4):801-14
7. Fuenfstueck R, Smith JW, Tschaepe H, Stein G. Pathogenetic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin Nephrol* 1997 Jan;47(1):13-18
8. Roberts JA. Tropism in bacterial infections: urinary tract infection. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1552-9
9. Gibbons MD. Clinical and experimental analysis of nonreflux pyelonephritis. *Dial Pediatr Urol* 1996;19:2-3
10. Homsy YL. Dysfunctional voiding syndromes and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1994 Feb;8(1):116-421
11. Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin N Am* 1995 Feb;22(1):75-93
12. Shortliffe LMD. The management of urinary tract infections in children without urinary tract abnormalities. *Urol Clin N Am* 1995 Feb;22(1):67-73
13. Bloom DA. Voiding cystourethrography : basic techniques and radiation exposur. *Dial Pediatr Urol* 1997;20:2-3
14. Hellerstein S. Urinary tract infections;old and new concepts. *Pediatr Clin N Am* 1995 Dec;42(6):1433-57

15. Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr* 1997 Aug;86(8):803-7
16. Wolfish NM, Delbrouck NF, Shanon A, Matzinger MA, Stenstrom R, Mclaine PN. Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr* 1993 Oct;123(4):559-63
17. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lines LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood:27 year follow up. *Br Med J* 1989 Sep 16;299(6701):703-6
18. Gordon I. Vesico-ureteric reflux, urinary-tract infection, and renal damage in children. *Lancet* 1995 Aug 19;346(8973):489-90
19. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Sudo M. Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int* 1997 Sep;52(3):811-6
20. Dresner ML. Circumcision in infancy. *Urology* 1995 Dec;46(6):769-70