

بررسی شیوع سنگ‌های دستگاه ادراری در شیرخواران و کودکان مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی و فاکتورهای مرتبط با آن

دکتر حمید محمدجعفری^۱، دکتر عباس علیپور^۲، دکتر عبدالرسول اعلائی^۳، سمانه آهنگر دارابی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هیدرونفروز یافته‌ی به نسبت شایعی در بررسی‌های داخل رحمی است. حدود نیم تا دو درصد از سونوگرافی‌های داخل رحمی، آنومالی سیستم ادراری را در جنین نشان می‌دهد. در این مطالعه، شیوع سنگ‌های ادراری و عوامل خطر ساز ایجاد آن، در بیماران مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی، مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: کلیه‌ی نوزادانی که در طی فاصله‌ی زمانی اسفندماه ۱۳۸۲ تا اسفندماه ۱۳۹۲ به علت هیدرونفروز قبل از تولد، به بیمارستان بوعلی سینای ساری مراجعه کرده، در سونوگرافی‌های سریال شواهدی از سنگ کلیه یا مجاری ادراری داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. برای کودکان مبتلا به سنگ دستگاه ادراری، بررسی از نظر علل متابولیک و عفونی ایجاد سنگ انجام گرفت.

یافته‌ها: از ۲۸۵ نوزاد با هیدرونفروز مادرزادی، ۵۲ مورد (۱۸ درصد) مبتلا به سنگ‌های کلیه و مجاری ادراری بودند که از این بین، ۴۰ نفر پسر و ۱۲ نفر دختر بودند. اندازه‌ی سنگ‌ها از ۳ تا ۹ میلی‌متر بود. سنگ‌های ادراری در ۱۰ درصد بیماران مبتلا به رفلاکس و ۲۵-۲۰ درصد بیماران مبتلا به انسدادهای ادراری مشاهده شد. شایع‌ترین اختلال متابولیک موجود، هایپرکلسیوری بود که بیش از همه، در بیماران مبتلا به دریچه‌ی پیشابراه خلفی بروز داشت. تنها یک مورد هایپراگزالوری و دو مورد هیپوسیتراتوری وجود داشت و موردی از سیستمیوری مشاهده نشد. ۲۹ درصد از بیماران دچار رفلاکس و ۱۳ درصد از بیماران مبتلا به انسداد محل اتصال حالب به لگنچه، دچار عفونت ادراری بودند ولی هیچ‌یک از بیماران مبتلا به دریچه‌ی پیشابراه خلفی، سابقه‌ای از عفونت ادراری قبل از تشکیل سنگ نداشتند. در ۲۳ بیمار (۵۸ درصد) هیچ اختلال متابولیک یا عفونی یافت نشد.

نتیجه‌گیری: سنگ کلیه، عارضه‌ی مهم و شایعی در بیماران مبتلا به هیدرونفروز قبل از تولد است. هرچند در حدود دوسوم بیماران هیچ فاکتور مساعد کننده‌ی عفونی یا متابولیک یافت نمی‌شود، ولی عفونت ادراری و هایپرکلسیوری به عنوان فاکتورهای مساعدکننده‌ی ایجاد سنگ کلیه در بیش از یک سوم بیماران موجود است.

واژگان کلیدی: هیدرونفروز قبل از تولد، سنگ کلیه، رفلاکس مثانه به حالب، انسداد حالب به مثانه، انسداد لگنچه به حالب

ارجاع: محمدجعفری حمید، علیپور عباس، اعلائی عبدالرسول، آهنگر دارابی سمانه. بررسی شیوع سنگ‌های دستگاه ادراری در شیرخواران

و کودکان مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی و فاکتورهای مرتبط با آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۸): ۲۳۶۷-۲۳۷۷

سونوگرافی داخل رحمی است (۱). بر طبق آمارهای

موجود، حدود نیم تا دو درصد سونوگرافی‌های داخل

مقدمه

هیدرونفروز یافته‌ی به نسبت شایعی در بررسی

۱- دانشیار، گروه کودکان، مرکز تحقیقات عفونت‌های مقاوم بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده‌ی هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

رحمی یک آنومالی را در جنین نشان می‌دهد که شایع‌ترین آن، هیدرونفروز است (۲). برخورد با هیدرونفروز جنینی بر حسب شدت، یک یا دو طرفه بودن و جنس نوزاد متفاوت است؛ ولی در هر صورت، شامل انجام بررسی‌های رادیوگرافیک مانند سونوگرافی و Voiding cystourethrogram (VCUG) و اسکن‌های عملکردی کلیه در ماه‌های اول عمر می‌باشد (۳-۴). نتیجه‌ی این بررسی‌ها، شناسایی دقیق مشکل زمینه‌ای و درمان مناسب است. این درمان، ممکن است جراحی یا دارویی باشد و بسیاری از اوقات هم، بیمار به مداخله‌ی درمانی خاصی نیاز ندارد (۵-۸).

شایع‌ترین علل ایجاد هیدرونفروز یک طرفه در دوران جنینی و نوزادی عبارت از انسداد محل اتصال حالب به لگنچه (Ureteropelvic junction obstruction) یا UPJO، رفلاکس وزیکواورترال (VUR) یا Vesicoureteral reflux) و انسداد محل اتصال حالب به مثانه (Ureterovesical junction obstruction یا UVJO) است.

موضوع مهمی که در پیش‌آگهی بیمار اهمیت دارد، علاوه بر تشخیص و درمان علت زمینه‌ای، عوارض بیماری است. این عوارض ممکن است ناشی از خود بیماری و یا درمان‌های انجام شده، باشد. عفونت‌های ادراری، اختلال رشد، نارسایی کلیه، شب ادراری و اختلال دفع ادرار از جمله عوارض شایع هستند (۹-۱۰، ۶). برای تشخیص این عوارض، نیاز به پی‌گیری و معاینه‌ی متناوب و دوره‌ای بیمار و انجام آزمایشات و اقدامات تصویربرداری مکرر است (۱۱) که بعضی از این پی‌گیری‌ها، به ناچار تا بزرگسالی ادامه می‌یابد.

سنگ‌های دستگاه ادراری، یکی از عوارضی است که کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. از نظر تئوری، ایجاد هر گونه استاز یا انسداد در مسیر جریان ادرار می‌تواند، فرد را مستعد ایجاد سنگ کند. به طور کلی، سنگ کلیه حاصل تداخل چندین عامل است که مهم‌ترین آن‌ها، مشتمل بر غلظت یون‌های مولد سنگ، pH ادرار، سرعت جریان ادرار، فاکتورهای کریستال سازی و مسائل آناتومیک می‌باشد (۱۲). اختلالات و انسدادهای آناتومیک و عملکردی دستگاه ادراری، از طریق ایجاد استاز و کندگی در مسیر ادرار و یا عفونت ادراری، فرد را مستعد سنگ کلیه می‌کند (۱۲). در مطالعات اپیدمیولوژیک، که درباره‌ی شیوع و خطر فاکتورهای ایجاد سنگ در کودکان انجام شده است، همواره از انسداد و استاز مسیر ادراری به عنوان یکی از علل اصلی ایجاد سنگ یاد می‌شود. به طور کلی، در این مطالعات، انسداد را علت ۳۲-۵ درصد از سنگ‌های ادراری در جوامع مختلف دانسته‌اند (۱۲-۱۴).

با وجود این زمینه‌ی قوی علمی، تا کنون مطالعات اندکی در مورد شیوع سنگ‌های سیستم ادراری در کودکان مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی منتشر شده است. آگاهی دقیق از شیوع این عارضه می‌تواند، پزشکان را در زمینه‌ی لزوم انجام پی‌گیری درازمدت از نظر سنگ‌های ادراری در این کودکان راهنمایی نماید. در این مطالعه، سعی شده تا در یک دوره‌ی ده ساله، شیوع سنگ‌های ادراری و عوامل خطر ساز ایجاد آن در بیماران مبتلا به هیدرونفروز پ قبل از تولد مورد بررسی قرار گیرد. هدف این مطالعه، ارزیابی بروز سنگ ادراری در طی بالغ بر ۱۰ سال پی‌گیری بیماران، در بیمارستان فوق تخصصی و

محافظةتی انجام می‌شد. در هر دو صورت، برای این بیماران نیز آزمایش و کشت ادرار هر ۳-۱ ماه، سونوگرافی کلیه هر ۳-۶ ماه و اسکن DTPA هر ۱۸-۱۲ ماه انجام می‌شد.

پس از تشخیص و انجام اقدامات تشخیصی و درمانی، بیمار تحت پیگیری درازمدت قرار می‌گرفت. مدت پی‌گیری در هر حالت، تا حداقل یک سال پس از بهبودی بود.

سونوگرافی کلیه برای تشخیص سنگ انجام می‌شد؛ معیار ما برای تشخیص سنگ کلیه، وجود دانسیته‌ی بیش از ۲ میلی‌متر، همراه با سایه‌ی خلفی بود. دستگاه مورد استفاده، زیمنس با پروب ۵ و ۷/۵ بود.

برای کودکان مبتلا به سنگ دستگاه ادراری، بررسی از نظر علل متابولیک و عفونی ایجاد سنگ انجام می‌شد. این بررسی‌ها شامل بررسی خون از نظر CBC (Complete blood count)، BUN، (Blood urea nitrogen)، کراتینین (Cr) یا (Creatinine)، سدیم (Na)، پتاسیم (K)، ABG، (Arterial blood gas)، کلسیم (Ca)، فسفر (P)، آلکالین فسفاتاز (Alp یا Alkaline phosphatase) و Uric acid و کامل و کشت ادرار و همین‌طور، بررسی ادرار ۲۴ ساعته یا ادرار اتفاقی (Random) صبحگاهی از نظر غلظت کراتینین، کلسیم، اگزالات، سیترات و اسید اوریک و نیز بررسی کیفی ادرار از نظر وجود سیستین بود. برای بیمارانی که توانایی حفظ ادرار در شب را داشتند، نمونه‌ی ادرار ۲۴ ساعته و برای بقیه‌ی کودکان، نمونه‌ی ادرار صبحگاهی جمع‌آوری می‌شد. معیار ما برای مقادیر طبیعی، در جدول ۱ آمده است.

پی‌گیری بیماران با استفاده از سونوگرافی کلیه با

ارجاعی سطح سوم استان مازندران (شمال ایران) و همچنین، مشخص نمودن خصوصیات کلینیکی و پیش‌آگهی آنان بود.

روش‌ها

در این مطالعه، کلیه‌ی نوزادانی که در طی فاصله‌ی زمانی اسفندماه ۱۳۸۲ تا اسفندماه ۱۳۹۲ به علت هیدرونفروز قبل از تولد، به بیمارستان بوعلی سینای ساری مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ما برای تعریف هیدرونفروز، اندازه‌ی لگنچه‌ی داخل رحمی بیشتر از ۵ میلی‌متر در قبل از هفته‌ی ۲۸ و بیش از ۷ میلی‌متر بعد از هفته‌ی ۲۸ بارداری بود (۳، ۱۵).

برای کلیه‌ی نوزادان، در هفته‌های اول و ششم پس از تولد، سونوگرافی کلیه تکرار می‌شد. در دو ماه اول پس از تولد، بر حسب نوع و شدت هیدرونفروز، از VCUG و پس از دو ماهگی، از اسکن دینامیک کلیه با (Diethylene-triamine pentaacetic acid) DTPA برای تشخیص VUR و انسدادهای مجاری ادراری استفاده می‌شد.

اقدامات درمانی برای بیماران مبتلا به رفلاکس وزیکواورترال، عبارت از پروفیلاکسی دارویی با سفالکسین (۱۰ mg/kg/d) یا کوتریموکسازول (۱۰ mg/kg/d) به صورت شبی یک بار بود. برای این بیماران، آزمایش و کشت ادرار هر ۳-۱ ماه، سونوگرافی کلیه هر ۳-۶ ماه و VCUG هر ۱۸-۱۲ ماه انجام می‌شد (۳، ۱۶).

برای بیماران مبتلا به انسدادهای ادراری، مانند UPJO و UVJO، در صورت وجود اختلال عملکرد کلیه، اقدام جراحی و در غیر این صورت، درمان

از مجموع بیماران مورد بررسی، ۵۲ مورد (۱۸/۲ درصد) مبتلا به سنگ‌های کلیه و مجاری ادراری بودند که از این بین، ۴۰ نفر پسر و ۱۲ نفر دختر بودند. ۱۲ بیمار مبتلا به سنگ ادراری برای پی‌گیری مراجعه نکردند و از مطالعه، حذف شدند. اندازه‌ی سنگ‌ها از ۳ تا ۹ میلی‌متر متغیر بود. تمامی سنگ‌ها، به جز یک مورد که در مثانه قرار داشت، محدود به کلیه بود. در ۲۱ بیمار، سنگ در کلیه‌ی چپ و در ۱۱ بیمار، در کلیه‌ی راست قرار داشت. هفت بیمار هم، سنگ هر دو کلیه را هم‌زمان داشتند. سنگ‌های ادراری، در تنها ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به رفلاکس مشاهده شد و ولی در بیماران مبتلا به انسدادهای ادراری، شیوع سنگ حدود ۲۵-۲۰ درصد بود.

سابقه‌ی فامیلی تنها در شش بیمار یافت شد، که ۳ مورد سابقه در پدر، یک مورد در مادر، یک مورد در پدر و مادر و در نهایت، یک مورد در خانواده‌ی مادری بود.

فواصل سه ماهه و آزمایش ادرار اتفاقی یا ۲۴ ساعته، برای اختلال متابولیک، انجام می‌شد. متغیرهای رتبه‌ای، به صورت درصد و متغیرهای پیوسته، به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد. از تست χ^2 برای متغیرهای کیفی و از آزمون t، برای متغیرهای کمی استفاده شد. برای مقایسه‌ی چند گروه، از آزمون آنالیز واریانس (Analysis of variance یا ANOVA) کمک گرفته شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان قابل اهمیت از نظر آماری در نظر گرفته شد. کلیه‌ی بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت.

یافته‌ها

در محدوده‌ی سال‌های انجام بررسی، ۲۸۵ نوزاد با هیدرونفروز مادرزادی مورد بررسی قرار گرفتند که از این جمع، ۲۲۰ نفر (۷۲ درصد) پسر بودند. برخی مشخصات دموگرافیک، در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱. مقادیر طبیعی مورد استناد برای آزمایشات ادرار در این بررسی (۱۴)

پارامتر	سن	مقدار در نمونه‌ی ادرار اتفاقی	مقدار در نمونه‌ی ادرار ۲۴ ساعته
کلسیم	کمتر از ۶ ماه	کمتر از ۰/۸ (mg/mg)	
	۷-۱۲ ماه	کمتر از ۰/۶ (mg/mg)	$< 4 \text{ mg/kg}$
	بیش از یک سال	کمتر از ۰/۲۱ (mg/mg)	
اگزالات	کمتر از یک سال	۰/۱۵-۰/۲۶ (mg/mg)	
	۱-۵ سال	۰/۱۱-۰/۱۲ (mg/mg)	$< 45 \text{ mg/1.73m}^2$
	۵-۱۲ سال	۰/۱۵-۰/۰۶ (mg/mg)	
اسید اوریک	بیش از ۱۲ سال	۰/۰۰۲-۰/۰۸۳ (mg/mg)	
		$> 0.53 \text{ mg/dl glomerular filtration rate}$	$< 815 \text{ mg/1.73m}^2$
		$> 180 \text{ mg/g creatinine ratio}$	$> 140 \text{ mg/1.73m}^2$
سیستین		$< 75 \text{ mg/g creatinine ratio}$	$< 60 \text{ mg/1.73m}^2$

ادراری بودند؛ در حالی که، در هیچ یک از بیماران مبتلا به دریچه‌ی پیشابراه خلفی، سابقه‌ای از عفونت ادراری در قبل از تشخیص سنگ کلیه وجود نداشت. همان طور که در جدول ۳ آمده است، در بین بیماران مورد مطالعه، تنها یک مورد هایپراگزالوری و دو مورد هیپوسیتراتوری وجود داشت و موردی از سیستمی‌نوری مشاهده نگردید. در ۲۳ بیمار (۵۸ درصد)، هیچ اختلال متابولیک یا عفونی یافت نشد. توزیع موارد بدون اختلال در بین بیماران با اتیولوژی‌های مختلف، نزدیک به هم و بین ۵۷ تا ۶۷ درصد بود ($P = 0/0729$).

نتایج بررسی‌های متابولیک در جداول ۳ و ۴ آمده است. شایع‌ترین اختلال موجود، هایپرکلسیوری بود. همان طور که مشاهده می‌شود، هایپرکلسیوری بیش از همه، در بیماران مبتلا به دریچه‌ی پیشابراه خلفی بروز داشت. عفونت ادراری در سابقه‌ی ۲۸ درصد از بیماران وجود داشت. این عفونت، در ۶ نفر از بیماران (۱۵ درصد) قبل از تشخیص سنگ و در ۵ نفر (۱۳ درصد) پس از تشکیل سنگ، اتفاق افتاد. از این بین، ۲۹ درصد از بیماران دچار رفلاکس و ۱۳ درصد از مبتلایان به انسداد محل اتصال حالب به لگنچه، دچار عفونت

جدول ۲. برخی خصوصیات دموگرافیک و زمینه‌ای در شیرخواران مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی و سنگ کلیه

شیوع (درصد)	مورد
۴/۴۲ ± ۳/۹۶*	سن (ماه)
۹(۲۳)	دختر
۳۱(۷۷)	پسر
۳(۷/۵)	دریچه‌ی پیشابراه خلفی (PUV)
۱۶(۴۰)	انسداد حالب به لگنچه (UPJO)
۵(۱۲/۵)	انسداد حالب به مثانه (UVJO)
۷(۱۷/۵)	رفلاکس وزیکواورترال (VUR)
۹(۲۲/۵)	سایر موارد
۳۴(۸۵)	مثبت
۶(۱۵)	منفی
۲۱(۵۲/۵)	کلیه‌ی چپ
۱۱(۲۷/۵)	کلیه‌ی راست
۷(۱۷/۵)	هر دو کلیه
۱(۲/۵)	مثانه
۴/۶ ± ۱/۷*	اندازه‌ی سنگ
۹(۲۲/۵)	تیاژید
۲۵(۶۲/۵)	سیترات پتاسیم
۲(۵)	سنگ شکن
۰(۰)	جراحی
۳۲(۸۰)	بهبودی کامل
۱(۲/۵)	بهبودی بیش از ۵۰ درصد
۲(۵)	بهبودی کمتر از ۵۰ درصد
۳(۷/۵)	عدم بهبودی

* میانگین ± انحراف معیار

PUV: Posterior urethral valve; UPJO: Ureteropelvic junction obstruction; UVJO: Ureterovesical junction obstruction; VUR: Vesicoureteral reflux

جدول ۳. فراوانی شیوع اختلالات متابولیک و عفونی ایجاد سنگ در بیماران مبتلا به هیدرونفروز قبل از تولد بر حسب اتیولوژی زمینه‌ای

کل بیماران	مقادیر P	سایر موارد	رفلاکس وزیکواورترال (VUR)	انسداد حالب به مثانه (UVJO)	انسداد حالب به لگنچه (UPJO)	دریچه‌ی پیشابراه خلفی (PUV)	
۷(۱۸)	۰/۴۰۰	۳(۳۳)	۰	۱(۲۰)	۲(۱۳)	۱(۳۳)	هایپرکلسمیوری
۱(۳)	۰/۲۸۰	۰(۰)	۱(۱۴)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	هایپراگزوری
۲(۵)	۰/۵۲۰	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۲(۱۳)	۰(۰)	هایپوسیتراتوری
۰(۰)	-	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	سیستینوری
۶(۱۵)	۰/۰۰۱	۰(۰)	۲(۲۹)	۱(۲۰)	۲(۱۳)	۰(۰)	عفونت ادراری
۲۳(۵۸)	۰/۰۱۵	۶(۶۷)	۴(۵۷)	۳(۶۰)	۱۰(۶۳)	۲(۶۷)	بدون اختلال
۴۰		۹	۷	۵	۱۶	۳	کل بیماران

PUV: Posterior urethral valve; UPJO: Ureteropelvic junction obstruction; UVJO: Ureterovesical junction obstruction; VUR: Vesicoureteral reflux

جدول ۴. فراوانی شیوع اختلالات یافت شده در آزمایش خون بیماران مبتلا به هیدرونفروز قبل از تولد و سنگ کلیه بر حسب اتیولوژی زمینه‌ای

کل بیماران	مقادیر P	سایر موارد	رفلاکس وزیکواورترال (VUR)	انسداد حالب به مثانه (UVJO)	انسداد حالب به لگنچه (UPJO)	دریچه‌ی پیشابراه خلفی (PUV)	
۰	-	۰	۰	۰	۰	۰	اورمی (BUN > ۲۸ mg/dl)
۰	-	۰	۰	۰	۰	۰	هایپوناترمی (Na < ۱۳۰ meq/l)
۰	--	۰	۰	۰	۰	۰	هایپوناترمی (Na < ۱۴۵ meq/l)
۴	۰/۴۱	۱	۱	۰	۱	۱	هایپرکالمی (K < ۵/۵ meq/l)
۱	۰/۱۰	۰	۱	۰	۰	۰	هایپوکلسمی (Ca > ۸ mg/dl)
۱	۰/۱۰	۱	۰	۰	۰	۰	هایپرکلسمی (Ca > ۱۰/۵ mg/dl)
	۰/۲۵	۱		۱	۵		هایپر فسفاتمی (P > ۶ mg/dl)
۲	۰/۳۲	۰	۱	۱	۰	۰	هایپراوریسمی (Uric acid > ۶ mg/dl)
	۰/۴۸		۱	۲			اسیدوز (pH < ۷/۳۵)

PUV: Posterior urethral valve; UPJO: Ureteropelvic junction obstruction; UVJO: Ureterovesical junction obstruction; VUR: Vesicoureteral reflux; BUN: Blood urea nitrogen

اورولوژیک ۱۹/۷ درصد بود که شایع‌ترین آن‌ها را رفلاکس مثانه به حالب تشکیل می‌داد (۱۳). ناصری، در یک مقاله‌ی مروری، شیوع سنگ کلیه در کودکان آسیایی به علت اختلالات اورولوژیک را ناچیز (۴/۵ درصد) دانست (۱۹).

در سال‌های اخیر، سه مطالعه‌ی ایرانی در مورد اپیدمیولوژی سنگ کلیه در ایران انجام شده است. عالم زاده انصاری و همکاران، در مطالعه‌ای در جنوب ایران، شیوع اختلالات اورولوژیک را ۱۵/۱ درصد گزارش کردند. شیوع اختلال اورولوژیک در دخترها بیشتر از پسرها و شایع‌ترین اختلالات عبارت از هیدرونفروز، انسداد محل اتصال حالب به لگنچه و رفلاکس وزیکواورترال بود. تمام این کودکان، اختلال متابولیک داشتند (۲۱). صفایی اصل و ملک نژاد در رشت، ۸۴ کودک مبتلا به سنگ کلیه را مورد بررسی قرار دادند و شیوع علل اورولوژیک در این کودکان را ۱۴/۳ درصد گزارش کردند؛ شایع‌ترین عامل، انسداد محل اتصال حالب به لگنچه و رفلاکس وزیکواورترال بود (۲۲). در مطالعه‌ی محمدجعفری و همکاران در ساری نیز تنها ۴/۱ درصد از ۲۷۱ کودکی که در یک دوره‌ی ده ساله به علت سنگ کلیه تحت بررسی قرار گرفتند، زمینه‌ی اورولوژیک داشتند؛ عمده‌ی دلایل را UPJO در زمینه‌ی هیدرونفروز مادرزادی تشکیل می‌داد (۱۴).

در مطالعه‌ی ما، شیوع سنگ کلیه در نوزادان مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی ۱۸/۲ درصد بود و شایع‌ترین علل را رفلاکس و UPJO تشکیل می‌داد. این آمار، هر چند از نگاهی دیگر به موضوع می‌پردازد ولی، به نوعی با اطلاعات بومی ذکر شده، هماهنگی دارد. این شیوع قابل ملاحظه، بیان گر

از نظر پیش‌آگهی، نتایج پی‌گیری و درمان در یک دوره‌ی متوسط ۵۱ ماهه در جدول ۲ آمده است. همان طور که مشخص است، سنگ شکن تنها در دو بیمار انجام شد و هیچ بیماری، تحت عمل جراحی قرار نگرفت. از طرف دیگر، ۳۳ بیمار در این دوره‌ی زمانی بهبودی را بدون درمان یا با درمان دارویی تجربه کردند. نتایج بهبودی درمانی در بیماران مبتلا به رفلاکس بهترین و در بیماران مبتلا به دریچه‌ی پیشابراه خلفی (PUV یا Posterior urethral valve) بدترین بود؛ هر چند، این اختلاف معنی‌دار نبود ($P = ۰/۴۹۰$).

بحث

سنگ کلیه و مجاری ادراری، شیوع روزافزونی در دوران کودکی پیدا کرده است (۱۷-۱۸). از نظر اتیولوژی، علل اصلی ایجاد سنگ در کودکان زیر یک سال را به طور عمده، چهار علت اورولوژیک و انسدادی، عفونی، متابولیک و ایدیوپاتیک تشکیل می‌دهند (۱۹).

مطالعه‌ی ما در کودکان مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی انجام شد که ۱۸ درصد از آن‌ها، مبتلا به سنگ کلیه بودند. از طرف دیگر، از نظر شیوع عوامل خطر ساز، حدود دو سوم بیماران هیچ عامل عفونی یا متابولیک نداشتند. بنابراین، ایجاد سنگ در این بیماران را باید حاصل استاز ناشی از هیدرونفروز دانست؛ هر چند، علل ایدیوپاتیک هم مطرح است.

در مطالعه‌ی Milosevic و همکاران در کورواسی، ۱۹/۷۳ درصد از کودکان مبتلا به سنگ کلیه، آنومالی زمینه‌ای کلیه داشتند (۲۰). در مطالعه‌ی Bastug و همکاران در ترکیه هم، شیوع ناهنجاری‌های

قبل انجام شد، ۲۸ بیمار که UPJO و سنگ با هم داشتند، آنالیز شدند. ۶ بیمار دارای سنگ شاخ گوزنی بودند که تنها یکی از این بیماران، اختلال متابولیک داشت. از طرف دیگر، از بین ۲۲ بیماری که سنگ شاخ گوزنی نداشتند، ۱۵ مورد (۶۸ درصد) اختلال متابولیک داشتند. شایع ترین اختلالات متابولیک، به ترتیب شیوع عبارت از هایپرکلسیوری (۳۶ درصد) و هایپراوریکوژوری (۱۴ درصد) بود (۲۴).

Matin و Stroom، در مطالعه‌ای در آمریکا، در طی یک دوره ۴ ساله، ۴۷ بیمار مبتلا به UPJO را در دو گروه دارای سنگ و بدون سنگ کلیه مورد بررسی قرار دادند و یافته‌های متابولیک را در دو گروه مقایسه کردند. هر چند، دفع کلسیم از ادرار در گروه بیمار به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از گروه شاهد بود، ولی غلظت اگزالات سیترات و اسید اوریک ادرار در دو گروه تفاوت آماری نداشت (۲۵). در مطالعه‌ای مشابه، Tekin و همکاران در ترکیه، ۱۲ بیمار مبتلا به سنگ کلیه را، که در بررسی‌های رادیولوژیک دچار UPJO بودند، با ۹۰ کودک دارای سنگ کلسیمی کلیه، که بررسی رادیولوژیک طبیعی داشتند و ۲۴ کودک سالم، مقایسه کردند. در بررسی‌های انجام شده، فاکتورهای سرمی در سه گروه مشابه بود؛ ولی دو گروه UPJO و سنگ‌های کلسیمی، در عین حالی که از نظر دفع المان‌های ادراری مشابه بودند، نسبت به گروه شاهد، دفع اگزالات بیشتر و دفع سیترات کمتری داشتند (۲۶).

در یک مطالعه توسط Garcia-Nieto و همکاران در اسپانیا نیز ۲۷ بیمار مبتلا به UPJO تحت بررسی قرار گرفتند. در دوره‌ی بررسی، ۱ بیمار دچار کولیک رنال شد و در ۶ بیمار، شواهد سنگ کلیه در

اهمیت پی‌گیری بیماران مبتلا به هیدرونفروز قبل از تولد است. به نظر می‌رسد، تداوم انجام سونوگرافی‌های سریال در شیرخواران مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی با هر تشخیص زمینه‌ای، حداقل در سال اول پس از تولد، اقدام معقولانه‌ای باشد؛ چرا که متوسط زمان تشخیص سنگ کلیه در این کودکان، حدود ۵ ماهگی بوده است.

آیا برای ایجاد سنگ کلیه تنها وجود استاز یا انسداد در زمینه‌ی هیدرونفروز کافی است؟ برای پاسخ به این سؤال، ما به بررسی عوامل خطر ساز ایجاد سنگ، یعنی عفونت و علل متابولیک، در این شیرخواران پرداختیم. در مطالعه‌ی ما، حدود دو سوم بیماران هیچ عامل خطر سازی، به جز سابقه‌ی هیدرونفروز، نداشتند. در بین عوامل خطر ساز موجود، شایع ترین موارد با ۱۸ و ۱۵ درصد شیوع، به ترتیب مربوط به هایپرکلسیوری و عفونت ادراری بود. هایپوسیتراتوری و هایپراگزالوری، به ترتیب با دو و یک مورد، شیوع ناچیزی در این بیماران داشت.

اولین مطالعه‌ای که در این زمینه انتشار یافت، مربوط به Rickwood و Reiner بود که در سال ۱۹۹۱، گزارشی از چهار بیمار مبتلا به هیدرونفروز قبل از تولد منتشر کردند. هر چند، در این مطالعه بررسی متابولیک خاصی انجام نشد؛ ولی به عفونت ادراری با ارگانیزم پروتئوس به عنوان یک علت اصلی در سه بیمار اشاره گردید (۲۳).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Husmann و همکاران انجام شد، پرونده‌ی بیماران کمتر از ۱۷ سالی که با تشخیص UPJO تحت درمان قرار گرفته بودند، به صورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی، که در بیماران ۴۵ سال

کودکانی که دچار سنگ کلیه بوده‌اند، ضروری است.

نتیجه‌گیری

سنگ‌های کلیه در شیرخواران و کودکان مبتلا به هیدرونفروز قبل از تولد شیوع قابل ملاحظه‌ای دارد و حداقل، یک سوم این بیماران، عوامل خطر ساز زمینه‌ای عفونی و متابولیک، به خصوص هایپرکلسیوری، را دارند. انجام سونوگرافی‌های سریال در این کودکان و بررسی علل متابولیک و عفونی در آن‌هایی که دچار سنگ هستند، توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

لازم است از مساعدت‌های معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران، برای پشتیبانی از طرح و نیز، همکاری کارکنان بخش جراحی اطفال بیمارستان بوعلی ساری و مسؤول بخش، خانم شفایی، تشکر شود. در نهایت، قدردانی ما باید شامل بیماران و والدینی باشد که با سعه‌ی صدر، اجازه‌ی انجام این تحقیق را دادند.

سونوگرافی یافت شد. در ۱۷ بیمار (۶۳ درصد) هایپرکلسیوری مشاهده شد که ۸۸ درصد، سابقه‌ی فامیلی سنگ کلیه داشتند (۲۷).

هر چند در تمامی این مطالعات، جمعیت مورد مطالعه، مجموعه‌ای از شیرخواران و کودکان سنین مختلف بود و با بیماران تحت بررسی ما، که فقط شیرخواران با سابقه‌ی هیدرونفروز قبل از تولد بودند، تفاوت داشت، ولی نقطه‌ی مشترک همه، شیوع به نسبت بالای هایپرکلسیوری و عفونت ادراری، به عنوان یک علت زمینه‌ای بود. عوامل متابولیک دیگر، مانند هایپراگزالوری هم، هر چند نادر، یافت می‌شد. این نتایج نشان می‌دهد که در بررسی کودکان مبتلا به هیدرونفروز مادرزادی، علاوه بر استاز، به فاکتورهای دیگر، به خصوص فاکتورهای متابولیک و عفونت‌ها، نیز باید توجه کرد. در بین فاکتورهای متابولیک، هایپرکلسیوری به عنوان شایع‌ترین و مهم‌ترین علت، مطرح است. این مطالعه نشان داد که انجام سونوگرافی سریال در کودکان مبتلا به هیدرونفروز و بررسی متابولیک ادرار، از نظر بررسی عوامل خطر ساز ایجاد سنگ، در

References

1. Merguerian PA, Herz D, McQuiston L, Van Bibber M. Variation among pediatric urologists and across 2 continents in antibiotic prophylaxis and evaluation for prenatally detected hydronephrosis: a survey of American and European pediatric urologists. *J Urol* 2010; 184(4 Suppl): 1710-5.
2. Mohammadjafari H, Alam A, Kosarian M, Mousavi SA, Kosarian Sh. Vesicoureteral reflux in neonates with hydronephrosis; role of imaging tools. *Iran J Pediatr* 2009; 19(4): 347-53.
3. Yamacake KG, Nguyen HT. Current management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(2): 237-43.
4. St Aubin M, Willihnganz-Lawson K, Varda BK, Fine M, Adejoro O, Prosen T, et al. Society for fetal urology recommendations for postnatal evaluation of prenatal hydronephrosis will fewer voiding cystourethrograms lead to more urinary tract infections? *J Urol* 2013; 190(4 Suppl): 1456-61.
5. Romao RL, Farhat WA, Pippi Salle JL, Braga LH, Figueroa V, Bagli DJ, et al. Early postoperative ultrasound after open pyeloplasty in children with prenatal hydronephrosis helps identify low risk of recurrent obstruction. *J Urol* 2012; 188(6): 2347-53.
6. Alconcher LF, Tombesi MM. Natural history of bilateral mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(7): 1119-23.
7. Yiee JH, Tasian GE, Copp HL. Management trends in prenatally detected hydronephrosis: national survey of pediatrician practice patterns

- and antibiotic use. *Urology* 2011; 78(4): 895-901.
8. Valent-Moric B, Zigman T, Cuk M, Zaja-Franulovic O, Malenica M. Postnatal evaluation and outcome of infants with antenatal hydronephrosis. *Acta Clin Croat* 2011; 50(4): 451-5.
 9. Sharma G, Sharma A, Maheshwari P. Predictive value of decreased renal pelvis anteroposterior diameter in prone position for prenatally detected hydronephrosis. *J Urol* 2012; 187(5): 1839-43.
 10. Longpre M, Nguan A, Macneily AE, Afshar K. Prediction of the outcome of antenatally diagnosed hydronephrosis: a multivariable analysis. *J Pediatr Urol* 2012; 8(2): 135-9.
 11. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Takano S. Late recurrence of symptomatic hydronephrosis in patients with prenatally detected hydronephrosis and spontaneous improvement. *J Urol* 2008; 180(1): 322-5.
 12. Bastug F, Dusunsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol* 2012; 9(3): 138-46.
 13. Bastug F, Gunduz Z, Tulpar S, Poyrazoglu H, Dusunsel R. Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors. *World J Urol* 2013; 31(5): 1117-22.
 14. Mohammadjafari H, Barzin M, Salehifar E, Khademi Kord M, Aalae A, Mohammadjafari R. Etiologic and epidemiologic pattern of urolithiasis in the north of Iran; review of 10-year findings. *Iran J Pediatr* 2014; 24(1): 69-74.
 15. Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, Thilaganathan B. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(3): 191-6.
 16. Yang Y, Hou Y, Niu ZB, Wang CL. Long-term follow-up and management of prenatally detected, isolated hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 2010; 45(8): 1701-6.
 17. Güven AG1, Koyun M, Baysal YE, Akman S, Alimoglu E, Akbas H, Kabaalioglu A. Urolithiasis in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1): 129-34.
 18. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr* 2010; 157(1): 132-7.
 19. Naseri M. Urolithiasis in Asian children: Evaluation of metabolic factors. *Journal of Pediatric Biochemistry* 2013; 3(4): 225-38.
 20. Milosevic D, Batinic D, Turudic D, Batinic D, Topalovic-Grkovic M, Gradiski IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr* 2014; 173(3): 353-9.
 21. Alemzadeh-Ansari MH, Valavi E, Ahmadzadeh A. Predisposing factors for infantile urinary calculus in south-west of Iran. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8(1): 53-7.
 22. Safaei-Asl A, Maleknejad S. Pediatric Urolithiasis; An Experience of a Single Center. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5(5): 309-13.
 23. Rickwood AM, Reiner I. Urinary stone formation in children with prenatally diagnosed uropathies. *Br J Urol* 1991; 68(5): 541-2.
 24. Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term followup. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 2): 741-3.
 25. Matin SF, Strem SB. Metabolic risk factors in patients with ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. *J Urol* 2000; 163(6): 1676-8.
 26. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Ergen A, Kendi S. Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. *Urology* 2001; 57(3): 542-5.
 27. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Luis-Yanes MI, Lopez-Mendez M, Garcia-Rodriguez V. Hypercalciuria in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction is of genetic origin. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41(2): 144-8.

The Incidence and Risk Factors for Urinary Stone Formation in Infants with Prenatal History of Hydronephrosis

Hamid Mohammadjafari MD¹, Abbas Alipour MD², Abdurassool Alaei MD³,
Samaneh Ahangardarabi⁴

Original Article

Abstract

Background: Antenatal hydronephrosis (AH) is found in 0.5-2% of neonates. The aim of the study was to assess the frequency of nephrolithiasis in infants with antenatal hydronephrosis and the risk factors of stone development.

Methods: In this study, neonates with a history of prenatal hydronephrosis were enrolled during March 2002 until March 2012. Those with any evidence of urinary tract stone were assessed for infectious and metabolic risk factors of stone formation.

Findings: From 285 studied neonates, 52 (18%) had nephrolithiasis on ultrasound studies and were enrolled into the study. The male to female ratio was 40 to 12. The stone diameter was 3-9 mm; only 1 patients had bladder stone and all other stones were located in kidneys, more in left kidney. The stone was observed in 10% of patients with vesicoureteral reflux (VUR) and in 20-25% of infants with obstructive urinary disorders. Hypercalciuria was the most common metabolic abnormality. 6 patients (15%) had urinary tract infection (UTI) before detection of stone and 5 (13%) had UTI after diagnosis of nephrolithiasis. The frequency of UTI in patients with VUR and ureteropelvic junction obstruction was 29% and 13%, respectively. There was no history of UTI in patients with posterior urethral valve (PUV) before diagnosis of nephrolithiasis. There were no infectious or metabolic risk factors in 23 patients (58%).

Conclusion: Urolithiasis is a common and important complication in infants with prenatal history of hydronephrosis. 64% of the patients had no risk factor other than hydronephrosis for stone formation.

Keywords: Antenatal hydronephrosis, Urolithiasis, Ureteropelvic junction obstruction, Ureterovesical junction obstruction, Vesicoureteral reflux

Citation: Mohammadjafari H, Alipour A, Alaei A, Ahangardarabi S. **The Incidence and Risk Factors for Urinary Stone Formation in Infants with Prenatal History of Hydronephrosis.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(318): 2367-77

1- Associate Professor, Microbial Resistant Nosocomial Infections Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- Assistant Professor, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Research Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- Assistant Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- Student of Medicine, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Corresponding Author: Hamid Mohammadjafari MD, Email: hamidmj46@gmail.com