

	موضوع سخنرانی: ریفلاکس ادراری
	محل سخنرانی: قطب ارولوژی ایران، مرکز پزشکی شهید دکتر لبافی نژاد
	سخنران: دکتر ناصر سیم فروش
	مدت زمان تدریس:
خلاصه برداری دانشجو	۱. اهداف آموزشی
	<ol style="list-style-type: none">1- تعریف ریفلاکس2- فیزیوپاتولوژی (انواع ریفلاکس)3- نقش ارث را توضیح دهید4- شیوع برگشت ادرار را توضیح دهید5- علائم بالینی ریفلاکس را بشناسیم6- اقدامات تشخیصی برای کشف ریفلاکس ادراری را بدانید7- روش های درمانی در برگشت ادرار و جایگاه هر کدام را بشناسیم8- عوارض برگشت ادرار9- ارزیابی و پی گیری بعد از درمان مبتلایان به ریفلاکس ادراری
	۲. محتوای آموزشی
	تعریف ریفلاکس: به طور طبیعی ادرار از مثانه به کلیه نباید برگشت بنماید. در صورتی که این اتفاق بیفتد بیمار مبتلا به ریفلاکس ادراری یا برگشت ادرار از مثانه به حالب می باشد (vesico-urethral reflux: VUR)

فیزیوپاتولوژی

حالب لوله‌ای عضلانی با پوشش داخلی ترانزیشنال است که با حرکات دودی ادرار را از کلیه به مثانه انتقال می‌دهد. یکی از مهم‌ترین علل مانع طبیعی برگشت ادرار از مثانه به حالب وجود قسمت زیر مخاطی (داخل مثانه‌ای) حالب است (شکل ۱-۲۱). بدین معنی که حالب قبل از باز شدن در مثانه حدود ۵ (بدو تولد) تا ۱۳ (بالغین) میلی‌متر در زیر مخاط مثانه طوری سیر می‌کند که بر روی بستر عضله مثانه قرار دارد. نسبت طول حالب زیر مخاط به قطر حالب ۱:۵ است در موارد و برگشت ادرار این نسبت به ۱:۴ کاهش می‌یابد.

لذا هنگام پر شدن مثانه، ادرار حالب را روی عضله دترسور مثانه فشرده و باعث بسته شدن قسمت داخل مثانه‌ای حالب شده و لذا ادرار نمی‌تواند از مثانه به کلیه‌ها پس بزند (کنترل غیرفعال). البته عضلات عمقی حالب با عضله ناحیه تریگون یکی می‌شود که انقباض این عضلات در هنگام انقباض دترسور، باعث انسداد انتهایی حالب زیر مخاطی می‌شود (کنترل فعال). البته پرستالتیسم طبیعی یک حالب سالم خود نیز مانع برگشت ادرار می‌باشد (فشار پرستالتیسم حدود ۳۰ میلی‌متر جیوه است). فشار مثانه باید زیر ۴۰ cm آب باشد.

اتیولوژی و انواع برگشت ادرار

◀ برگشت ادرار اولیه

در این نوع برگشت مکانیسم آنتی‌رفلاکس محل اتصال حالب طبیعی هستند. معمولاً یک نقص مادرزادی در ناحیه UVJ و در نتیجه در عمل این ناحیه وجود دارد. در این نوع برگشت نسبت طول حالب داخل جداری به قطر آن همیشه کمتر از مقدار طبیعی آن یعنی کمتر از ۱:۵ است.

◀ برگشت ادرار ثانویه

هر علتی که بر مکانیسم آنتی‌رفلاکس نرمال در مثانه غلبه کند می‌تواند این نوع برگشت را ایجاد کند. یکی از علل مهم برگشت ادرار ثانویه مثانه نوروژنیک می‌باشد که معمولاً ناشی از اسپینابیفیدا و مننژومیلوسل است.

◀ علائم بالینی

علائم برگشت ادرار در نوزادان به صورت تب ناشی از پیلونفریت و بی‌اشتهایی یا عدم گرفتن پستان و عدم رشد ممکن است ظاهر شود که همگی از تظاهرات عفونت ادراری در کودکان است. گاهی حتی اسپهال علت مراجعه این نوزادان است. در کودکان بزرگ‌تر سوزش ادرار، درد پایین شکم، به ندرت درد پهلو یا دردهای مبهم شکم و گاهی اسپهال علت رجوع است. تب، لرز، تهوع و استفراغ ممکن است همراه علائم سیستیت دیده شود. گاهی هم در آزمایش ادرار به علت دیگری وجود باکتری و عفونت ادراری باعث کشف برگشت ادرار می‌شود که اهمیت آزمایش ادرار در کودکان را نشان می‌دهد. علائم فوق هر یک ممکن است به تنهایی یا با هم در کودک مشاهده شود. به ندرت علائم اورمی مزمن ممکن است باعث تشخیص بیماری شود (کم‌خونی، بی‌اشتهایی، تهوع، عدم رشد، تنگی نفس، فشارخون بالا).

◀ اقدامات تشخیصی

آزمایش ادرار

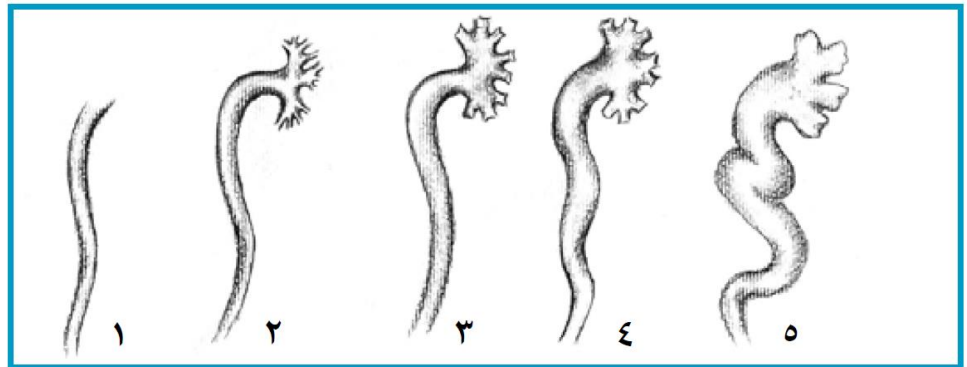
سونوگرافی

در برگشت ادرار سونوگرافی یکی از تصویربرداری‌های اساسی کلیه است زیرا به خوبی می‌تواند ابعاد کلیه را نشان دهد و می‌توان برای بررسی رشد کلیه در پیگیری بیماران دچار برگشت ادرار از آن استفاده کرد.

VCUG (Voiding Cystourethrogram)

VCUG برای بررسی آناتومی و فیزیولوژی مثانه و مجرا و نیز نشان دادن برگشت ادرار به کار می‌رود. همچنین از عکس‌های مایل (Oblique) برای نشان دادن دیورتیکل‌های مثانه و مجرا را که همیشه از عکس‌های AP قابل رؤیت نیستند می‌توان کمک گرفت.

عکس در حال ادرار (VCUG) اصلی‌ترین روش تشخیص برگشت ادرار است. یک اتساع خفیف در سونوگرافی (یا



شکل ۲-۲۱. نمای شماتیک از درجه بندی شدت رفلکس در سیستوگرافی

- برگشت ادرار درجه ۲: حالب و سیستم کالیسیال پر می شود ولی اتساع در کار نیست.
 - برگشت ادرار درجه ۳: مانند درجه ۲ ولی اتساع ملایم سیستم به علاوه صاف شدن کالیس ها (blunting)
 - برگشت ادرار درجه ۴: مانند درجه ۳ همراه اتساع خفیف یا متوسط لگنچه همراه پیچ خوردگی حالب
 - برگشت ادرار درجه ۵: اتساع و پیچ خوردگی شدید می شود.
- اوروگرافی) ممکن است به صورت اتساع شدید حالب در VCUG به علت برگشت ادرار دیده شود که خود اهمیت زیادی در پیش آگهی خواهد داشت.
- تقسیم بندی برگشت ادرار بر حسب نمای سیستوگرافی:
- برگشت ادرار درجه ۱: فقط قسمت تحتانی حالب پر می شود.

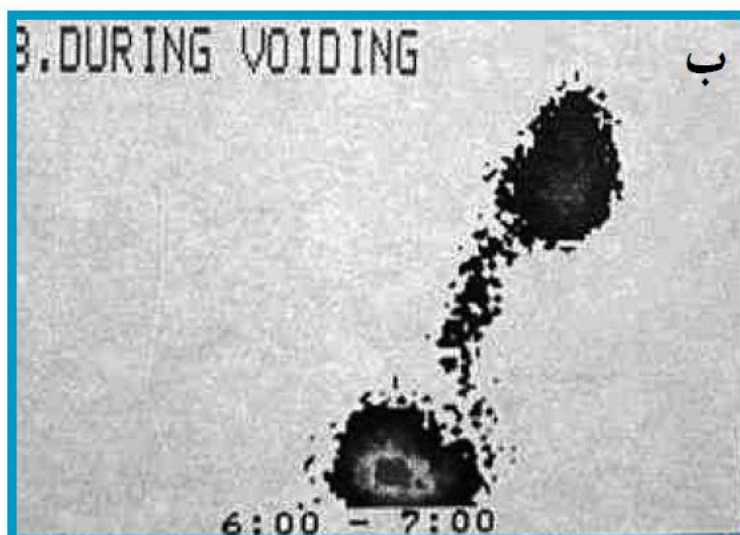


شکل ۳-۲۱. الف) IVP کودک ۴ ساله که نشان دهنده سیستم دوپل دوطرفه است. ب) رفلکس اولیه دوطرفه درجه ۴ در سیستوگرافی در حین ادرار کردن در پل تحتانی هر دو سمت.

اسکار کلیوی و رفلاکس

آثار برگشت ادرار به صورت اسکار پیلونفریتی موضعی در قشر کلیه (در اسکن ایزوتوپ کلیه، سونوگرافی و اوروگرافی) همراه صاف‌شدگی کالیس‌ها است. اتساع کالیس‌ها و آتروفی قشر کلیه و توقف رشد کلیه و کوچک بودن کلیه از مراحل پیشرفته برگشت ادرار در کلیه است. نفروپاتی ناشی از رفلاکس به وجود پروتئینوری با یا بدون فشارخون همراه اسکار کلیه یا ضعیف شدن کار کلیه اطلاق می‌شود.

اینکه برگشت ادرار استریل آسیبی به کلیه بزند مورد اختلاف است اگرچه در موارد شدید و درجات بالای برگشت ادرار عده‌ای معتقد به آسیب دیدن کلیه هستند. اما آنچه همه قبول دارند اینکه برگشت ادرار در حضور عفونت به سرعت باعث پیلونفریت و آسیب کلیه و تمام عوارض ذکر شده در بالا را می‌شود و اگر به هر روش کنترل نشود موجب از کارافتادگی کلیه‌ها می‌شود. هرچه برگشت ادرار عفونی شدید باشد اسکار کلیوی و آسیب آن شدیدتر خواهد بود. در ۳۰ سال گذشته شایع‌ترین نارسایی کلیه پیلونفریت مزمن بود (۲۵-۱۵ درصد)



ولی امروزه این عامل به کمتر از ۲ درصد کاهش یافته است. عوامل متعدد زیادی در ایجاد اسکار کلیوی دخالت دارند از جمله آن شدت رفلاکس است که یک نسبت مستقیم بین شدت رفلاکس و شیوع اسکار وجود دارد. سن بیمار عامل بسیار مهم در ایجاد اسکار است. بررسی‌ها نشان داد که ایجاد اسکار در کلیه پس از ۵ سالگی بسیار نادر بوده و زیر ۱ سالگی بیشترین احتمال ایجاد اسکار در کلیه وجود دارد. از طرف دیگر مشاهده شده که عمده اسکار در کلیه پس از عفونت اول ایجاد شده و در عفونت‌های مکرر ایجاد اسکار پس از عفونت اولی افزایش چندانی نداشته است. در هر حال در تمام سنین طفولیت احتمال ایجاد اسکار وجود داشته و ایجاد آن پس از عفونت منتفی نیست.

عوامل دیگر ایجاد اسکار و پرولانسی و قدرت تهاجم باکتری و عوامل مربوط به میزبان است. کلونیزاسیون واژن و پره‌پوس، تخلیه مکرر و کامل مثانه از ادرار و اسیدیته ادرار از عوامل دفاعی میزبان است که در ایجاد عفونت و صعود آن و ایجاد اسکار دخالت دارد. به دنبال عفونت کلیوی، تجمع گرانولوسیت‌ها باعث انسداد عروقی و ایسکمی و پرفیوژن مجدد باعث آسیب سلولی می‌گردد. از طرف دیگر آزاد شدن رادیکال‌های آزاد اکسیژن و آنزیم‌های پروتئولیتیک باعث تخریب بیشتر سلولی می‌شود. آنچه مسلم است اینکه تشخیص و درمان زودرس عفونت کلیوی باعث پیشگیری از ایجاد اسکارهای بیشتری می‌شود.

◀ فشارخون و رفلاکس

فشارخون از عوارض شناخته شده به دنبال برگشت ادرار و اسکار کلیوی در اطفال و بالغین است. اسکار کلیوی پس از گلوپروپولونفریت، دومین علت نارسائی کلیه و شایع‌ترین علت فشارخون در اطفال را تشکیل می‌دهد. فشارخون ممکن است بدون نارسائی کلیه وجود داشته باشد. خطر وجود فشارخون از ۱۵ سالگی بیشتر می‌شود. با وجود مسائل فوق هنوز تعیین دقیق خطر فشارخون در اطفال مبتلا به نفروپاتی رفلاکس امکان‌پذیر نیست. مکانیسم احتمالی برای ایجاد فشارخون در این افراد ایسکمی موضعی در نواحی اسکار و به دنبال آن فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین است. اغلب افرادی که فشارخون دارند عملکرد کلیوی مطلوب دارند و فشارخون در آنان به نارسائی کلیوی مربوط نیست. در صورتی که ایجاد اسکار تثبیت شده باشد، برطرف کردن رفلاکس با جراحی قادر به پیشگیری از ایجاد فشارخون نخواهد بود.

در مواقع خاصی که اسکار در کلیه یک طرفه و یا محدود به یک ناحیه کلیه است می‌توان از طریق جراحی نفرکتومی یا پارشیال نفرکتومی بخش دارای اسکار را خارج و فشارخون را درمان کرد. البته در شرایط فشارخون بالای طول کشیده به خاطر ارتریواسکلروز حتی با خارج کردن کلیه، فشارخون پایدار خواهد ماند و نیز افراد با اسکار متعدد یا دوطرفه کاندید مناسب برای جراحی نیستند.

◀ حاملگی و رفلاکس

در طی حاملگی به علت تغییرات فیزیولوژیک به‌طور طبیعی در معرض خطر عفونت ادراری است. و در صورت وجود رفلاکس این خطر از ۵ درصد به حدود ۳۰ درصد افزایش می‌یابد. و نیز وجود اسکار کلیه در زمینه رفلاکس خطر فشارخون و پره‌اکلامپسی (Pre-Eclampsia) را به ترتیب ۳ و ۷ برابر افزایش می‌دهد و این امر باعث ایجاد موربیدیته برای مادر و جنین می‌شود. به همین خاطر توصیه می‌شود که رفلاکس قبل از بلوغ و حاملگی باید اصلاح شود.

◀ سبب طبیعی رفلاکس

رفلاکس، بیماری است که در بسیاری از موارد بدون نیاز به درمان خودبه‌خود و به تدریج برطرف می‌شود. برطرف شدن رفلاکس عمدتاً به ۲ عامل بستگی دارد یکی شدت رفلاکس و دوم سن بیمار. البته عوامل دیگری مثل یک طرفه یا دوطرفه بودن هم دخیل است به طوری که رفلاکس‌های یک طرفه شانس بهبود بالاتری دارند. گرید رفلاکس ارتباط مستقیم با احتمال بهبود خودبه‌خود آن دارد. رفلاکس گرید پایین (II-I) در مطالعات، بین ۹۰-۸۰ درصد خوب می‌شوند و رفلاکس‌های درجه متوسط (III) ۵۰ درصد با پیگیری خوب می‌شوند و این شانس برای رفلاکس درجه بالا (IV-V) کمتر از ۳۰ درصد است.

◀ درمان رفلاکس

اندیکاسیون قوی‌تر انتخاب درمان جراحی عبارت‌اند از: تب و لرز مکرر و عودکننده به‌خصوص اگر مقاوم به درمان طبی باشد، ایجاد اسکار جدید در کلیه‌ها، عدم رشد کلیه، کوتاه بودن حالب زیرمخاطی به‌خصوص حالبی که داخل دیورتیکول باز می‌شود (حالب زیر مخاط وجود ندارد) برگشت ادرار درجه بالا (۴ و ۵)، عدم تحمل دارو درمانی یا عدم همکاری والدین در پیگیری دقیق بیمار.

و بی‌خطر بودن آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین از این دو دارو تا ۶ هفته‌گی استفاده می‌شود. عیب این دو دارو مقاومت سریع دوره‌ای به آن است. پس از ۶ هفته‌گی درمان انتخابی کوتریموکسازول می‌باشد. عوارض آن حساسیت پوست، سندرم استیون جانسون و علائم گوارشی است.

نیتروفورانتوئین داروی خوب دیگر در این مورد است که پس از ۲ ماهگی قابل استفاده است. مزیت عمده آن نادر بودن پیدایش مقاومت دارویی در برابر آن می‌باشد. عارضه آن فیبروز بینابینی و پنومونی بینابینی است. سفالکسین، نالیدیکسیک اسید و تری‌متوپریم.

در طی این درمان دارویی باید هر ۳ ماه کشت ادرار انجام شود. سونوگرافی از کلیه‌ها و اسکن سیستوگرافی هسته‌ای به شکل سالانه برای بررسی وضعیت کلیه‌ها و بهبود یا عدم بهبود رفلاکس توصیه می‌شود. در صورت بهبود رفلاکس درمان آنتی‌بیوتیک قطع می‌شود. البته خوب شدن رفلاکس به معنی عدم عفونت ادراری نیست بلکه احتمال عود UTI به شکل عفونت مثانه هنوز وجود دارد. در صورت پیلوئرفریت، تکرار VCUG توصیه می‌شود. گهگاه از نظر عوارض دارویی انجام آزمایش‌های خون مثل CBC و بررسی ریه‌ها (مصرف نیتروفورانتوئین) توصیه شده است.

درمان جراحی برگشت ادرار

یورترونوسیتوستومی: روی هم رفته روش‌های درمان جراحی به دو نوع داخل مثانه‌ای و خارج مثانه‌ای تقسیم می‌شود.

از روش‌های مهم و جاری داخل مثانه‌ای می‌توان روش لیدبتر، روش گلن آندرسون، روش کوهن و روش گیل‌ورنه و از روش‌های خارج مثانه‌ای روش لیخ را نام برد.

درمان آندوسکوپیک برگشت ادرار

اساس درمان آندوسکوپیک، تزریق مواد غیرقابل جذب در ناحیه پشت سوراخ حالب برای ایجاد یک بستر و دیواره در پشت حالب داخل مثانه‌ای برای ایجاد مکانیسم آنتی‌رفلاکس است. این مسئله با توجه به راحت بودن و نسبتاً ارزان بودن آن و عوارض و موربیدیتی کم و طول مدت بستری و زمان بهبودی کمتر در آن از مزایای عمده آن نسبت به عمل جراحی باز می‌باشد و رضایت‌مندی و تمایل والدین را نیز برای روش آندوسکوپیک نسبت به عمل جراحی باز بیشتر است.

در انتخاب نوع درمان چند نکته را باید توجه داشت اول اینکه هرکدام از این دو نوع درمان مشکلات و خوبی‌های خاص خود را دارد و در انتخاب آن به این مسائل باید توجه کرد. در انتخاب درمان دارویی باید توجه داشت که رفلاکس استریل برای کلیه آسیب نمی‌رساند و درمان پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک در طولانی مدت عوارض قابل توجه ندارد. به هر حال در انتخاب نوع درمان باید به مسائل اقتصادی، اجتماعی، فرهنگ بیمار و تجربه جراح توجه شود. به صورت کلی می‌توان توصیه‌های ذیل را انجام داد: تمام رفلاکس‌های گرید I تا III تحت درمان دارویی و یا تحت نظر قرار می‌گیرند. برای رفلاکس گرید IV می‌توان یک مدت محدود درمان دارویی توصیه کرد و در صورت عدم وجود نشانه‌های بهبود در کوتاه‌مدت جراحی تجویز می‌شود. نوزادان با رفلاکس گرید V در طول دوره شیرخوارگی درمان پروفیلاکسی دریافت کرده و پس از این دوران در صورت عدم بهبود جراحی می‌شوند. اگر برای اولین بار در یک طفل پس از دوران شیرخوارگی متوجه رفلاکس گرید V شدیم با توجه به احتمال بسیار کم بهبود خودبه‌خود رفلاکس جراحی توصیه می‌شود. در مورد رفلاکس‌هایی که در بیمار پس از بلوغ یافت می‌شوند و یا قبل از بلوغ کشف شده ولی به‌رغم درمان دارویی خوب نمی‌شوند اختلاف نظر وجود داشته ولی اکثراً معتقدند در دختران به خاطر حاملگی در آینده و افزایش عوارض حاملگی توصیه به جراحی می‌شود. در مورد پسرچه‌ها پس از بلوغ بیمار پیگیری می‌شود. در صورت بروز عفونت، درمان جراحی توصیه می‌شود.

درمان طبی

امروزه آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی را بیشتر برای شیرخواران (زیر یک‌سال) وجود اختلال عملکرد مثانه‌ای و روده‌ای (Bladder and Bowel Dysfunction: BBD) و یا وجود نفروپاتی توصیه می‌کنند و بیشتر به تحت‌نظر گرفتن کودکان (Surveillance) از نظر عفونت ادراری بدون مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی به‌ویژه برای رفلاکس‌های low Grade (I, II, III) می‌کنند. در صورت نیاز به آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، آنتی‌بیوتیک توصیه شده به شکل یک دوز واحد که اغلب مقدار آن نصف دوز استاندارد است که در بچه‌های با کنترل ادرار به خاطر استاز شبانه ادرار، بهتر است قبل از خواب مصرف شود. در نوزادان به خاطر عوارض سایر داروها

تکنیک Hydrodistention Implantation Technique

(HIT): موفقیت بالای ۹۰ درصد دارد. ولی باید دقت کرد این موفقیت ذکر شده در مطالعات برای تمام گریدهای رفلاکس (V تا I) بوده است. به عبارت دیگر برای رفلاکس‌های گریه بالا حتی با روش HIT چندان موفقیت بالا و ایدئالی به دست نیامده است.

ارزیابی پس از عمل

تمام بیماران باید پس از عمل تحت نظر قرار بگیرند. اصلاح یبوست و درمان اختلالات ادراری لازم است. در مورد لزوم انجام بررسی رادیولوژیک و تصویربرداری پس از عمل با توجه به موفقیت بالای ۹۵ درصد پس از جراحی عمل بحث و اختلاف نظر است.



شکل ۵-۲۱. الف) رفلاکس ادراری دو طرفه شدید در سیستوگرافی، ب) همان بیمار پس از عمل آنتی رفلاکس گیلورنه



شکل ۶-۲۱. منانه عصبی به همراه رفلاکس گریه پنج دو طرفه در کودک مبتلا به آرنژی ساکرال

سیستوگرافی در حین ادرار کردن و بررسی رادیولوژیک پس از عمل به بیماران خاص که احتمال رفلاکس بالاتر است محدود شود.

این بیماران شامل بیماران با رفلاکس شدید قبل از عمل، عود عفونت ادراری به شکل پیلونفریت و اختلال ادرار کردن است. بررسی شامل سونوگرافی از کلیه‌ها و حالب ۶ هفته بعد و سیستوگرافی در حین ادرار کردن ۳-۶ ماه پس از عمل است.

درمان برگشت ادرار در منانه نوروژنیک

در درمان برگشت ادرار در مبتلایان به منانه نوروژنیک باید اصول متفاوتی را مورد توجه قرار داد. باتوجه به اینکه

علت برگشت ادرار فشار بالای منانه است، ابتدا باید سعی در درمان طبی با داروهای آنتی‌کولینرژیک و سونداز متناوب همراه آنتی‌سپتیک با دوز نگهدارنده کرد. اگر به‌رغم درمان فوق برگشت ادرار و به‌خصوص پیلونفریت مکرر و هیدرونفروز پیش‌رونده وجود داشت درمان جراحی مطرح می‌شود. شاید بهترین روش جراحی کاهش فشار منانه، سیستوپلاستی با قسمتی از دستگاه گوارش (مثلاً ایلئوم) باشد که طبق گزارش‌ها و تجربه، برگشت ادرار با کم شدن فشار از بین می‌رود و نه تنها تب و لرز و هیدرونفروز بیمار از بین می‌رود بلکه اگر بیمار بی‌اختیاری ادرار داشته باشد آن هم بهبود می‌یابد و بیمار روی سونداز متناوب قرار می‌گیرد.

۳. نکات کلیدی

در هر بیمار مبتلا به برگشت ادرار باید مطمئن بود که عفونت ادراری همراه برگشت ادرار وجود نداشته باشد زیرا برگشت ادرار عفونی منجر به عفونت و آسیب کلیوی می شود در صورتی که برگشت ادرار استریل آسیبی به کلیه نمی رساند. انجام سونوگرافی و آزمایش ادرار در برادران و خواهران بیمار مبتلا ضروری است

۴ - راهنماهای مناسب برای تشخیص و درمان هیپوگلیسمی

- کتاب ارولوژی عمومی، ویراست سوم، چاپ ششم. سال 1400- انتشارات تیمورزاده

- کتاب جامع ارولوژی ایران، ویراست چهارم، زمستان 1400- انتشارات تیمورزاده

۵. خودآزمایی

◆ نوزاد چهار ماهه ای به علت تب و اسهال مراجعه می نماید خوب شیر نمی گیرد و وزن کودک بالا نمی رود.

تشخیص های افتراقی شما برای این بیمار چیست؟
برای رسیدن به تشخیص چه آزمایشاتی انجام می دهید؟
درمان و پیگیری این بیمار چگونه است؟

◆ کودک سه ساله ای به علت سوزش ادرار و تب مراجعه می نماید و آزمایش ادرار عفونت ادراری با E.coli را تایید می کند.

محتمل ترین تشخیص برای این بیمار کدام است؟
اولین مداخله شما برای درمان این بیماری کدام است؟
پیگیری این بیمار چگونه خواهد بود؟

۶. تجربه عملی/تمرین: برقراری ارتباط نکات آموزشی با فعالیت های بالینی

از دو بیمار مبتلا به برگشت ادرار در کلینیک یا بستری در بخش شرح حال گرفته و معاینه بالینی کامل به عمل آورده و پرونده وی را از نظر اقدامات تشخیصی بررسی نموده و اقدامات انجام شده را مورد ارزیابی قرار دهید.