# The role of phototherapy in neonatal nonphysiologic jaundice as a risk factor for nephrolithiasis

**Alireza Eskandarifar [1], Majid Mansouri [2], Ibrahim Gaderi [3], Samira karami [4]**

1. Assistant Professor, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, (Corresponding Author), Tel: +988733285910, Email: are1345@yahoo.com ORCID: 0000-0001-9173-359X
2. Associated Professor, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID: 0000-0002-9865-9430
3. Associated Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID: 0000-0002-2303-1657
4. Medical Student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

## ABSTRACT

**Background and Aim:** one of the known complications of phototherapy in the treatment of jaundice in newborns is the reduction of serum calcium and the cause of this phenomenon is still not well defined. The aim of this study was to investigate the effect of phototherapy on increasing calcium urinary excretion and to answer the question whether phototherapy can be associated with increased urinary excretion of calcium as a risk factor for nephrolithiasis?

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study 77 infants less than 2 weeks of age with normal weight who were hospitalized for non-physiologic jaundice were enrolled in a sampling study. These infants lack systemic underlying disease and were not treated with Antibiotics - No serum therapy and blood transfusion. Urine specimens were taken at the time of admission and 48 hours after phototherapy of newborns and ca, cr in urine was measured. Then, the ratio Ca/Cr was calculated. Finally, the obtained data was entered into SPSS 19 software and analyzed.

**Results:** Average random urine Ca/Cr ratio before phototherapy was 0.38± 0.03 and the average random urine of ca/cr after phototherapy was 0.674 ± 0.26. The difference between the mean of Ca/Cr ratio of neonates with jaundice before and after phototherapy was significant (P <0.001) in 49.4% of neonates hypercalciuria was seen (Ca/Cr > 0.8).

**Conclusion:** According to the findings of this study, which indicates an increase in urinary excretion of calcium, phototherapy in newborns can be considered as a risk factor for the incidence of hypercalciurea and nephrolithiasis.

**Keywords:** Phototherapy, Nephrolithiasis, Neonatal, Non-physiologic jaundice, Urinary stone

**Received: July 7, 2019** **Accepted: Sep 25, 2019**

**How to cite the article:** Alireza Eskandarifar, Majid Mansouri, Ibrahim Gaderi, Samira karami. The role of phototherapy in neonatal nonphysiologic jaundice as a risk factor for nephrolithiasis. SJKU 2020; 24 (6): 140-147

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

# نقش فوتوتراپی در نوزادان مبتلا به زردی غیر فیزیولوژیک به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای سنگهای ادراری

**علیرضا اسکندری فر[۱]، مجید منصوری[۲]، ابراهیم قادری [۳]، سمیرا کرمی [۴]**

۱.استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، تلفن ثابت: ۳۳۲۸۵۹۱۰-۰۸۷، پست الکترونیک: are1345@yahoo.com، ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۹۱۷۳-۳۵۹x

۲. دانشیار،گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران ، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۸۶۵-۹۴۳۰

۳. دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۲۳۰۳-۱۶۵۷

۴. دانشجوی رشته پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی،دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از بیماری‌های شایع دوران نوزادی ایکتر و یا زردی است که در موارد شدید مهم‌ترین اقدام درمانی استفاده از فوتوتراپی است. عوارض شناخته شده فوتوتراپی در درمان زردی نوزادان کاهش کلسیم سرم است و علت این پدیده هنوز به درستی مشخص نشده است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر فوتوتراپی در افزایش دفع ادراری کلسیم و پاسخ به این سؤال است که آیا فوتوتراپی می تواند با افزایش دفع ادراری کلسیم به‌عنوان یک ریسک فاکتور در بروز سنگ ادراری دخیل باشد؟

**روش بررسی:** در این مطالعه که به‌صورت قبل و بعد اجرا گردیده است، ۷۷ نوزاد با سن کمتر از ۲ هفته با وزن نرمال که به علت زردی غیر فیزیولوژیک بستری شده بودند به صورت نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند این نوزادان فاقد بیماری زمینه‌ای سیستمیک بوده و تحت درمان با آنتی بیوتیک- سرم‌تراپی و تعویض خون قرار نگرفته بودند. نمونه ادرار در بدو بستری و ۴۸ ساعته بعد از فوتوتراپی از نوزادان اخذ و Cr, Ca ادرار راندوم اندازه‌گیری شد. سپس نسبت Ca/Cr محاسبه گردید. در نهایت داده‌های به دست آمده وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین نسبت Ca/Cr قبل از فوتوتراپی ۰/۳۸ (±۰/۰۳) و میانگین Ca/Cr بعد از فوتوتراپی ۰/۶۷۴ (±۰/۲۶) محاسبه شد و بین میانگین نسبت Ca/Cr ادرار در نوزادان مبتلا به زردی قبل و بعد از فوتوتراپی ارتباط معنی‌داری وجود داشت. (۰/۰۰۱ >P) و در ۴۹/۴٪ درصد نوزادان هیپر کسی اوری (Ca/Cr بیش تراز ۰/۸ ) مشاهده گردید.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های فوق که نشانگر افزایش دفع ادراری کلسیم هنگام فوتوتراپی است و نقش شناخته شده کلسیم ادراری در بروز سنگ ادراری، فوتوتراپی می تواند به‌عنوان یک ریسک فاکتور در بروز هیپوکلسیوری و نیز سنگ ادراری مطرح شود.

**کلمات کلیدی:** فوتوتراپی، دفع کلسیم ادراری، نوزادان، زردی غیر فیزیولوژیک ،سنگ ادراری

وصول مقاله:۹۸/۴/۱۶ اصلاحیه نهایی:۹۸/۶/۲۴ پذیرش: ۹۸/۷/۳

**مقدمه**

زردی (ایکتر) از بیماری‌های شایع دوران نوزادی است که به علت افزایش سطح سرمی بیلی‌روبین است. بیلی‌روبین در اثر کاتابولیسم هموگلوبین در دستگاه رتیکولو اندو تلیال تولید می‌شود، هر گرم هموگلوبین ۳۵ میلی‌گرم بیلی‌روبین تولید می‌کند. نمای بالینی افزایش بیلی‌روبین زردی است، زردی در نوزادان به دو دسته فیزیولوژیک و پاتولوژیک تقسیم می‌شود: زردی فیزیولوژیک در اغلب نوزادان رخ می‌دهد و به‌صورت افزایش خفیف سطح سرمی بیلی‌روبین غیرمستقیم در روز سوم زندگی است و از ۱۲ میلی‌گرم بیشتر نمی‌شود درصورت افزایش بیشتر و یا دیرتر در سطح بیلی‌روبین بخصوص در نوزادان نارس باید به فکر علل زمینه‌ای بود که این دسته از موارد زردی تحت عنوان زردی غیر فیزیولوژیک قرار می‌گیرند. زردی در موارد زیر غیر فیزیولوژیک یا پاتولوژیک است: الف: در روز اول زندگی به لحاظ بالینی آشکار باشد. ب: سطح بیلی روبین در هر ساعت بیشتر از (mg/dl) ۰/۵ افزایش پیدا کند ج: حداکثر مقدار بیلی روبین در نوزاد ترم بیشتر از (mg/dl) ۱۳ باشد. د: بخش مستقیم بیلی روبین بیشتر از (mg/dl) ۱/۵ باشد. ه: اگر بزرگی کبد طحال و آنمی وجود داشته باشد(۲-۱).

صرف‌نظر از علت زردی، در اکثر موارد درمان آن‌ها با فوتوتراپی انجام می‌شود. فوتوتراپی نوزادان توسط لامپ های مخصوص با طول موج ۴۲۰ تا ۴۷۰ در محدودهٔ آبی بیشترین تأثیر را داشته که با واکنش‌های فوتوکمیکال و ایزومرسازی منجر به افزایش دفع بیلی روبین از طریق صفرا و ادرار و کاهش سطح سرمی بیلی روبین می شود(۲-۱).

فوتوتراپی دارای عوارض شناخته شده‌ای از قبیل: مدفوع شل، بثورات پوستی، افزایش درجه حرارت بدن، کم آبی، سندرم کودک برنزه، آسیب چشمی و انسداد بینی به خاطر پوشاندن چشم‌ها است(۳-۱).

یکی از عوارض فوتوتراپی که اخیراً مطرح شده است هیپوکلسمی وهیپرکلسیوری است که علت دقیق آن هنوز مشخص نیست. بروز هیپوکلسمی در نوزادان تحت فوتوتراپی ارتباطی به سطح ویتامین D و کمبود آن ندارد و به نظر می‌رسد که ناشی از کاهش ترشح ملاتونین و یا افزایش دفع ادراری کلسیم در طی فوتوتراپی باشد(۶-۳).

در سال‌های اخیر استفاده‌ی وسیع از روش‌های تصویربرداری به خصوص سونوگرافی منجر به تشخیص سنگ‌های ادراری در سنین پایین و حتی در طی دوره‌ی شیرخواری و نوزادی شده که اکثر آن‌ها از نوع سنگ‌های کلسیمی بوده و هیپرکلسیوری یک علت شناخته شده در بروز آن‌ها است(۷).

در صورتی‌که فوتوتراپی در میزان دفع ادراری کلسیم تأثیر داشته باشد فوتوتراپی می‌تواند به‌عنوان یک ریسک فاکتور در بروز سنگ ادراری در سنین پایین مطرح شود و این مطالعه با هدف پاسخ به این سؤال انجام شده است.

## روش بررسی

نوع مطالعه به‌صورت قبل و بعد است. جامعه مورد مطالعه شامل تمامی نوزادان ترم سالم شیرمادرخوار کوچک‌تر از دو هفته با وزن تولد نرمال بین ۲۴۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم بود که به علت زردی پاتولوژیک (با بیلی روبین ۱۷-۲۰) بستری و تحت فوتوتراپی استاندارد قرار می‌گرفتند در صورت وجود بیماری سیستمیک از قبیل سپسیس، تجویز آنتی‌بیوتیک، سرم تراپی و سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته، نوزاد از مطالعه حذف می‌شد. این مطالعه در بخش نوزادان بیمارستان بعثت سنندج در سال ۹۴ انجام شد.

روش جمع‌آوری اطلاعات نیز به این صورت بود که ابتدا نوزادان توسط دستیار متخصص کودکان از نظر معیارهای ورود و خروج بررسی می‌شدند. در صورت وجود بیماری زمینه‌ای و سیستمیک از قبیل سپسیس، تجویز آنتی بیوتیک،

سرم‌تراپی، تعویض خون و اختلالات متابولیک نوزاد از مطالعه حذف می‌شد.

یک نمونهٔ ادرار در بدو بستری و یک نمونه ۴۸ ساعت بعد از شروع فوتوتراپی از نوزاد اخذ می‌شد نمونه ادرار به‌وسیله کیسه ادرار جمع آوری و بلافاصله به آزمایشگاه فرستاده می‌شد. کلسیم توسط اسپکتو فتومتری و کراتینین به روش جاوا بر حسب mg/dl اندازه گیری و نسبت Ca/Cr محاسبه گردید. در نهایت نیز داده‌ها وارد نرم افزار۱۹ SPSS شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از تست تی مستقل و برای مقایسه متغیر کیفی قبل و بعد از فوتوتراپی از تست تی زوجی استفاده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۷۷ نوزاد ترم- شیرمادر خوار با سن کمتر از ۲ هفته و بدون بیماری زمینه‌ای، وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۴۳ نفر پسر (۵۵/۸٪) و ۳۴ نفر دختر (۴۴/۲٪) بودند. میانگین میزان Ca/Cr در ادرار راندوم قبل از انجام فوتوتراپی در پسرها ۰/۴۱ ±۰/۰۳۹ و در دخترها ۰/۳۵ ±۰/۰۲ بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (P=۰/۳۶). ۴۸ ساعت بعد از شروع فوتوتراپی میانگین میزان Ca/Cr در ادرار راندوم در پسرها به ۰/۶۶ (±۰/۲۶) و در دخترها به ۰/۶۸ (±۰/۲۵) رسید.که بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۷۷۳) (جدول۱). میانگین Ca/Cr ادرار راندوم در ۷۷ نوزاد قبل از شروع برابر ۰/۳۸ (±۰/۰۳) و بعد از شروع فوتوتراپی برابر ۰/۶۷۴ (±۰/۲۶) با هم مقایسه گردید که تفاوت معنی‌دار بود (P <۰/۰۰۱) (جدول۲ و نمودار۱ و۲)

در نمودار ۳ گراف نقطه‌ای میزان Ca/Cr ادرار در نوزادان مبتلا به زردی قبل و بعد از فوتوتراپی ارائه شده است. با توجه به اینکه میزان Ca/Cr بیش از ۰/۸ در نوزادان به‌عنوان هیپرکلسیوری در نظر گرفته می‌شود(۱)، حدود ۴۹/۴٪ نوزادان بعد از شروع فوتوتراپی دچار هیپرکلسیوری شده بودند.

جدول ۱. مقایسه‌ی نسبت Ca/Cr ادرار در نوزادان مبتلا به زردی تحت فوتوتراپی قبل و بعد از انجام فوتوتراپی برحسب جنسیت

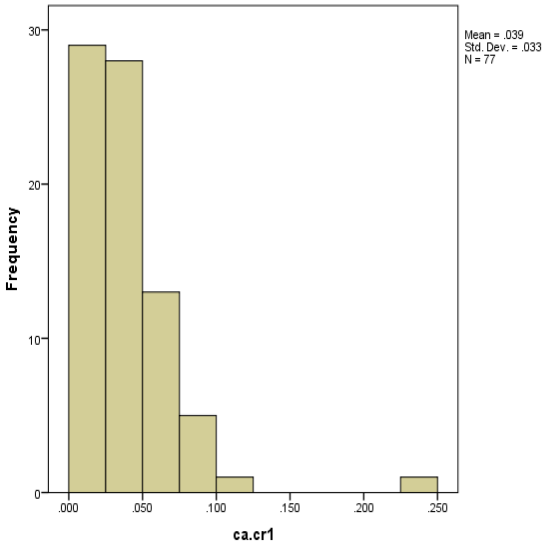
| | جنسیت | تعداد | میانگین | انحراف معیار | میانه | Z | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| نسبت Ca/Cr قبل از انجام فوتوتراپی | پسر | ۴۳ | ۰/۰۴۱۸ | ۰/۰۳۹ | ۰/۰۲۸ | -۰ /۳۶۴ | ۰/۷۱۶ |
| | دختر | ۳۴ | ۰/۰۳۵ | ۰/۰۲ | ۰/۰۲۹ | | |
| نسبت Ca/Cr بعد از انجام فوتوتراپی | پسر | ۴۳ | ۰/۶۶ | ۰/۲۶ | ۰/۷۵ | -۰/۳۷۵ | ۰/۷۰۸ |
| | دختر | ۳۴ | ۰/۶۸ | ۰/۲۵ | ۰/۸۱ | | |

تحلیل با استفاده از تست من ویتنی یو انجام شد.

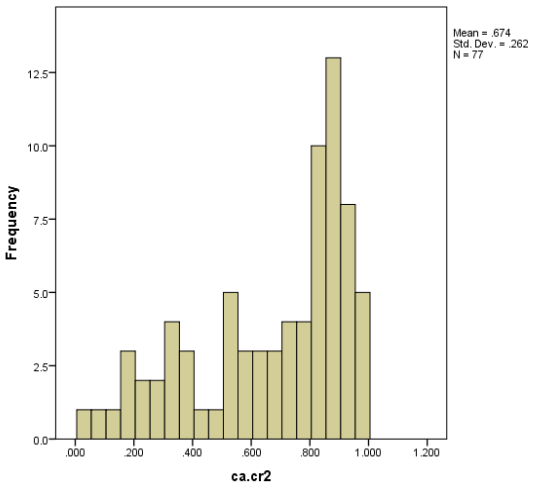
جدول ۲. میانگین نسبت Ca/Cr ادرار در نوزادان مبتلا به زردی قبل و بعد از فوتوتراپی

| متغیر | تعداد | میانگین | میانه | میانگین تفاوت | انحراف معیار | Z | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ca/Cr قبل | ۷۷ | ۰/۰۳۸ | ۰/۰۲۸ | −۰/۶۳۶ | ۰/۲۷۵ | −۷/۶۲۴ | < ۰.۰۰۱ |
| Ca/Cr بعد | ۷۷ | ۰/۶۷۴ | ۰/۷۹ | | | | |

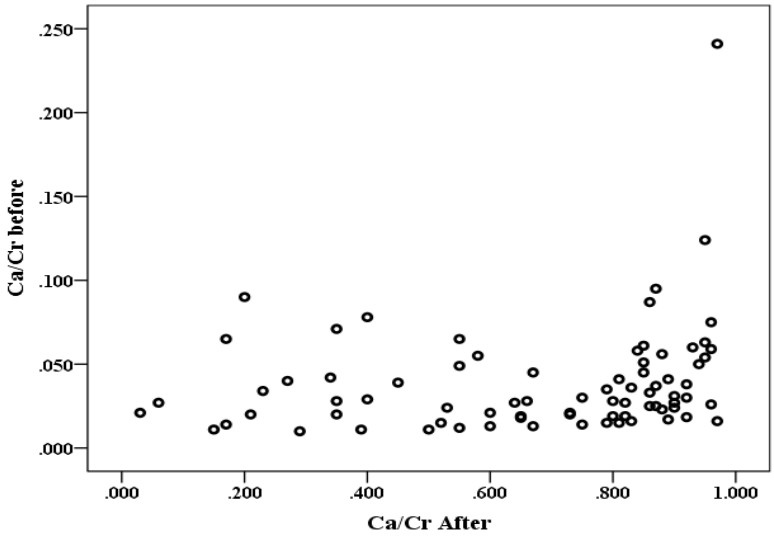
تحلیل با استفاده از تست ویلکاکسون انجام شد.




نمودار ۱. میزان فراوانی نسبتCa/Cr ادرار قبل از فوتوتراپی




نمودار۲. میزان فراوانی نسبت Ca/Cr ادرار بعد از فوتوتراپی




نمودار ۳. گراف نقطه‌ای میزان Ca/Cr ادرار در نوزادان مبتلا به زردی قبل و بعد از فوتوتراپی

## بحث

همان‌طور که در ابتدا اشاره شد هیپوکلسمی و هیپرکلسیوری یکی از عوارض فوتوتراپی است که اخیراً مطرح شده است ولی دلیل مشخصی برای بروز آن ذکر نشده است. مطالعه ی حاضر نیز نشان داد که بین میانگین نسبت Ca/Cr ادرار در نوزادان مبتلا به زردی قبل و بعد از فوتو تراپی ارتباط معنی-داری وجود دارد (P=۰/۰۰۱).

در مطالعه ی که در نیویورک در سال ۱۹۹۲ روی موش‌های تازه متولد شده انجام شد، موش‌های مواجهه یافته با نور فلورسنت دچار هیپوکلسمی شدند که مطرح کننده اثر کاهش ترشح ملاتونین در بروز هیپوکلسمی بود(۶). البته مطالعات بر روی موش‌های با چشم باز انجام شد، در حالی-که چشم‌های نوزادان تحت فوتوتراپی با پوشش مناسب همیشه بسته نگه داشته می‌شود در نتیجه به نظر می‌رسد که

در انسان تاثیر کاهش ملاتونین در بروز هیپوکلسمی به عنوان عامل اصلی مطرح نباشد.

در مطالعه‌ی مشابهی که توسط هومن وهمکاران ( ۱۳۸۸ )در دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است ونتایج ان در دو مقاله منتشر شد، مهم‌ترین یافته هیپر کلسی اوری در ۴۸ ساعت پس از شروع درمان بوده که عمدتاً در گروه نوزادان نارس مشاهده شده است و ۵۲ درصد نوزادان پس از ۴۸ ساعت شروع درمان نسبت Ca/Cr ادرار بیش‌تر از ۰/۸ را نشان دادند. دفع ادرار کلسیم در هفته‌ی اول زندگی به سن حاملگی و دفع ادراری سدیم وابسته است به‌علاوه سرعت فیلتراسیون گلومرولی، دفع ادراری CAMP و پتاسیم ممکن است در ترشح کلسیم اثرگذار باشد(۸-۹).

در مطالعه دیگری که توسط ایمانی وهکاران( ۲۰۱۸ )انجام شد، یک‌صد نوزاد ترم مبتلا به ایکتر تحت درمان با فوتوتراپی در شهر زاهدان مورد بررسی قرارگرفتند. در این مطالعه نشان داده شد که در طی فوتوتراپی با علت نامشخص میزان دفع کلسیم ادراری به‌طور واضح افزایش می‌یابد(۱۰) که این نتیجه با یافته‌های مطالعه ما مطابقت دارد.

در مطالعه‌ی ما نیز فوتوتراپی منجر به افزایش نسبت Ca/Cr ادرار شد (p =۰/۰۰۱) و ۴۹ درصد نوزادان دچار هیپر کلسی اوری شدند. در مطالعه ما سدیم و اسمولالتیه ی ادرار اندازه گیری نشد و هیچ ارتباطی بین هیپر کلسی اوری با سن و جنس دیده نشد(p>۰/۰۰۱).

ادرار دارای ترکیب شیمیایی خاصی است که وجود برخی از مواد از قبیل کلسیم و اگزالات و اسید اوریک منجر به افزایش تشکیل سنگ و برخی دیگر مثل منیزیم و سیترات مانع از تشکیل سنگ می‌شوند. سنگ‌های ادراری معمولاً از به هم خوردن تعادل شیمیایی ادرار به وجود می‌آیند. در حالاتی که دفع مواد محلول بیشتر از حد باشد و یا تلاش برای حفظ آب شدید باشد ادرار از مواد محلول فوق اشباع گردیده و بلورهایی تشکیل می‌شوند که ممکن است رشد و تجمع پیدا کنند و سنگ را بسازند. در نتیجه هیپرکلسی اوری با ایجاد سنگ رابطه دارد و پیدایش سنگ ادراری می‌تواند یکی از عوارض آن است(۱۱و۷).

در مطالعه اخیر میانگین Ca/Cr ادرار راندوم در ۷۷ نوزاد قبل از شروع برابر ۰/۳۸ (±۰/۰۳) و بعد از شروع فوتوتراپی برابر ۰/۶۷۴ (±۰/۲۶) و تفاوت معنی‌دار بود (p < ۰/۰۰۱). اگر میزان Ca/Cr بیش از ۰/۸ در نوزادان به‌عنوان هیپرکلسیوری در نظر گرفته شود حدود ۴۹/۴٪ نوزادان بعد از شروع فوتوتراپی دچار هیپرکلسیوری شده بودند که هیچ ارتباطی با جنس نداشت.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و سایر مطالعات که نشانگر افزایش دفع ادراری کلسیم و نیز خطر دهیدراتاسیون در حین فوتوتراپی و نقش شناخته شده هیپرکلسیوری در بروز سنگ‌های ادراری، می توان از فوتوتراپی به عنوان یک ریسک فاکتور در بروز هیپرکلسیوری و نفروکلسینوز و سنگ ادراری نام برد.

## نتیجه گیری

افزایش مقطعی دفع ادراری کلسیم در نوزادان تحت فوتوتراپی اهمیت توجه به وضعیت هیدراتاسیون نوزاد حین فوتوتراپی و پیگیری نوزادان از نظر تشکیل سنگ ادراری را در آینده را نشان می‌دهد و توصیه می‌شود تا نوزادانی که تحت فوتوتراپی قرار می‌گیرند (خصوصاً در موارد طولانی شدن فوتوتراپی یا تکرار آن) کاملاً هیدراته شوند و از نظر تشکیل سنگ ادراری در آینده مورد بررسی قرار گیرند.

## تشکر و قدردانی

از کارکنان بخش نوزادان بیمارستان بعثت سنندج و دانشگاه علوم پزشکی کردستان بابت کمک و همکاری آن‌ها تشکر و قدردانی می‌شود.

**Reference:**

1. Kliegmassn RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 20th edition, Elsevier,2016;871-876.
2. de Almeida MF, Draque CM. Neonatal jaundice and breastfeeding. NeoReviews. 2007; 8(7): 282-8.
3. Maisels MJ. Phototherapy: Maisels MJ, WatchkoJF, editors. Monograph in clinical practice: Neonatal Jaundice. 1st ed. Singapore: Harwood academic publishers. 2000; 177-203.
4. Eghbalian F, Monsef A. Phototherapy-induced hypocalcemia in icteric newborns. IJMS. 2015; 27(4):169-71.
5. Karamifar H, Pishva N, Amirhakimi GH. Prevalence of phototherapy-induced hypocalcemia, IJMS. 2015; 27(4):166-8.
6. Hakanson DO, Bergstrom WH. Phototherapy-induced hypocalcemia in newborn rats: prevention by melatonin. Science. 1981; 214(4522):807-9.
7. Ellis D. Avner,William E Harmon,Patrick Niaudet, et al, pediatric nephrology (7th edition), springer. 2016;1821-1860.
8. Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. JPN. 2005; 20(9):1363-4.
9. Houman N, Taheri DN, Samaei H, Arab MH, Blood level and urinary excretion of calcium in neonates with nonphysiological hyperbilirubinemia under phototherapy, RJMS. 2009; 195 - 202.
10. Imani, Mahmoud; Sadeghi-bojd, Simin; Falahati, Fathmeh Khonamani; Moghadam, Alireza Ansari, Effect of Phototherapy Treatment on Urinary Calcium Excretion in Neonates with Jaundice in Zahedan, Iran, IJN. 2018; 4:61-65.
11. Asplin JR. Evaluation of the kidney stone patient. InSeminars in nephrology. 2008; 28, No. 2 : 99-110.