

دانشور

پزشکی

بررسی مقایسه‌ای بیوشیمی ادراری بیماران با سنگ‌های کلسیمی کلیوی مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (ره)

نویسندگان: دکتر میترا مهدوی‌مزده*^۱، دکتر محبوب لسان‌پزشکی^۲، دکتر نادیا زینت
حتمی^۱، دکتر سایه جهانی^۳، دکتر سپیده سیفی^۱، دکتر فرخ‌لقا احمدی^۱، دکتر محمدرضا
خاتمی^۱، دکتر سیما مازیار^۱، دکتر عفت رازقی^۱ و دکتر جلال آزمندیان^۴

۱. استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. پزشک عمومی

۴. استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان

* نویسنده مسئول:

Email: mmahdavi@tums.ac.ir

چکیده

هدف: سنگ کلیه از شایع‌ترین بیماری‌ها در مراجعه‌کنندگان به درمانگاه‌های نفرولوژی است. در
بیماران با سابقه یک بار سنگ کلیه، احتمال تشکیل سنگ مجدد طی ۸ سال ۸۵ درصد است. هدف از
بررسی‌های تشخیصی در بیماران با سنگ کلیوی که ۸۵-۷۰ درصد موارد آن از نوع سنگ‌های
کلسیمی ایدیوپاتیک بخصوص اگزالات کلسیم است، دادن راه درمانی مؤثر برای پیشگیری از
پیدایش مجدد سنگ، عوارض و درمان علل احتمالی زمینه‌ای آن است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی که در طی ۲۴ ماه در بیمارستان امام خمینی انجام گرفت
تعداد ۱۴۴ بیمار در دو گروه مورد و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند: گروه مورد (۹۵ نفر که ۲ بار
یا بیشتر دفع سنگ کلسیمی داشتند) و گروه شاهد (۴۹ نفر که کمتر از ۲ بار دفع سنگ کلیه تا قبل
از دو سال اخیر داشتند). برای هر بیمار، توسط مطالعه‌گر، اطلاعات مورد نیاز درباره سابقه دفع
سنگ، میزان دریافت پروتئین در هفته (تخم مرغ و گوشت) و نتایج آزمایش‌های ادرار ۲۴ ساعته از

نظر کلسیم، اسیداوریک، اگزالات، سیترات، سدیم، فسفات و حجم در پرسشنامه وارد شد.

نتایج: میانگین دفع کلسیم ۲۴ ساعته ($p=0.001$)، هیپرکلسیوری ($p=0.005$)، سطح بالای سدیم ادرار ($p=0.049$)، میانگین دفع فسفات
($p=0.02$) و میانگین اسید اوریک ($p=0.004$) ادراری به‌طور قابل ملاحظه با عود سنگ کلیه ارتباط داشت. هیپراوریکوزوری،
هیپوسیتراتوری، هیپراگزالوری، سابقه مثبت فامیلی سنگ کلیه و میزان پروتئین مصرفی (کم‌تر/بیش‌تر از 1gr/kg/d) بین دو گروه
مورد مطالعه اختلاف معناداری را نشان نداد.

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد در بیماران با سنگ‌سازی بیش از ۲ بار حتماً آزمایش ادرار ۲۴ ساعته از نظر کلسیم و
اسیداوریک سیترات و اگزالات و سدیم و حجم ادرار (به خصوص از نظر کلسیم و اسیداوریک) باید انجام شود. طبق مطالعات انجام
شده، ارتباط واضحی بین سنگ‌سازی مجدد و کلسیم و اسید اوریک ادراری وجود دارد و با رفع آن‌ها می‌توان از پیدایش مجدد
سنگ کلیه پیشگیری کرد.

واژه‌های کلیدی: سنگ‌سازی مکرر کلیوی، هیپرکلسیوری، هیپراوریکوزوری، هیپراگزالوری، هیپوسیتراتوری

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوازدهم - شماره ۵۸
شهریور ۱۳۸۴

تاریخ وصول: ۸۳/۴/۲۹
تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۲/۲۵

مقدمه

سنگ کلیه از بیماری‌های شایعی است که از اوایل قرن ۲۰ به صورت یک معضل سلامتی در کشورهای صنعتی مطرح گردیده و شیوع آن حدوداً ۵ درصد است که در بیش از نیمی از موارد نیز طی هشت سال عود می‌کند [۱ و ۲].

هدف از بررسی‌های تشخیصی در بیماران با سنگ‌های کلیوی که ۸۵-۷۰ درصد موارد آن از نوع سنگ‌های کلسیمی ایدئوپاتیک بخصوص اگزالات کلسیم است، دادن راه درمانی مؤثر برای پیشگیری از پیدایش مجدد سنگ، عوارض و درمان علل احتمالی زمینه‌ای آن است [۱].

تجمع کریستال‌ها (مانند کلسیم، اگزالات، اسیداوریک، فسفات) در کلیه، مرحله اولیه و اساسی در تشکیل سنگ است. مستعد بودن افراد برای ابتلا به سنگ کلیه، نیمی مربوط به عوامل ژنتیک و نیم دیگر ناشی از عوامل محیطی است [۲ و ۳]. مطالعات گوناگون نشان داده که در شرایط مشابه، مصرف مایعات و رژیم غذایی کریستال‌های اگزالات کلسیم دفعی در افراد سالم ۳-۴ و در بیماران با سابقه دفع سنگ‌های مکرر ۱۲-۱۰ میکرون بوده که حتی با هم تجمع یافته تا قطر ۳۰۰-۲۰ میکرون نیز می‌رسند [۴]. به همین علت به نظر می‌رسد بیماران با سابقه دفع سنگ‌های مکرر مقادیر دفعی کم‌تر مهارکننده‌های کریستال‌سازی داشته یا این مهارکننده‌ها دچار نقص عملکردی باشند [۶-۴]. پس بررسی‌های متوالی ادرار ۲۴ ساعته بیماران از نظر مهارکننده‌ها (مانند سیترات) حائز اهمیت است.

از طرفی در بیماران با سابقه سنگ‌های مکرر کلیوی، اندازه‌گیری سطح سدیم ادرار (معرف مصرف نمک) بسیار مهم است، چرا که بازجذب کلسیم و اسیداوریک در کلیه به موازات سدیم است و در بیماران با سنگ کلسیمی دیده شده که متوسط سدیم ادرار ۱۴۰-۱۳۰ درصد بالاتر از سطح نرمال بوده است [۶].

در مطالعه هس (Hess) بر روی افراد با سابقه یک سنگ کلیه و سنگ‌های مکرر پیشنهاد شده که پس از اولین سنگ باید ارزیابی پایه اولیه شامل آنالیز سنگ، اندازه‌گیری کلسیم یونیزه و کراتینین و آنالیز ادراری و pH ادراری ناشتا انجام شود. ارزیابی ادرار ۲۴ ساعته باید در حالی انجام شود که بیمار روی رژیم غذایی آزاد و ۳ ماه پس از دفع سنگ و یا اقدامات اورولوژیکی مربوط است.

آنالیز ادرار ۲۴ ساعته شامل اندازه‌گیری حجم ادرار، کراتینین، کلسیم، اگزالات، اسید اوریک و سیترات و همچنین سدیم و اوره به‌عنوان نشانگرهای مصرف نمک و پروتئین است [۷].

از طرفی، ایران نیز در کمر بند سنگ است؛ به این معنا که خطر ایجاد سنگ در ساکنین این مناطق به علل احتمالی تعریق بیش‌تر، حجم ادرار کم‌تر و ویتامین D بالاتر، بیش‌تر است. در این مطالعه نیز بررسی مقایسه‌ای عوامل خطر شناخته شده سنگ‌های کلسیمی کلیوی در بیماران با سنگ‌های مکرر کلسیمی و بیماران بدون سابقه دفع سنگ مکرر به عمل آمده است.

روش مطالعه

نوع مطالعه، مشاهده تحلیلی از نوع مورد - شاهدهی (Case-Control) و جامعه مورد مطالعه، بیماران با سنگ کلیه مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) از تاریخ مهر ۸۰ تا مهر ۸۲ بوده است. مطالعه به روی ۱۴۴ بیمار در دو گروه انجام شد. گروه اول ۹۵ نفر به‌عنوان گروه مورد (بیماران با دفع ۲ بار و بیش‌تر سنگ کلسیمی کلیه) و گروه دوم، ۴۹ نفر به‌عنوان گروه کنترل با سابقه دفع کم‌تر از ۲ بار سنگ کلسیمی کلیه (قبل از ۲ سال اخیر).

معیار حذف افراد از جامعه مورد مطالعه به شرح

زیر بود:

۱. بیمارانی که آزمایش‌ها را به‌طور کامل انجام نداده بودند.

نتایج

متوسط سن بیماران گروه مورد و شاهد به ترتیب ۴۰/۴۵±۱۴/۰۷ و ۳۷/۱۶±۱۵/۰۹ بود. خصوصیات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است.

نسبت مرد به زن در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۵۶ به ۳۸ و ۲۴ به ۲۵ بود. سن و جنس از نظر آماری بین دو گروه اختلاف معناداری نشان نداد.

میانگین دفع کلسیم ۲۴ ساعته در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود (p=0.001). هیپرکلسیوری (p=0.005)، سطح بالای سدیم ادرار (p=0.049)، میانگین دفع فسفات (p=0.02) و میانگین دفع اسید اوریک (p=0.004) ادراری به طور قابل ملاحظه با عود سنگ کلیه ارتباط داشت. میانگین دفع ادراری سیترات، اگزالات و سدیم بین دو گروه مشابه بود (p>0.05).

هیپراوریکیوزوری، هیپوسیتراتوری، هیپراگزالوری، سابقه مثبت فامیلی سنگ کلیه، سابقه پر فشاری خون، میزان پروتئین مصرفی (کم تر/بیش تر از 1gr/kg/d) و حجم ادرار ۲۴ ساعته (کم تر/بیش تر از دو لیتر روزانه) بین دو گروه مورد مطالعه، اختلاف معناداری را نشان نداد.

ارتباط پارامترهای مختلف و نسبت خطر چندمتغیره (multivariate odds ratio) در جدول ۲ نشان داده شده است.

ریسک عود سنگ به طور قابل ملاحظه با سابقه دفع سنگ ارتباط داشت (OR=5.14-%95CI=2.28-11.57).

عدم وجود هیپراوریسمی ۰/۳۷ ریسک عود سنگ را کاهش داده بود (OR=0.63-%95CI=0.55-0.73).

۲. بیماران تحت درمان با داروهای تریامترن، ترکیبات کلسیم یا ویتامین «د».

۳. بیماران گروه کنترل که در سونوگرافی شواهدی دال بر احتمال وجود سنگ داشتند.

به علت نبودن اطلاعات آماری دقیق از روش مطالعه اولیه ای (study Pilot) حجم نمونه به دست آمد. از ۲۰ نفر گروه مورد پرسشنامه ای پر شد و یک نفر دچار هیپرکلسیوری بود که حجم نمونه محاسبه شده را برای دقت عمل بیش تر ۴ برابر کردیم.

برای هر بیمار، توسط مطالعه گر، اطلاعات مورد نیاز درباره سابقه دفع سنگ، میزان دریافت پروتئین در هفته (تخم مرغ و گوشت) و نتایج آزمایش های ادرار ۲۴ ساعته از نظر کلسیم، اسیداوریک، اگزالات، سیترات، سدیم، فسفات و حجم در پرسشنامه وارد و با مقادیر طبیعی به منظور آنالیز آماری مقایسه گردید [۸].

تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات به دست آمده با کمک نرم افزار آماری SPSS و آزمون های کای اسکوتر و در صورت لزوم آزمون دقیق فیشر (Fisher exactest) برای متغیرهای کیفی و «تی» برای متغیرهای کمی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و یافته ها به صورت جدول ارائه شدند. در ضمن $p \leq 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۱- ارتباط بین سنگ سازی مکرر و خصوصیات بیماران

نتیجه آزمون	شاهد	مورد	پارامتر
NS	۲۴/۲۵	۵۶/۳۸	مرد/زن
NS	۳۷/۱۶±۱۵/۰۹	۴۰/۷۵±۱۴/۰۷	سن (MEAN± SEM) (سال)
P= 0.001	۱۳۷/۸۴±۸۷/۸۸	۲۳۰/۸۵±۱۱۹/۱۷	کلسیم ادرار ۲۴ ساعته (mg) (MEAN± SEM)
P = 0.02	۱۳۱/۹۵±۷۲/۵	۱۶۳/۴۲±۷۴/۶	فسفات ادرار ۲۴ ساعته (mg) (MEAN± SEM)
(P = 0.005)	۲۶/۶۹	۴/۴۵	فراوانی هیپرکلسیوری (بله / خیر)
(P=0.049)	۱۸/۷۲	۱۶/۳۰	سدیم بالاتراز (۱۰۰mEq/l) (بله/خیر)
(P = 0.54)	٪۷۴	٪۲۶	حجم ادرار ۲۴ ساعته (بیش از دو لیتر)

جدول ۲: ارتباط بین عود سنگ کلیه و خصوصیات بیماران

پارامتر	خطر نسبی	حدود اطمینان ۹۵٪
جنس (مرد/زن)	۰/۶۵	۰/۳۲-۱/۳۰
سابقه فامیلی سنگ کلیه (خیر/بله)	۱/۰۵	۰/۵۱-۲/۱۳
سابقه دفع سنگ (خیر/بله)	۵/۱۴	۲/۲۸-۱۱/۵۷
میزان مصرف پروتئین (کم‌تر از 1gr/kg/d)	۰/۴۳	۰/۱۳-۱/۳۹
مصرف مایعات (بیش از ۲ لیتر در روز) (بله/خیر)	۱/۴	۰/۷-۱/۵۱
هیپرتانسیون (BP > ۱۳/۸) (خیر/بله)	۱/۱۷	۰/۵۰-۲/۷۲
هیپرکلسیوری	۴/۲۳	۱/۳۸-۱۲/۹۶
هیپراوریکوزوری	۱/۶	۰/۴۱-۶/۲۲
هیپوسیتراتوری	۰/۸۷	۰/۴۳-۱/۷۶
هیپراوریسمی	۰/۶۳	۰/۵۳-۰/۷۳

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از تحقیق حاضر مانند مطالعه دکتر بصیری [۹] و سایر مطالعات بر اهمیت هیپرکلسیوری به‌عنوان مهم‌ترین فاکتور خطر برای سنگ‌سازی تأکید دارد [۱۰، ۵، ۲]. هیپرکلسیوری در بیماران با سنگ‌سازی مکرر کلیوی در مقایسه با گروه کنترل ارتباط معنادار نشان داد ($p=0/001$). در عین حال شیوع آن نیز در گروه مورد شش برابر شایع‌تر از گروه کنترل بود.

طی مطالعات انجام شده در دانشگاه هاروارد در سال ۲۰۰۱ در بیماران با سنگ‌سازی مکرر، افزایش در کلسیم ادرار ۲۴ ساعته و کاهش حجم ادرار گزارش شده است. البته مطالعه حاضر در مورد نحوه ارتباط سنگ جهاز ادرازی با کلسیم ادرار اطلاعات ارزشمندی در اختیار قرار می‌دهد؛ زیرا همان‌طور که در نتایج آمده، خطر به‌صورت خطی با میزان دفع کلسیم روزانه مرتبط است. به همین علت، همان‌طور که سیریلو (Cirillo) و همکارانش عقیده دارند تعیین عددی خاص به‌عنوان هیپرکلسیوری و تعیین خطر برای احتمال سنگ‌سازی بر مبنای وجود یا عدم وجود آن ارزش کم‌تری می‌یابد، خصوصاً که میزان طبیعی دفع کلسیم و بعضی دیگر از المان‌های دیگر ادرازی در جامعه ما به خوبی معلوم نیست، ولی می‌توان نتیجه گرفت که

کاهش دفع کلسیم ادرازی کمک مؤثری به بیماران با سنگ‌های مکرر ادرازی می‌کند [۱۰].

از سوی دیگری دانیم کریستال‌های اسیداوریک می‌توانند هسته‌ای برای رسوب بعدی کریستال‌های کلسیم باشند. در این مطالعه، متوسط دفع اسید اوریک روزانه در بیماران با سنگ‌های متعدد بالاتر بوده است ($p=0.004$). پس افزایش اسید اوریک ادرار نیز می‌تواند ایجاد سنگ کلسیمی را تسهیل کند و علت عمده آن، مصرف غذاهای حاوی پورین زیاد است، نه اختلال در متابولیسم اسید اوریک [۱۰، ۵]. اگرچه هیپراوریکوزوری بین دو گروه تفاوت معناداری نشان نداد، ولی در گروه مورد، دو برابر شایع‌تر از گروه کنترل بود که تأکید بر ارزش کنترل آن دارد.

افزایش در سطح اسید اوریک ادرار در زنان کم‌تر از مردان بوده که شاید خود در شیوع بیش‌تر سنگ در مردان نقش داشته باشد. چون در احتمال ایجاد سنگ هر دو عامل غلظت و مقدار کلی یک ماده نقش دارند شاید اعداد تعریف شده به‌عنوان «هیپر» فقط بتوانند به‌صورت راهنما مورد استفاده قرار گیرند. همان‌طور که دیده شد خطر سنگ با افزایش حتی در حدود طبیعی دفع ادرازی اسیداوریک و کلسیم بیش‌تر می‌گردد.

جامعه ما باشد؛ به این معنا که مصرف در هر دو گروه پایین‌تر از میزانی است که بتواند منجر به اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای گردد.

همچنین در گروه بیماران با سنگ‌سازی مکرر در مقایسه با گروه کنترل مصرف مایعات بیش‌تر (۴۴/۵ درصد در مقابل ۵۳ درصد) بوده که البته به نظر می‌رسد علت عمده آن حملات بیش‌تر دفع سنگ و مراجعات مکرر پزشکی و توصیه‌های اکید کادر درمانی بوده است.

اگرچه هیپوسیتراتوری در بیماران با سنگ‌سازی مکرر شایع‌تر است، ولی مطالعه ما مانند مطالعه دکتر بصیری نتوانست این اختلاف را نشان دهد.

به‌طور کلی با توجه به نتایج به‌دست آمده، یعنی وجود ارتباط معنادار بین سنگ‌سازی مکرر کلیوی با هیپرکلسیوری و اسیداوریک ادرار قویاً پیشنهاد می‌شود: در تمام بیماران با سنگ‌سازی مجدد حتماً آنالیز ادرار ۲۴ ساعته از نظر کلسیم، اسید اوریک و حجم ادراری لازم انجام شود، زیرا با رفع این علل می‌توان از پیدایش مجدد سنگ پیشگیری کرد.

منابع

1. Gambaro G, Reis-Santos J, Rao N: "Nephrolithiasis: Why doesn't our learning progress?" *European Urology* 2004(45);547-556.
2. Griffin DG: "A review of the heritability of idiopathic nephrolithiasis" *J Clin Pathol* 2004 (57); 793-796.
3. Asselman M, Verhulst A, De Broe ME, Verkoelen CF: "Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys" *J of Amer Soc. of Nephrol* 2003.14(12):3155-66.
4. Hess-B: "Nutritional aspects of stone disease". *Endocrinol-Metab-Clin-North-Am*. 2002 Dec; 31 (4):1017-30.
5. Bushinsky D; "Nephrolithiasis: Site of the initial solid phase" *J Clin. Invest.* 2003(111):602-605.
6. Rose BD: "Risk Factor for idiopathic calcium stones" www.Uptodate.com(2001).800 (998-6374).
7. Hess-B: "Pathophysiology, diagnosis and conservative therapy in calcium kidney calculi". *Ther-Umsch.* 2003 Feb; 60(2): 79-87.

معمولاً بیماران با سنگ‌سازی مکرر، سابقه خانوادگی سنگ کلیه دارند، ولی در بررسی حاضر، ارتباط معنادار بین سنگ‌سازی مکرر و سابقه خانوادگی برخلاف مطالعه گریفین (Griffin) حاصل نشد [۲]. در این مطالعه، سطح بالای سدیم که نمایانگر نمک مصرفی است با عود سنگ کلیه ارتباط داشت ($p=0.049$). در مطالعه انجام شده در دانشگاه تگزاس طی سال ۲۰۰۲ نیز نشان داده شد، رژیم غذایی پرپروتئین و پر نمک که باعث افزایش دفع اگزالات و کلسیم و اسید اوریک ادرار و کاهش سترات ادراری می‌شود، از عوامل مؤثر در سنگ‌سازی مکرر است. با توجه به موضوعات یاد شده، کنترل رژیم غذایی در بیماران دچار سنگ‌سازی به‌ویژه از نظر اصلاح ضروری به نظر می‌رسد. در تحقیقات بروگی و هس (Broghi & Hess) و سایرین نیز رژیم غذایی پرپروتئین حیوانی و نمک از عوامل مؤثر در سنگ‌سازی مکرر کلیوی گزارش شده است. در مردان با سنگ‌های عودکننده اگزالات کلسیم و هیپرکلسیوری، محدودیت در دریافت پروتئین حیوانی و نمک همراه با دریافت کلسیم به میزان نرمال، پیشگیری مؤثرتری برای جلوگیری از سنگ‌سازی مجدد کلیوی نسبت به رژیم غذایی کم کلسیم دارد. پاک (Pak) و همکاران او تأکید کرده‌اند که محدودیت تغذیه‌ای کلسیم و اگزالات همراه با دریافت تیازید و سترات پتاسیم باعث کاهش سنگ‌سازی مجدد می‌شود [۶، ۷، ۱۱، ۱۲]. از طرف دیگر نشان داده شده که افزودن کلسیم مکمل برای بیماران، نه تنها منجر به افزایش کلسیم و اگزالات ادرار نشده، بلکه اگزالات ادرار و نسبت آن به کلسیم را نیز کاهش داده است [۱۳]. در مطالعه دیگر انجام شده توسط فراب (Frab) و همچنین در مطالعه ما در ۳۵/۵ درصد بیماران با سنگ‌سازی مکرر کلیوی در مقایسه با ۲۷/۱ درصد بیماران تک سنگ، مصرف پروتئین بیش از ۱ gr/kg/day بوده است. اما ارتباط معناداری بین مصرف پروتئین و سنگ‌سازی مکرر کلیوی حاصل نشد. به نظر می‌رسد علت این اختلاف، مصرف سرانه پایین‌تر پروتئین حیوانی در

8. Barbas C, Garcia A, Saavedra L, Muros M: "Urinary analysis of nephrolithiasis markers". *J of Chromatography B*, 2002 (781)433-455.
9. Bassir A: "Relationship between blood and urine metabolic factors with formation of calcium stones". *Iranian J of Urology* 1999; 6(21):13-21.
10. Cirillo M, Stellato D, Panarelli P, Laurenzi M, Santo N: "Cross sectional and prospective data on urinary calcium and urinary stone disease". *Kid Int. June* 2003. 63(6)2200-2209.
11. Borghi-L; " Schianchi,T; Meschi,-T et al: "Comparison of two diet for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N-Engl-J-Med* 2002, Jan (10); 346 (2): 77-84.
12. Pak,-C-Y, Heller -H-J, pearle-M-S et al: "prevention of stone formation in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions". *J-Urol.* 2003 Feb; 169(2): 465-9.
13. Williams CP, Child DF, Hudson PR, Davies MG, John R et al: " Why oral calcium supplements may reduce renal stone disease". *J of clin path* 2001 (54):54-62.