

## فراوانی اختلالات متابولیک در کودکان مبتلا به سنگهای ادراری در همدان

دکتر حسین عماد ممتاز\*، دکتر فرزانه اثنی عشری\*\*

دریافت: ۹۰/۶/۱۴، پذیرش: ۹۰/۱۲/۱۶

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** سنگهای مجرای ادراری یکی از شایعترین مشکلات نفرولوژی - ارولوژی می باشند. اگرچه سنگ مجرای ادرار در کودکان شیوع کمتری نسبت به بالغین دارد و تنها حدود ۷٪ سنگهای ادراری در افراد زیر ۱۶ سال دیده می شود، میزان تشخیص سنگ ادراری در کودکان در سالیان اخیر رو به افزایش بوده است. در برخی مطالعات در اکثر کودکان مبتلا به سنگ یک اختلال متابولیک زمینه ای یافته شده است و در تعدادی زمینه سنگ سازی انسداد مجاری ادراری، عفونت ادرار و یا ممانه نوروپاتی گزارش شده است. ارزیابی اختصاصی هر اختلال متابولیک یک فاکتور کلیدی در درمان بیماران با سنگ مجرای ادرار می باشد. شایعترین اختلالات متابولیک زمینه ساز سنگ در کودکان عبارتند از: هیپرکلسمی اوری، هیپر یوریکوزوری، هیپراگزالوری، اسیدوز توبولر کلیوی، سیستین اوری و هیپوسیترات اوری. در بررسی های مختلف نتایج متفاوتی در مورد ارزش بررسی متابولیک سنگ در کودکان و شیوع انواع این اختلالات متابولیک به دست آمده که می تواند انعکاس تفاوت در رژیم غذایی، منطقه جغرافیایی و زمینه های ارثی در افراد تحت مطالعه باشد در این مطالعه تلاش شده فراوانی اختلالات متابولیک زمینه ساز سنگ در کودکان مراجعه کننده به درمانگاه کلیه کودکان شهر همدان بررسی شود.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۱۵۶ کودک ارجاع شده به درمانگاه کلیه کودکان با تشخیص سنگ مجرای ادراری بین سالهای ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا شرح حال کامل از نظر سن، جنس، محل زندگی و... از بیماران گرفته شد سپس برای تایید تشخیص سنگ بیماران توسط یک رادیولوژیست دیگر سونوگرافی انجام شد و در صورت تایید سنگ در سونوگرافی دوم تمامی بیماران مورد بررسی متابولیک قرار گرفتند. این بررسی شامل اندازه گیری کلسیم، فسفر، اسید اوریک، کراتینین سرم و آنالیز نمونه راندم ادرار غیر ناشتا از نظر کلسیم، کراتینین، اسید اوریک، اگزالات، سیترات و سیستین بود. یافته های شرح حال، سونوگرافی و نتایج بررسی متابولیک و تفسیر آنها در فرمهای طراحی شده برای هر بیمار ثبت و مورد تجزیه و تحلیل اماری قرار گرفتند.

**نتایج:** از ۱۵۶ کودک مورد بررسی ۱۳۶ نفر (۸۷/۲٪) دارای اختلال متابولیک بودند. از ۱۳۶ نفر ۸۱ نفر (۵۱/۳٪) دارای تنها یک اختلال متابولیک، ۵۱ نفر (۳۲/۷٪) دو اختلال متابولیک همزمان و ۴ نفر (۲/۶٪) سه اختلال متابولیک همزمان داشتند. شیوع انواع اختلالات متابولیک در بیماران به شرح زیر بود: هیپریوریکوزوری در ۷۱ نفر (۴۵/۵٪)، هیپرکلسمی اوری در ۴۱ نفر (۲۶/۳٪)، هیپوسیترات اوری در ۲۶ نفر (۱۶/۷٪)، هیپراگزالوری در ۱۶ نفر (۱۰/۳٪)، سیستین اوری در ۱ نفر (۰/۶٪) و در ۳۹ نفر (۲۵٪) نیز اسیدوز متابولیک دیده شد.

**نتیجه نهایی:** در این مطالعه ۸۷/۲٪ بیماران اختلال متابولیک زمینه ای داشته اند که اهمیت و لزوم بررسی متابولیک را در کودکان نشان می دهد. شایعترین اختلال متابولیک در مطالعه ما هیپریوریکوزوری و سپس هیپرکلسمی اوری بودند که این نتایج شاید به دلیل اختلاف جغرافیایی، رژیم غذایی و زمینه های ارثی باشد.

**کلید واژه ها:** اختلالات سوخت و ساز / سنگ های ادراری / کودکان

\* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (hemmtz@yahoo.com)

\*\* استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**مقدمه :**

سنگهای مجرای ادراری از شایعترین مشکلات نفرولوژی و ارولوژی می باشند. اگرچه شیوع سنگ مجرای ادراری در کودکان بسیار کمتر از بزرگسالان ذکر شده است اما در سالیان اخیر بدلائل مختلف منجمله استفاده رایج تر از روشهای تصویربرداری مانند سونوگرافی ، بالاتر رفتن آگاهی و حساسیت پزشکان و تغییرات رژیم غذایی سنگ ادراری در کودکان بیشتر تشخیص داده می شود(۱). در حدود ۷٪ سنگهای ادراری در رده سنی زیر ۱۶ سال دیده می شوند(۲). میزان شیوع سنگ ادراری در مناطق مختلف جهان متفاوت است که می تواند تحت تاثیر عوامل ژنتیکی ، تغذیه ای ، جغرافیایی و اقتصادی - اجتماعی باشد(۳).

سنگهای مجرای ادرار در کودکان معمولا در سه زمینه عفونت ادراری ، انسداد مجرای ادراری و زمینه های متابولیک تشکیل می شوند. در این میان زمینه متابولیک سنگ در کودکان بدلائل متعدد از اهمیت بسزایی برخوردار است: ۱- شیوع نسبتاً بالایی دارد چنانچه در برخی مطالعات شایعترین علت سنگ در کودکان قلمداد شده است(۴) ۲- در صورت تشخیص صحیح و به موقع زمینه متابولیک و شروع درمان مناسب می توان از عود مجدد سنگ و عوارض آن اجتناب نمود ۳- برخی از اختلالات متابولیک جدی از ایجاد سنگ مجرای ادراری میتوانند باعث صدماتی در سایر اعضای بدن شوند مانند هیپراگزالوری که باعث درگیری استخوان ، قلب ، مغز استخوان و نارسایی کلیه می گردد و از این رو تشخیص و درمان به موقع آنها می تواند مهم باشد .

عامل اصلی ساخته شدن سنگ ادراری برهم خوردن تعادل حساس بین رسوب و انحلال کریستالها است. زمینه متابولیک سنگ سازی عمدتاً" به دو صورت میتواند بوجود آید: یکی افزایش دفع کریستالها مانند کلسیم، اسید اوریک، اگزالات و سیستین در ادرار و دیگری کاهش مهارکننده های سنگ سازی مانند منیزیم ، سیترات و پیروفسفات. اگرچه عوامل دیگری مانند جاذبه و دافعه یونها و pH نیز ممکن است در این رابطه نقش داشته باشند(۲).

مهمترین زمینه های متابولیک سنگ ادراری در کودکان عبارتند از : هیپریوریکوزوری ، هیپریوریکوزوری، هیپراگزالوری، سیستین اوری ، هیپوسیترات اوری ،

هیپومینزیوری و اسیدوز توبولر کلیوی. از این میان در مطالعات مختلف بر نقش هیپریکلسیوری بخصوص نوع ایدیوپاتیک آن به عنوان شایعترین اختلال متابولیک سنگ سازی تاکید شده است(۵) اما با توجه به گزارشات دیگری از مناطق مختلف جهان که با توجه به تفاوتهای جغرافیایی ، نژادی و اقتصادی - اجتماعی موارد دیگری را به عنوان زمینه متابولیک اصلی معرفی نموده اند(۶،۷) بر آن شدیم تا در یک مطالعه اختلالات متابولیک در کودکان با سنگ مجرای ادرار در استان همدان را تعیین نماییم.

**روش کار:**

در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۱۵۶ کودک مراجعه کننده به درمانگاه کلیه کودکان در کلینیک امام خمینی همدان با تشخیص سنگ مجرای ادراری در بین سالهای ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ مورد بررسی قرار گرفتند. اکثریت این کودکان توسط پزشکان عمومی و متخصصین کودکان جهت درمان و پی گیری به درمانگاه مذکور ارجاع داده شده بودند. ابتدا شرح حال کامل از نظر سن، جنس، محل زندگی ، سابقه قبلی سنگ ، سابقه خانوادگی سنگ از والدین گرفته شده سپس تمامی بیماران برای تایید تشخیص سنگ ، اندازه، تعداد ، محل سنگ و اشکالات آناتومیک تحت سونوگرافی مجدد قرار گرفتند. بعد از تایید قطعی وجود سنگ مجرای ادرار کلیه بیماران از نظر زمینه های متابولیک شایع سنگ سازی مورد بررسی قرار گرفتند. این بررسی ها شامل اندازه گیری کلسیم، فسفر، کراتینین و اسید اوریک سرم ، بررسی PH و بی کربنات خون در آزمایش گازهای خونی و اندازه گیری کلسیم ، فسفر، کراتینین ، اسید اوریک ، اگزالات ، سیترات و سیستین در ادرار راندوم غیر ناشتا بودند. اندازه گیری اگزالات سرم و ادرار با روش آنزیماتیک (آنزیم اگزالات اکسیداز)، اندازه گیری میزان اسید اوریک سرم و ادرار با روش آنزیماتیک ( استفاده از کلریمتری) اندازه گیری کلسیم سرم و ادرار با روش فوتو کلریمتری و بررسی سیستین ادرار با روش کیفی نیتروپروساید انجام شد. یافته های بدست آمده از شرح حال ، سونوگرافی و آزمایشات انجام گرفته برای تک تک بیماران در فرمهای طراحی شده ثبت و سپس با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این مطالعه تعریف اختلالات متابولیک با توجه

(۵۱ نفر) شایعترین یافته وجود همزمان هیپرکلسمیوری و هیپریوریکوزوری در ۱۵ نفر از بیماران بود.

جدول ۱: فراوانی انواع اختلالات متابولیک در کودکان مبتلا به سنگهای ادراری

اختلالات متابولیک	تعداد	درصد
نرمال	۲۰	۱۲/۸
یوریکوزوری	۷۱	۴۵/۵
هیپرکلسمیوری	۴۱	۲۶/۳
اسیدوز متابولیک	۳۹	۲۵
هیپوسیتراوری	۲۶	۱۶/۷
هیپراگزالوری	۱۶	۱۰/۳
سیستین اوری	۱	۰/۶
چند اختلال متابولیک توام	۵۵	۳۵/۳

در مورد میانگین تعداد سنگ در این بیماران  $2/1 \pm 2/73$  و با محدوده ۱ تا ۱۱ سنگ در هر بیمار بود. اندازه سنگهای بیماران  $2/3 \pm 2/46$  میلی متر و با محدوده ۱ میلی متر تا ۲۳ میلی متر بود (جدول ۲).

جدول ۲: فراوانی سنی، جنسی، تعداد سنگها، اندازه سنگها و محل سنگها در بیماران تحت مطالعه

ترکیب جنسی	تعداد	درصد
مذکر	۶۸	۴۳/۶
مؤنث	۸۸	۵۶/۴
محدوده سنی		
زیر ۱۲ ماه	۹۲	۵۹
۱۲ تا ۳۶ ماه	۳۵	۲۲/۴
۳۶ تا ۷۲ ماه	۱۶	۱۰/۳
۷۳ تا ۱۴۴ ماه	۱۳	۸/۳
تعداد سنگ در هر بیمار		
کمتر از ۳ عدد	۱۱۵	۷۳/۷
۳ تا ۵ عدد	۲۵	۱۶
بیش از ۵ عدد	۱۶	۱۰/۳
اندازه سنگها (میلی متر)		
کمتر از ۵	۱۳۳	۸۵/۳
۵ تا ۱۰	۲۱	۱۳/۵
۱۱ تا ۲۰	۱	۰/۶
بیش از ۲۰	۱	۰/۶
محل سنگ		
کلیه چپ	۷۳	۴۶/۸
کلیه راست	۲۹	۱۸/۶
هر دو کلیه	۵۲	۳۳/۳
حالب	۱	۰/۶
مثانه	۱	۰/۶

به منابع موجود بشرح زیر نظر گرفته شد:

۱- هیپرکلسمیوری: نسبت کلسیم به کراتینین ادرار راندموم بالاتر از ۰/۸ از سن ۲ تا ۸ ماهگی، بالاتر از ۰/۶ از سن ۶ ماه تا یکسالگی و بالاتر از ۰/۲ از ۱ سالگی تا ۱۸ سالگی (۳).

۲- هیپراگزالوری: نسبت اگزالات به کراتینین نمونه راندموم ادرار بالاتر از ۰/۳ از تولد تا ۶ ماهگی، بالاتر از ۰/۱۵ از ۶ ماهگی تا ۴ سالگی و بالاتر از ۰/۱ از ۴ سالگی به بعد (۴).

۳- هیپوسیترات اوری: نسبت سیترات به کراتینین نمونه راندموم ادرار کمتر از ۰/۵۱

۴- سیستین اوری: سیستین مثبت ادرار در تست نیتروپرو ساید یا نسبت سیستین به کراتینین نمونه راندموم ادرار بیش از ۰/۰۲ در تمامی سنین (۲).

۵- هیپریوریکوزوری: نسبت اسید اوریک به سرعت فیلتراسیون گلوبولینی بیش از ۰/۵۶ در بالاتر از ۳ سالگی، نسبت اسید اوریک به کراتینین نمونه ادرار بیش از ۱/۸۷ بین یکماهگی تا ۶ ماهگی، بالاتر از ۱/۶۴ بین ۷ ماهگی تا یکسالگی و بالاتر از ۱/۴۳ بین ۱ تا ۳ سالگی (۸).

۶- اسیدوز متابولیک: pH خون شریانی کمتر از ۷/۳۵ و بی کربنات کمتر از ۲۰ میلی اکی والان در لیتر در بررسی گازهای خونی

## نتایج:

از ۱۵۶ کودک مبتلا به سنگ ادراری ۸۸ نفر (۵۶/۴٪) دختر و ۶۸ نفر (۴۳/۶٪) پسر بودند. از نظر توزیع سنی بیشترین تعداد بیماران در محدوده سنی زیر یکسالگی و کمترین تعداد در محدوده سنی ۶ تا ۱۲ سال قرار داشتند.

در کل تعداد ۱۳۶ نفر (۸۷/۲٪) از بیماران دارای اختلال متابولیک زمینه ای بودند که ۸۱ نفر (۵۱/۹٪) دارای یک اختلال متابولیک، ۵۱ نفر (۳۲/۷٪) دارای دو اختلال متابولیک همزمان و ۴ نفر (۲/۶٪) سه اختلال متابولیک همزمان داشتند.

شیوع انواع اختلالات متابولیک در بیماران بررسی شده بدین شرح بود: هیپریوریکوزوری در ۷۱ نفر، هیپرکلسمیوری در ۴۱ نفر، اسیدوز متابولیک در ۳۹ نفر، هیپوسیترات اوری در ۲۶ نفر، هیپراگزالوری در ۱۶ نفر (۱۰/۳٪) و سیستین اوری در ۱ نفر (جدول ۱).

در میان بیماران با دو اختلال متابولیک همزمان

ما می باشد که با توجه به مطالعات دیگر در سایر نقاط جهان نشانه بهبود وضعیت اقتصادی- اجتماعی و در نتیجه وضع تغذیه در جمعیت تحت مطالعه می باشد چرا که رابطه مستقیم سنگهای مثانه با وضعیت نامناسب تغذیه ای نشان داده شده است (۱۵).

در مطالعه حاضر از ۱۵۶ بیمار ۱۳۶ نفر (۸۷/۲٪) دارای اختلالات زمینه ای متابولیک بودند که با مطالعه مرتضوی و همکاران (۶۴ درصد اختلال متابولیک) و آلون و همکاران (۸۱ درصد اختلال متابولیک) همخوانی دارد. از سوی دیگر ناصری و همکاران در مطالعه خود تنها در ۴۲/۷٪ بیماران اختلال متابولیک را گزارش کرده اند (۱۲) این نتیجه بطور کلی شیوع بالا و اهمیت بررسی زمینه های متابولیک در کودکان مبتلا به سنگ را نشان می دهد و اختلاف در نتایج ممکن است بدلیل تفاوت در جمعیت تحت مطالعه، روشهای آزمایشگاهی یا تعاریف اختلالات متابولیک باشد. از نظر شیوع انواع اختلالات زمینه ای متابولیک، در این مطالعه هیپریوریکوزوری شایعترین و در درجات بعد به ترتیب شیوع آن هیپرکلسمی اوری، اسیدوز متابولیک، هیپوسیترات اوری، هیپراگزالوری و سیستین اوری قرار داشتند. این نتایج با مطالعه درسان و همکاران مطابقت دارد ولی با مطالعات مرتضوی، ناصری، آلون و ال عیسی که هیپرکلسمی اوری را شایعترین اختلال متابولیک مطرح نموده اند همخوانی ندارد. این می تواند بدلیل تفاوتی جغرافیایی، رژیم غذایی، زمینه های ارثی سنگ سازی و توزیع سنی بیماران در جمعیتها مورد بررسی در این مطالعات باشد بخصوص باید به این مطلب عنایت داشت که هنوز مطالعه گسترده ای برای تعیین مقادیر نرمال دفع ادراری کلسیم، اسیداوریک و اگزالات در کشور ما انجام نشده است و همین امر در کنار ملاک قرار دادن مقادیر ذکر شده در مطالعات خارجی توجیه کننده این اختلاف در نتایج باشد.

### نتیجه نهایی:

با توجه به شیوع بالای اختلالات متابولیک زمینه ای در سنگ مجرای ادراری کودکان، بررسی کامل متابولیک در این گروه سنی از اهمیت بسزایی برخوردار است ضمن اینکه عواملی مانند تفاوت در رژیم غذایی، محل زندگی و زمینه های قومی و ارثی می تواند در شیوع بیشتر یکی از این اختلالات متابولیک در هر جمعیت تحت مطالعه موثر باشد.

آزمون آماری ارتباط معنی دار بین انواع اختلالات متابولیک زمینه ساز سنگ سازی با محل زندگی بیماران (شهرستانهای مختلف استان همدان و برخی شهرهای استان کردستان)، تعداد سنگ، محل سنگ، اندازه سنگ، سابقه قبلی سنگ مشاهده نشد.

### بحث:

در این مطالعه نسبت ابتلا دختر به پسر به سنگ مجرای ادرار ۱/۲ به ۱ بود که با نتیجه مطالعه درسان (۳) و مطالعه مرتضوی و همکاران (۹) مطابقت دارد اما با نتیجه بررسیهای کامون در تونس (۷) ال عیسی در کویت (۱۰) و آلون و همکاران (۱۱) که شیوع سنگ در پسران بیش از دختران و حتی تا ۲ برابر آنان ذکر شده است مطابقت ندارد که می تواند بدلیل اختلافات نژادی و نقش عوامل ژنتیک باشد.

توزیع سنی بیماران در مطالعه ما به نحوی بود که ۸۱/۴٪ بیماران در رده سنی زیر ۳ سال و ۵۹٪ زیر یکسال بودند در صورتیکه در مطالعات دیگر میانگین سنی بیماران بالاتر از مطالعه ما بوده است بطور مثال در مطالعه ناصری و همکاران در مشهد ۴۵/۱٪ بیماران زیر ۲ سال (۱۲) در مطالعه مرتضوی و همکاران در تبریز ۵۹/۸٪ بیماران زیر ۲ سال، در مطالعه ال عیسی در کویت ۵۵٪ زیر ۲ سال و در مطالعه آلون و همکاران نیز میانگین سنی بیماران حدود ۱۰/۵ سال بوده است. این امر می تواند احتمالاً بدلیل نقش قوی تر عوامل وراثتی و یا مراجعه و تشخیص زود هنگام در بیماران ما باشد.

از نظر محل قرار گرفتن سنگ، در مطالعه حاضر ۴۶/۸٪ سنگها در کلیه چپ، ۱۸/۶٪ سنگها در کلیه راست، ۳۳/۳٪ سنگها در هر دو کلیه، ۰/۶٪ سنگها در حالت و ۰/۶٪ سنگها در مثانه قرار داشتند. این یافته ها از نظرهای مختلف جالب و قابل بحث می باشد اول اینکه در برخی مطالعات دیگر عدم تقارن در سنگ سازی در دو کلیه حتی در اختلالات متابولیک سیستمیک مانند هیپوسیترات اوری و سیستین اوری مورد اشاره قرار گرفته (۱۴، ۱۳) ولی تا به حال توجیه مشخصی در مورد آن مطرح نشده است که دقت و مطالعات بیشتر شاید به یافتن عواملی که باعث کاهش شیوع سنگ سازی در یک کلیه می شوند و استفاده از آن برای پیشگیری و درمان سنگ، کمک کند. مسئله دیگر شیوع بسیار پایین سنگهای مثانه در مطالعه

## منابع:

- De Foor W, Minevich E, Jackson E, Reddy P, Clark C, Sheldon C, et al. Urinary metabolic evaluations in solitary and recurrent stone forming children. *J Urol* 2008;179(6):2369-72.
- Kleigman R, Jenson H, Stanton B. *Nelson text-book of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2007:2267-2271
- Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):3-9.
- Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(11): 1587-92.
- Rizvi SA, Sultan S, Zafar MN, Ahmed B, Faiq SM, Hossain KZ, Naqvi SA, et al. Evaluation of children with urolithiasis. *Indian J Urol* 2007 ; 23(4):420-7
- Baştuğ F, Gündüz Z, Tülpar S, Poyrazoğlu H, Düşünsel R. Urolithiasis in infants: evaluation of risk factors. *World J Urol* 2012 Jan 19. [Epub ahead of print].
- Kamoun A, Daudon M, Abdelmoula J, Hamzaoui M, Chaouachi B, Houissa T, et al. Urolithiasis in Tunisian children: a study of 120 cases based on stone composition. *Pediatr Nephrol* 1999;13(9):920-5
- Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yazici C, Durmaz H, Dursun I, Sahin H, et al. Urinary uric acid : creatinine ratios in healthy Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51(4):526-9
- Mortazavi F, Mahbudi L. Clinical features and risk factors of pediatric urolithiasis. *Iranian Journal Pediatrics* 2007;17(2):129-133
- Al-Eisa AA, Al-Hunayyan A, Gupta R. Pediatric urolithiasis in Kuwait. *Int Urol Nephrol* 2002; 33(1):3-6
- Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004 ;19(5):516-20.
- Naseri M, Varasteh AR, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iranian J Kidney Dis* 2010;4(1):32-8
- Le JD, Eisner BH, Tseng TY, Chi T, Stoller ML. Laterality of nephrocalcinosis in kidney stone formers with severe hypocitraturia. *BJU Int* 2011;107(1):106-10.
- Purohit RS, Stoller ML. Laterality of symptomatic cystine calculi. *Urology* 2003;62(3):421-4
- Ansari MS, Gupta NP. Impact of socioeconomic status in etiology and management of urinary stone disease. *Urol Int* 2003;70(4):255-61