



## بررسی ارتباط کمبود ویتامین D در بارداری و عفونت ادراری در نوزاد

آذر نیک آور: فوق تخصص بیماری‌های کلیه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول) anickavar@yahoo.com

نسرین خالصی: فوق تخصص نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مهناز صادقیان: فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

### کلیدواژه‌ها

عفونت ادراری، نوزاد، بارداری، ویتامین D

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۱۲

**زمینه و هدف:** عفونت ادراری یک عفونت شایع در حاملگی و گروه‌های سنی مختلف کودکان، از جمله دوره نوزادی می‌باشد. عفونت ادراری علت ۱/۳ عفونت‌های باکتریال دوره نوزادی بوده و در ۱-۱۰٪ نوزادان ترم و ۴-۲۵٪ نوزادان نارس بروز می‌کند. عفونت ادراری در نوزادان مذکور به دلیل شیوع بالاتر ناهنجاری‌های ساختمانی از نوزادان دختر شایع‌تر است (۲/۱-۶) (۱و۲). ناهنجاری ادراری در حدود ۵۰-۲۰٪ شیخ‌خواران با عفونت ادراری وجود دارد. عفونت ادراری ندرتاً در ۳ روز اول زندگی تظاهر می‌کند و کشت ادرار به طور روتین جهت ارزیابی سستی سمی زودرس نوزادی توصیه نمی‌شود (۳). سطح مناسب ویتامین D برای پیشگیری از انواع عفونت‌ها در دوران حاملگی، از جمله عفونت ادراری مهم است. سطح ویتامین D مادر ارتباط منفی با بروز عفونت ادراری دارد (۴و۵). ولیکن نقش کمبود ویتامین D مادر در حین حاملگی به عنوان فاکتور خطر عفونت ادراری نوزادی مورد بحث است. این مطالعه برای ارزیابی ارتباط بین کمبود ویتامین D مادر در حین حاملگی و عفونت ادراری نوزاد جهت تشخیص زودرس و پیشگیری از عوارض آن انجام شده است.

**روش کار:** در این مقاله مروری، مطالعات در زمینه ارتباط کمبود سطح ویتامین D در دوره حاملگی و بروز عفونت ادراری در نوزاد با استفاده از منابع تحقیقاتی مانند Scopus, ISI web of science, Google scholar, Pubmed تا سال ۲۰۲۲ بررسی شدند. عفونت ادراری در نوزادان با وجود علائمی مانند تب، استفراغ، کاهش اشتها، ایکتر، اختلال رشد، کاهش وزن، اسهال، تحریک پذیری، لتارژی، آپنه، کاهش ضربان قلب، اتساع شکم همراه با بیش از ۵ عدد گلبول سفید در دید میکروسکوپی و کشت مثبت ادرار (هرگونه رشد یک پاتوژن در آسپیرا سیون سوپرا پوبیک، رشد بیش از ۱۰۴ در میلی لیتر از یک نوع پاتوژن در کانتیریزاسیون ادراری یا رشد بیش از ۱۰۵ از یک پاتوژن در نمونه کیسه ادرار) مطرح شد. در هر صورت ارزیابی کامل ادرار در نوزادان حساسیت و ویژگی کمی دارد و جزئی از ارزیابی عفونت ادراری به شمار نمی‌رود. میزان ویتامین D بر اساس گزارش انستیتو طب (Institute of Medicine) به صورت کاهش شدید (کمتر از ۱۲ نانوگرم/ میلی لیتر)، کاهش (۱۲-۲۰ نانوگرم/ میلی لیتر)، کمبود (۲۰-۳۰ نانوگرم/ میلی لیتر)، کفایت (بیش از ۳۰ نانوگرم/ میلی لیتر) و نیاز به توجه بیشتر (بیش از ۵۰ نانوگرم/ میلی لیتر) تعریف شد.

**بحث:** عفونت ادراری در حاملگی از عفونت‌های شایع دوران بارداری می‌باشد که به عنوان فاکتور خطر ساز در مادر ی، کوریوآمنیونیت، اختلال رشد و تکامل جنین، تولد نوزاد کم وزن (تولد زودرس، تاخیر رشد داخل رحمی)، و حتی مرگ در حوالی تولد می‌گردد (۲و۶). همچنین عفونت ادراری مادر ممکن است سبب افزایش بروز عفونت ادراری در نوزادی شود (۷و۸و۹). در مطالعه بیلگین در ۲۳۰ نوزاد، عفونت ادراری مادر باعث تاخیر رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، و تولد نوزادان وزن کم بود. همچنین عفونت ادراری در نوزادان مادران مبتلا به عفونت ادراری در دوران حاملگی، در مقایسه با گروه کنترل بدون عفونت بیشتر بود، به نحوی که عفونت ادراری مادر را به عنوان فاکتور ریسک عفونت ادراری نوزاد پیه شنهاد می‌کند (۲). همچنین ارتباط مهمی میان عفونت ادراری مادر در دوران حاملگی و عفونت ادراری نوزاد در مطالعه میسل ذکر شده است، که در آن ۳۰٪ مادران نوزادان با عفونت ادراری در مقابل ۶/۸٪ بدون عفونت ادراری در حاملگی مبتلا بودند، و توصیه به بررسی این گروه از نوزادان شده است (۶). در مطالعه امام قریشی، سابقه عفونت ادراری مادر در حدود ۳۰-۱۵٪ نوزادان مبتلا به این عفونت در مقابل ۶/۸٪ نوزادان سالم وجود داشت. آن‌ها ارزیابی نوزادان با سابقه عفونت ادراری مادر در حین حاملگی را پیشنهاد کردند (۷). در مطالعه خالصی، سابقه عفونت ادراری در ۱۵٪ مادران باردار وجود داشت (۴/۴٪ در ۳ ماه اول، ۶/۱٪ در ۳ ماه دوم و ۴/۴٪ در ۳ ماه سوم حاملگی). در مجموع، عفونت ادراری مادر سبب افزایش ۶ برابری بروز عفونت ادراری در دوره نوزادی شده بود. مولفین این مقاله تاکید بر توجه بیشتر در بررسی و درمان عفونت ادراری نوزادان جهت کاهش عوارض آن داشتند (۸).

عفونت ادراری تظاهرات متفاوتی در دوره نوزادی دارد، که معمولاً در اکثر موارد بی علامت بوده یا با علائم غیر اختصاصی مثل اختلال وزن گیری یا زردی طولانی تظاهر می کند. با وجود این گاهی علائم بیماری شدید بوده و به صورت کم اشتها، اتساع شکم، استفراغ، تاکی پنه، علائم گوارشی، تب، تحریک پذیری، لتارژی و سیانوز تظاهر می کند. لذا، کنترل منظم نوزادان در معرض خطر در افراد بی علامت یا وجود علائم بالینی غیر اختصاصی توصیه می شود (۲۳ و ۲۴).

ویتامین D یک هورمون مهم در دوران حاملگی است، که از منابع غذایی و سنتز پوستی در اثر نورآفتاب تامین می شود (۸). ویتامین D علاوه بر حفظ هموستاز کلسیم-فسفر و متابولیسم استخوان، خواص خارج اسکلتی متعددی از جمله تنظیم پاسخ سیستم ایمنی خودی و اکتسابی علیه عفونت های باکتریال از طریق افزایش فعالیت فاگوسیتی و تحرک نوتروفیل ها، تولید پپتیدهای آنتی میکروبیال، تنظیم تولید سیتوکین ها، مهار التهاب و کاهش شدت عفونت ها و بیماری های اتوایمون ایفا می کند. همچنین ویتامین D با تاثیر بر اوروتلیوم سیستم ادراری باعث تنظیم ظرفیت سیستم ایمنی علیه عفونت های باکتریال می گردد (۵)، ۹، ۱۰. افزایش سطح ویتامین D در دوران حاملگی سبب تنظیم سیستم ایمنی خودی جهت پاسخ محافظتی در بیماری های عفونی می گردد. برخی بر این باورند که کمبود ویتامین D از فاکتورهای ریسک عفونت ادراری به ویژه در دختران می باشد، و طبیعی بودن سطح آن مانع بروز این عفونت می گردد (۴ و ۹ و ۱۰). مقادیر کافی ویتامین D سبب مهار تولید فاکتورهای التهابی از جمله IL-6 و TNF- $\alpha$  و تحریک تولید پپتیدهای ضد میکروبی آندوژن دفاعی سیستم ادراری مانند Cathelicidin و  $\beta$  defensin می گردد. کمبود ویتامین D از طریق کاهش تولید این عوامل خطر عفونت ادراری را افزایش می دهد. Cathelicidin توسط سلول های ایمنی و سطوح اپی تلیال ارگانسیم های چند سلولی ترشح می شود که از طریق افزایش تولید سیتوکین ها، تحریک پرولیفراسیون ماکروفاژها و تنظیم مثبت گیرنده ویتامین D ماکروفاژها نقش محافظتی علیه عفونت ها دارد.  $\beta$  defensin در سطح سلول های اپی تلیال تظاهر می کند و سبب افزایش و جذب گلبول های سفید در زمان عفونت کلیوی می گردد. کمبود ویتامین D سبب افزایش خطر عفونت ادراری از طریق کاهش تولید این مواد می گردد (۵ و ۱۰).

مطالعات متعددی اهمیت سطوح کافی ویتامین D را جهت محافظت سیستم ادراری علیه عفونت نشان داده است، به نحوی که سطح ویتامین D مادر ارتباط منفی با شیوع عفونت ادراری دارد و خطر عفونت ادراری در بارداری و سطح کم ویتامین D افزایش می یابد. در مطالعه یانگ در ۲۳۸ شیرخوار، سطح سرمی ویتامین D در بیماران با عفونت ادراری به طور مشخصی  $(29/09 \pm 56/9)$  نانو گرم / میلی لیتر) نسبت به گروه کنترل  $(12/41 \pm 38/59)$  نانو گرم / میلی لیتر) کمتر بود. همچنین، سطح سرمی ویتامین D در شیرخواران مبتلا به پیلونیفریت حاد از بیماران مبتلا به سیستیت کمتر بود. در این مطالعه، سطح سرمی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم / میلی لیتر ارتباط مثبتی با افزایش شیوع عفونت ادراری داشت، و مصرف ویتامین D تکمیلی سبب کاهش بروز عفونت ادراری بود (۹). در یک مطالعه متاآنالیز بر روی ۵۸۰ بیمار مبتلا به عفونت ادراری، کمبود ویتامین D به طور مشخصی با افزایش شیوع عفونت ادراری به ویژه در کودکان همراه بود، و ارتباط اتیولوژیک واضحی بین سطح سرمی آن و افزایش خطر عفونت ادراری مشخص شد (۱۰). در یک مطالعه بیمار و کنترل در ۱۸۷ نفر (۹۷ مورد با عفونت ادراری علامت دار و ۹۰ مورد مادران حامله سالم) سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۲۰-۱۰ نانوگرم / میلی لیتر نسبت به ۳۰ نانوگرم / میلی لیتر یا بیشتر، ارتباط مثبتی با افزایش بروز عفونت ادراری در حاملگی و به ویژه پیلونیفریت نسبت به سیستیت داشت (۵).

همچنین مطالعات اخیر کمبود ویتامین D را در مصرف کنندگان شیر مادر به دلیل عدم قرارگیری در معرض نورآفتاب و مصرف ناکافی ویتامین D نشان داده است (۹). طبق مطالعات انجام شده، مصرف ویتامین D تکمیلی همزمان با پیشرفت حاملگی، سبب افزایش سطح سرمی ویتامین D و در نتیجه افزایش پاسخ های محافظتی سیستم ادراری و پیشگیری از عفونت می گردد. لذا، مانیتور منظم نوزادان در معرض خطر با توجه به علائم بالینی غیر اختصاصی عفونت ادراری در این دوره توصیه می شود (۲۵ و ۲۶).  
**نتیجه گیری:** مطالعات متعدد نقش محافظتی سطوح کافی ویتامین D را جهت پیشگیری از عفونت ادراری نشان داده است. با توجه به نقش کمبود ویتامین D در بروز عفونت ادراری در حاملگی و ارتباط عفونت ادراری مادر و نوزاد، مصرف مقادیر کافی ویتامین D و طبیعی بودن سطح ویتامین D مادر در دوران بارداری جهت پیشگیری از بروز عفونت ادراری در نوزادان توصیه می شود.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی ندارد.

**شیوه استناد به این مقاله:**

Nickavar A, Khalesi N, Sadeghian M. Correlation of Prenatal Vitamin D Deficiency and Neonatal Urinary Tract Infection. Razi J Med Sci. 2023;29(10):243-247.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.

## Brief Communications

### Correlation of Prenatal Vitamin D Deficiency and Neonatal Urinary Tract Infection

- ✉ **Azar Nickavar:** MD, Department of Pediatric Nephrology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\* Corresponding author) [anickavar@yahoo.com](mailto:anickavar@yahoo.com)
- Nasrin Khalesi:** MD, Department of Neonatology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Mahnaz Sadeghian:** MD, Department of Gastroenterology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Background & Aims:** Urinary tract infection (UTI) is a common infection during pregnancy and different age groups of children, including the neonatal period. It comprises 1/3 of bacterial infections in newborn infants, with a prevalence of 0.1-1% in term and 4-25% in preterm neonates. UTI occurs more commonly in male neonates (M/F: 2-6/1) for the higher incidence of structural abnormalities (1, 2). Urinary tract anomaly is found in about 20-50% of infants with UTI. UTI rarely occur during the first 3 days of life, and urine culture is not routinely recommended for the evaluation of early onset sepsis (3). Appropriate serum vitamin D level is important for the prevention of multiple infections during pregnancy, including UTI. Maternal serum vitamin D has a negative correlation with UTI (4, 5). The role of maternal vitamin D deficiency during pregnancy as a risk factor of neonatal UTI remains controversial. This review study was performed to evaluate the correlation between maternal vitamin D deficiency during pregnancy and neonatal UTI for the early diagnosis and prevention of its complications.

**Methods:** Relevant articles from PubMed, Google Scholar, ISI web of knowledge and scopus databases were evaluated in this review article to investigate the correlation between reduced maternal vitamin D and neonatal UTI up to 2022. Diagnosis of UTI was made in neonates with clinical manifestations of fever, vomiting, poor feeding, jaundice, failure to thrive, weight loss, diarrhea, irritability, lethargy, apnea, bradycardia, or abdominal distention associated with urine white blood cells more than 5/hpf, and positive urine culture (any growth of a single pathogen in suprapubic urine aspiration, or more than  $10^4$  CFU/ml of a single pathogen from urine obtained by urethral catheterization, or more than  $10^5$ /ml of urine bag sample), if possible. However, urinalysis has low specificity and sensitivity for diagnosis of UTI in neonates, and does not consider as a part of evaluation. Vitamin D measurement has been defined by the Institute of Medicine (IOM) as; severe vitamin D deficiency (less than 12 ng/mL), deficiency (12-20 ng/ml), vitamin D insufficiency (20-30 ng/mL), vitamin D sufficiency (more than 30 ng/mL), and more than 50 ng/ml as the cause for concern.

**Discussion:** Maternal UTI is a common infection during pregnancy with several adverse maternal and perinatal complications such as pre-eclampsia, chorioamnionitis, growth and developmental delay, low birth weight (prematurity, intrauterine growth retardation) and perinatal death (2, 6). Maternal UTI might contribute to the increased incidence of UTI during the neonatal period (1, 2, 7, 8). In Bilgin et al study on 230 neonates, maternal UTI was non-significantly associated with intrauterine growth retardation, preterm labor and low birth weight. However, neonatal UTI was significantly higher in neonates with maternal UTI, compared to the control group, which suggested maternal UTI as a risk factor of the neonatal UTI (2). A significant correlation was found between prenatal maternal and neonatal UTI in Micle et al study, in which neonatal UTI was reported in about 30% of prenatal maternal UTI vs 6.8% without infection (6). Emamghorashi et al showed a significant relationship between maternal prenatal UTI and neonatal infection; in which 30% of neonates with UTI vs 6.8% without UTI had mothers with a history of UTI. They suggested a possible benefit of evaluating neonates with a history of maternal UTI during pregnancy (7). In Khalesi et al study, about 15% of neonates had a positive maternal history of UTI (4.4%, 6.1%, and 4.4% during the 1(st), 2(nd), and 3(rd) trimesters of pregnancy, respectively). Totally, maternal UTI increased 6 fold higher risk of neonatal UTI. They emphasized on more attention for the

#### Keywords

Urinary tract infection,  
Neonate,  
Pregnancy,  
Vitamin D

Received: 05/11/2022

Published: 02/01/2023

assessment and management of UTI among neonates for reducing the related complications (8). UTI has different presentations during the neonatal period. It usually remains asymptomatic in the majority of newborns, or presents with nonspecific symptoms such as failure to thrive or prolonged hyperbilirubinemia. However, other manifestations of a severe illness such as poor feeding, abdominal distension, vomiting, tachypnea, gastrointestinal manifestations, fever, irritability, lethargy, and cyanosis might be reported. Therefore, regular monitoring of at risk neonates is recommended for asymptomatic or nonspecific clinical manifestations (2,3,8). Vitamin D is an important hormone during pregnancy, which is provided from dietary sources and skin synthesis by sunlight exposure (8). Previous studies have shown essential role of vitamin D in regulation of both innate and adaptive immune responses by increasing motility and phagocytic activity of neutrophils, producing antimicrobial peptides, regulating cytokine production, inhibiting inflammatory process and lowering the severity of infectious and autoimmune disorders. Vitamin D, is known to have an effect on urothelium, with immunomodulatory capacity against bacterial infection (5, 6, 9, 10). Increasing vitamin D level during pregnancy modulates the innate immune system for a protective response in infectious disorders. Vitamin D deficiency has been considered as the risk factor of UTI, especially in females. Maintenance of normal vitamin D level might reduce the occurrence of UTI (4, 9, 10). Some studies showed the importance of sufficient vitamin D level for the prevention of UTI by inhibiting the production of inflammatory factors such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , and producing defensive antibacterial urinary tract peptides such as Cathelicidin and  $\beta$ -defensins. Cathelicidin is secreted by the immune cells and epithelial surfaces of multicellular organisms. It has a protective role against infection by increasing cytokine production, stimulating macrophage proliferation and up regulating macrophage vitamin-D receptor.  $\beta$ - defensin expresses on the epithelial cell surface, which attracts and increases white blood cells during kidney infection. Vitamin D deficiency increases the risk of UTI by decreased production of these substances (5, 10). Maternal vitamin D level has a negative correlation with the incidence of UTI, and the risk of UTI increases in pregnancy with low serum vitamin D level, which shows the etiologic correlation between serum vitamin D and potential risk of UTI (9, 10). In Yang et al study on 238 infants, serum 25(OH) D levels were significantly lower in cases with UTI ( $29.09 \pm 9.56$  ng/mL) than controls ( $38.59 \pm 12.41$  ng/mL). Infants with acute pyelonephritis had lower serum 25(OH) D than those with lower UTI. They showed that serum 25(OH) D  $<20$  ng/mL was positively related to an increased odds of UTI, and vitamin D supplementation was associated with a lower risk of UTI (9). In a meta-analysis of 9 studies included 580 patients with UTI, vitamin D insufficiency was significantly associated with the increasing incidence of UTI, especially in childhood. A significant etiologic correlation was found between serum vitamin D level and increased risk of UTI (10). In a case-control study on 187 participants (97 pregnant with a symptomatic UTI and 90 matched healthy pregnant), mothers with serum vitamin D less than 10-20 ng/ml have a higher incidence of UTI during pregnancy than women with serum vitamin D more than 30 ng/ml in Haghdoost et al study. Pregnant women with acute pyelonephritis had significantly lower serum vitamin D level than those with acute cystitis (5). Vitamin D deficiency has been reported in breast fed infants secondary to low maternal sun exposure and insufficient vitamin D intake (9). Increasing serum vitamin D level by supplemental products during pregnancy increases the protective response of urinary tract system and prevents of further infections. Therefore, regular monitoring of newborns at risk of UTI is recommended during the neonatal period (2, 5, 9).

**Conclusion:** Multiple studies showed the protective effect of sufficient serum vitamin D level for the prevention of UTI. Based on the increased incidence of maternal UTI in cases with low serum vitamin D level, and correlation between maternal and neonatal UTI supplementation and maintenance of normal maternal vitamin D level is recommended for the prevention of neonatal UTI in all mothers during pregnancy.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Nickavar A, Khalesi N, Sadeghian M. Correlation of Prenatal Vitamin D Deficiency and Neonatal Urinary Tract Infection. Razi J Med Sci. 2023;29(10):243-247.

\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

۲۴۶

<http://rjms.iums.ac.ir>

دوره ۲۹، شماره ۱۰، دی ۱۴۰۱ **مجله علوم پزشکی رازی**

## References

1. Sastre JBL, Aparicio AR, Cotallo GDC, Colomer BF, Hernández MC, Castrillo GH. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*. 2007 Oct;22(10):1735-41.
2. Bilgin H, Yalinbas EE, Elifoglu I, Atlanoglu S. Maternal urinary tract infection: Is it associated with neonatal urinary tract infection? *J Fam Reprod Health*. 2021 Mar;15(1):8-12.
3. Esper F. Postnatal bacterial infections. Fanaroff and Martin's neonatal - perinatal medicine. Diseases of the fetus and infants. 11th edi. Elsevier. 2020:7899-808.
4. El-Mazary AAM, Abdel-Maaboud M, Mohamed M, Nasef K. Vitamin D supplementation and the risk of infection in full term infants. Correlations with the maternal serum vitamin D. The 4th congress of the european academy of paediatric societies. *Arch Dis Child*. 2012;97(2).
5. Haghdoost S, Pazandeh F, Darvish S, Khabazkhoob M, Huss R, Behroozi Lak T. Association of serum vitamin D levels and urinary tract infection in pregnant women: A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Dec;243:51-56.
6. Micle O, Antal L, Naghi P, Țica O, Carmen Zaha D, Zdrinca MM, Dobjanchi L, Sabau M, Muresan M. The prevalence of urinary tract infections in pregnancy and implications of foetal development. *Farmacia*. 2020;68(3):463-9.
7. Emamghorashi F, Mahmoodi N, Tagarod Z, Heydari ST. Maternal urinary tract infection as a risk factor for neonatal urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis*. 2012 May;6(3):178-80.
8. Khaledi N, Khosravi N, Jalali A, Amini L. Evaluation of maternal urinary tract infection as potential risk factor for neonatal urinary tract infection. *Fam Reprod Health*. 2014 Jun;8(2):59-62.
9. Yang J, Chen G, Wang D, Chen M, Xing C, Wang B. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e4137.
10. Deng QF, Chu H, Wen Z, Cao YS. Vitamin D and Urinary Tract Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Jan;49(1):134-142.