

## NOVI PROTOKOL ZA LABORATORIJSKO ISPITIVANJE PACIJENATA SA KALKULOZOM URINARNOG TRAKTA

Dragica Milenković<sup>1</sup>, Aleksandar Vuksanović<sup>1</sup>, Nataša Lalić<sup>2</sup>,  
Sanja Simić-Ogrizović<sup>1</sup>, Violeta Dopsaj<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za urologiju i nefrologiju,

<sup>2</sup>Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Beograd

**Kratak sadržaj:** Kalkuloza urinarnog trakta je bolest koja je još uvek značajan socio-medicinski problem zbog visoke stope recidiva (50–100% u nelečenih pacijenata), kao i mogućnosti pojave hronične bubrežne slabosti (u 20% pacijenata). Iz tih razloga je pravilna klinička evaluacija pacijenata od neprocenjivog značaja. U cilju efikasnijeg i racionalnijeg pristupa u utvrđivanju mogućih uzroka nastanka kamena u urinarnom traktu i izbora najbolje terapije i mera prevencije važno je sprovođenje laboratorijskih ispitivanja prema inoviranom Protokolu koji je usaglašen sa preporukama Evropskog udruženja urologa (EAU) iz 2003. god. U zavisnosti od hemijskog sastava kamena, kliničke kategorije bolesti kao i specifičnih faktora rizika, program ispitivanja može biti: *minimalan* (analiza prvog jutarnjeg uzorka urina i urinokulture; određivanje kalcijuma, albumina, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu i analiza sastava kamena) i *proširen* (kvantifikacija svih relevantnih parametara za nastanak kamena i procena bubrežne funkcije u serumu i 24-oro časovnom urinu (ispitivanjem dva uzastopna uzorka urina). Diferencijalna dijagnoza utvrđenog metaboličkog poremećaja, zasniva se na određivanju parat-hormona u serumu, cAMP u urinu i testova opterećenja kalcijumom, amonijum hloridom i [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>] oksalatom.

**Ključne reči:** kalkuloza urinarnog trakta, metabolički poremećaj, protokol laboratorijskog ispitivanja, testovi opterećenja

### Uvod

Kalkuloza urinarnog trakta je veoma često oboljenje sa prosečnom prevalencijom od 4–10% (1) i godišnjom incidencijom od 0,5% u zemljama Evrope (2). Od ove bolesti nije pošteđeno nijedno geografsko područje, etnička grupa niti jedno životno doba. Klinički je najmanifestnija između treće i šeste decenije života. U osnovi stvaranja kamena je proces kristalizacije u prezasićenom urinu. On nastaje kao rezultat poremećene ravnoteže između promotera (kalcijum, oksalat, mokraćna kiselina i cistin) čiji je stepen ekskrecije u urinu povećan i inhibitora (Mg, citrat, pirofosfat i glikozaminoglikani) čiji je nivo ili inhibicioni potencijal u urinu snižen. Udružena promena pH vrednosti i zapremine urina dovode do povoljnih uslova za stvaranje novih kristala, agregata kristala i velikih kristalnih čestica koje u kasnijem toku prerastaju u vidljiv konkrement (3). Rezultati *in vitro* istraživanja

(4, 5) su potvrđeni i u kliničkim studijama, koje su pokazale značajno snižene vrednosti inhibitora kristalizacije u urinu osoba sa kalkulozom u poređenju sa zdravima (6–9). Prisustvo infekcije izazvane mikroorganizmima koji razlažu ureu, poremećaji u morfolo-giji urinarnog trakta (stenoze, dilatacije, oštećenja urotela) i protoka urina (staza, refluks) takodje deluju kao faktori rizika za stvaranje kamena ili pojavu njegovog recidiva.

U proteklih nekoliko decenija načinjen je značajan napredak u lečenju ove bolesti primenom manje invazivnih metoda – ekstra i intrakorporalne dezintegracije kamena. Međutim, rizik od pojave recidiva ostaje i dalje visok, 50–100% u nelečenih i 10–15% u lečenih bolesnika (10). Novostvoreni kamen u urinarnom traktu značajno otežava kliničku sliku i evoluciju bolesti jer povećava mogućnost razvoja arterijske hipertenzije, a u 20% bolesnika i razvoj hronične bubrežne slabosti (11). Visok procenat recidiva, pored toga što je terapijski problem, ukazuje i na nepotpuno utvrđenu etiologiju bolesti kao i na neadekvatnu primenu mera prevencije. Zbog navedenog, pravilna klinička evaluacija pacijenata je od neprocenjivog značaja.

Adresa autora:

Doc Dr Dragica Milenković  
Institut za urologiju i nefrologiju  
Klinički centar Srbije, Resavska 51, 11000 Beograd

Tabela I Kliničke kategorije kalkuloze urinarnog trakta

KAMEN KOJI NE SADRŽI KALCIJUM	
Infekcijom izazvan kamen (Infection stone)	INF*
Kamen mokraćne kiseline i njenih soli (Uric acid/sodium, ammonium urate stone)	UR
Cistinski kamen (Cystine stone)	CY
KALCIJUMSKI KAMEN	
Prva pojava kamena bez rezidualnih fragmenata (First time stone former without residual stone or stone fragments)	S <sup>o</sup>
Prva pojava kamena sa rezidualnim fragmentima (First time stone former with residual stone or fragments)	S <sup>res</sup>
Recidivna kalkuloza umerene težine bez rezidualnih fragmenata (Recurrent stone former with mild disease without residual stone)	R <sup>m-o</sup>
Recidivna kalkuloza umerene težine sa prisutnim fragmentima (Recurrent stone former with mild disease with residual stone)	R <sup>m-res</sup>
Recidivna kalkuloza teškog stepena sa ili bez rezidualnih fragmenata (Recurrent stone former with severe disease with or without residual stone)	R <sup>s</sup>
Kalkuloza + specifični faktori rizika (Stone forming patient with specific risk factor)	Risk

\* Međunarodne skraćenice prema preporukama EAU-a

Tabela II Specifični faktori rizika za pojavu kamena urinarnog trakta

Početak bolesti pre 25. godine života
Prisustvo fosfata u hemijskom sastavu kamen
Jedan funkcionalan bubreg
Udružene bolesti: hiperparatireoidizam, hipertireoza, renalna tubularna acidoza, Crohn-ova bolest, jejun-ilealni by-pass, stanja malapsorpcije, sarkoidoza
Unošenje visokih doza: kalcijuma, vitamina D, C, sulfonamida, triamterena i Indinavir-a.
Morfološke promene urinarnih puteva praćene zastojem mokraće ili veziko-ureteralnim refluksom (urođene ili stečene).

U cilju što efikasnijeg i racionalnijeg pristupa u utvrđivanju mogućih uzroka nastanka urinarnog kamena i/ili pojave njegovog recidiva, važno je, pre svega, utvrditi kojoj kliničkoj kategoriji pripada pacijent. Na osnovu poznatog hemijskog sastava kamena kao i određenih parametara koji ukazuju na težinu bolesti Odbor za zdravstvenu zaštitu Evropskog udruženja urologa (EAU) je 2003. god. preporučio kliničku kategorizaciju pacijenata sa kalkulozom, koja omogućava ciljanu primenu dijagnostičkih protokola i adekvatniju terapiju (12, 13), (v. Tabelu I).

Postoji više parametara koji se javljaju kao faktori rizika za pojavu recidiva. Na osnovu stepena njihovog prisustva može se predvideti težina bolesti i pojava recidivne kalkuloze. Koristeći analizu specifičnih faktora rizika pacijent se može pravilnije svrstati u određenu kategoriju bolesti (Tabela II).

Cilj ovog rada je da prikaže novi Protokol za laboratorijsko ispitivanje pacijenata sa kamenom urinarnog trakta u nas koji je usaglašen sa preporukama Evropskog udruženja urologa iz 2003. godine, kao i da se ukaže na korist od njegovog uvodjenja kao standardnog postupka u kliničku praksu.

### Protokol laboratorijskih ispitivanja

Ispitivanje pacijenata sa kalkulozom urinarnog trakta sprovodi se u ambulantnim i/ili bolničkim uslovima (kada ne postoji mogućnost adekvatnog transporta 24h uzoraka urina do laboratorije, kao i u slučajevima kada se radi o proširenom programu ispitivanja).

Optimalno vreme za započinjanje ispitivanja je najmanje mesec dana od prestanka bubrežne kolike ili posle uklanjanja kamena. Protokol se ne nastavlja i u slučajevima kada pregled jutarnjeg uzorka urina pokazuje hematuriju ili piuriju.

U zavisnosti od hemijskog sastava kamena, kliničke kategorije bolesti kao i prisustva specifičnih faktora rizika, program ispitivanja može biti *minimalan* i *proširen*.

*Minimalan program ispitivanja obuhvata:*

1. Pregled prvog jutarnjeg uzorka urina
  - pH, eritrociti, leukociti, nitriti (test trakama)
  - Određivanje specifične težine (test traka/urometar)
  - Pregled sedimenta urina (kristalurija)
2. Urinokultura

Tabela III Granične vrednosti parametara u urinu i serumu

Parametri	24 <sup>h</sup> urin	Serum
pH (dnevni profil)	< 5,8 ili >6,8	
Specifična težina	> 1,010 g/cm <sup>3</sup>	
Zapremina	< 2,0 L	
Kalcijum	>5,0 mmol/dl	2,0–2,5 mmol/L
Fosfat	>35 mmol/dl	0,81–1,29 mmol/L
Mokraćna kiselina	>4,0 mmol/dl	119–380 μmol/L
Magnezijum	<3,0 mmol/dl	
Citrat	<2,5 mmol/dl	
Oksalat	>0,5 mmol/dl	
Cistin	>0,8 mmol/dl	
Kreatinin	7,0–13,0 mmol/L (ž) 13,0–18,0 mmol/L (m)	25–100 μmol/L

3. Pregled seruma: kalcijum, albumin, kreatinin, mokraćna kiselina

4. Analiza kamena

Ovaj program ispitivanja se sprovodi kod svih kategorija bolesnika sa kalkulozom urinarnog trakta, a na osnovu analize parametara indikuju se dalja ispitivanja. Vrednosti pH urina veće od 5,8 ukazuju na mogućnost postojanja renalne tubularne acidoze a vrednosti pH preko 7,0 na urinarnu infekciju. Pozitivan nalaz na test trakama za leukocite i nitrite ukazuje takođe na prisustvo infekcije. Ukoliko pregled sedimenta urina pokaže povećan broj eritrocita, moguća je mehanička lezija mukoze urinarnih puteva usled prisustva kamena, infekcije ili glomerulonefritisa. Povećan broj LE (više od 5) u sedimentu urina takođe ukazuje na infekciju. Vrednosti kalcijuma i mokraćne kiseline u serumu iznad gornjih granica referentnih vrednosti postavljaju sumnju na hiperparatireoidizam i hiperurikemiju i zahtevaju dalja metabolička ispitivanja (Tabela III).

Analiza kamena se radi posle njegove spontane eliminacije ili posle primenjene terapije – dezintegracije ili operacije. Prema preporukama Odbora za zdravstvenu zaštitu EAU, referentne metode za ispitivanje sastava kamena su infracrvena spektroskopija ili difrakcija x-zracima.

#### Proširen program ispitivanja

Ovaj se program sprovodi kod pacijenata koji pripadaju kliničkim kategorijama komplikovane kalkuloze (S-res, R m-res, R-s i Risk, Tabela I).

Pored svih analiza navedenih u *minimalnom programu ispitivanja*, neophodan je i pregled dva uzorka 24<sup>h</sup> urina koji se sakupljaju pri uobičajenom režimu ishrane i unosu tečnosti i uzorci se čuvaju na hladnom mestu (+4 °C).

*UZORAK I* – sakuplja se bez konzervansa ili uz prethodni dodatak 10 mL 5% rastvora timola u izopropanolu (za svaku bocu od 2,0 L)

Određuje se: 1. zapremina urina

2. urea, kreatinin, albumin, mokraćna kiselina, kalijum, fosfat, magnezijum i citrat

*UZORAK II*: sakuplja se uz prethodni dodatak 15–30 mL 6 mol/L rastvora HCL (za svaku bocu od 2,0 L)

Određuje se: 1. zapremina urina

2. kalcijum i oksalat

Zakišeljavanje urina je neophodno da bi se sprečilo taloženje soli kalcijuma (u formi oksalata i fosfata) kao i oksidacija askorbinske kiseline u oksalat. Urea, kreatinin, mokraćna kiselina, K, Ca, i fosfat u serumu određuju se na dan donošenja prvog 24<sup>h</sup> uzorka urina, čime je omogućeno određivanje klirensa kreatinina. Pored navedenih parametara, koji su obavezni, određuju se Na i Cl u serumu i u urinu prvog uzorka koji uz vrednosti uree, fosfata i K ukazuju na navike u ishrani.

Određivanje navedenih parametara u urinu je moguće i iz uzoraka koji se sakupljaju u kraćim vremenskim intervalima (4 ili 6 sati). U tom slučaju se vrednosti prikazuju na gram kreatinina a ne na ukupnu diurezu.

Na osnovu seta parametara dobijenih analizom 24 h uzoraka urina moguće je izračunati indekse zasićenosti urina kalcijum oksalatom i kalcijum fosfatom (14) kao i prediktivni indeks rizika – PRI (15). Vrednosti ovih indeksa daju uvid u stepen poremećene ravnoteže između promotera i inhibitora kristalizacije. Takođe predviđaju mogućnost pojave recidiva, što je od značaja za kliničko praćenje pacijenata sa kalkulozom.

Kada vrednosti ispitivanih parametara odstupaju od referentnih, ispitivanje se ponavlja. Poznato je da na ekskreciju supstanci od značaja za stvaranje urinarnog konkrementa može da utiče i način ishrane bilo da prikrije, smanji ili poveća postojeći metabolički poremećaj. Iz tih razloga, protokol proširenog ispitivanja se ponavlja posle sprovođenja standardne dijetete (2) u trajanju od tri dana, kada se u kontrolnim, bolničkim uslovima postiže stabilizacija metabolizma. Poređenjem vrednosti analiziranih parametara iz uzorka urina I i II pre i posle dijetete, moguće je otkriti one poremećaje u ekskreciji, na koje utiče način ishrane.

Ukoliko se ispitivani parametri u urinu vrata na normalne vrednosti posle standardne dijetete uzrok po-

remećaja su nepravilnosti u ishrani. Održavanje vrednosti urinarnih parametara izvan referentnih granica ukazuje na metabolički poremećaj i zahteva sprovođenje testova opterećenja kalcijumom, amonijum hloridom ili test apsorpcije [ $^{13}\text{C}_2$ ] oksalata.

#### Test opterećenja kalcijumom

Test opterećenja kalcijumom modifikovan prema Pak-u (17) izvodi se na sledeći način:

I dan: dijeta bez mlečnih proizvoda

18<sup>h</sup> – večera

20<sup>h</sup> unos 300 mL vode osiromašene kalcijumom

23<sup>h</sup> unos 300 mL vode osiromašene kalcijumom

II dan: 07<sup>h</sup> – uriniranje, zatim unos 600 mL vode osiromašene kalcijumom

07–09<sup>h</sup> prvi period sakupljanja urina (vrednosti posle gladovanja)

09<sup>h</sup> – doručak (1 sendvič, puter, džem, 2 šolje voćnog čaja + 1 tbl od 1000 mg kalcijuma

11<sup>h</sup> – unos 300 mL vode osiromašene kalcijumom

09–13<sup>h</sup> drugi period sakupljanja urina (vrednosti posle opterećenja)

U uzorcima urina I i II određuje se koncentracija kalcijuma (mmol/L) i kreatinina (mmol/L) i izračunava se indeks Ca/Cr.

Testom opterećenja kalcijumom omogućava se razlikovanje tri tipa hiperkalciurije i to:

1. *Apsorptivna hiperkalciurija* koja nastaje kao posledica povećanog stepena apsorpcije kalcijuma iz intestinalnog trakta. Ona može biti nezavisna od unete količine kalcijuma (tip I) i zavisna, kada se pojavljuje samo pri povećanom unosu kalcijuma (tip II).
2. *Renalna hiperkalciurija* koja je rezultat gubitka kalcijuma na nivou distalnih tubula usled poremećaja u njegovoj reapsorpciji. Tada se, zbog povećanja

gubitka kalcijuma urinom javlja sekundarni hiperparatireoidizam.

3. *Resorptivna hiperkalciurija* koja je posledica primarnog hiperparatireoidizma koji se karakteriše značajnom resorpcijom kalcijuma iz koštanog tkiva i njegovom povećanom apsorpcijom iz intestinalnog trakta. Određivanje koncentracije PTH u krvi i cAMP u urinu olakšava diferencijalnu dijagnozu hiperkalciurije.

U 20% pacijenata i pored sprovedenog Protokola laboratorijskih ispitivanja uzrok hiperkalciurije ostaje neotkriven (*idiopatska hiperkalciurija*).

#### Test opterećenja amonijum hloridom

Indikacija za sprovođenje ovog testa je sumnja na postojanje renalne tubularne acidoze, tj. stanja neadekvatne sekrecije vodonikovih jona na nivou distalnih tubula. Sumnja na postojanje ovog oblika metaboličke acidoze postoji u slučajevima kada se pH vrednost urina ne snižavaju ispod 5,8 u toku nekoliko uzastopnih određivanja dnevnog profila pH (18).

Test se izvodi ambulantno, a pH vrednost urina se određuje isključivo pH-metrom, neposredno po sakupljanju svakog uzorka urina.

Test se izvodi na sledeći način:

08 <sup>h</sup> : doručak + 0,1g $\text{NH}_4\text{Cl}$ /kg tt + 150 mL voćnog čaja
09 <sup>h</sup> : sakupljanje I uzorka urina i unos 150 mL voćnog čaja
10 <sup>h</sup> : sakupljanje II uzorka urina i unos 150 mL voćnog čaja
11 <sup>h</sup> : sakupljanje III uzorka urina i unos 150 mL voćnog čaja
12 <sup>h</sup> : sakupljanje IV uzorka urina i unos 150 mL voćnog čaja
13 <sup>h</sup> : sakupljanje V uzorka urina

Ukoliko se pH vrednosti urina snize do 5,4 isključuje se postojanje renalne tubularne acidoze, a ukoliko nisu ispod 5,4 da bi se dokazao tip renalne tubularne acidoze treba uraditi gasne analize krvi. Niske vrednosti bikarbonata (ispod 22 mmol/L) i pH krvi (ispod 7,35) ukazuju na kompletnu, dok normalne vrednosti ukazuju na inkompletnu renalnu tubularnu acidozu (v. Tabelu V).

#### Test apsorpcije [ $^{13}\text{C}_2$ ] oksalata

Hiperoksalurija je važan faktor rizika u nastanku kalcijum oksalatne kalkuloze. Nastaje kao posledica naslednih poremećaja u metabolizmu oksalne kiseline (endogena ili primarna hiperoksalurija) ili usled povećanog unosa oksalne kiseline hranom, kao i zbog povećanog stepena apsorpcije pri različitim pa-

Tabela IV Indeks Ca/Cr

	Pre opterećenja	Posle opterećenja
Normalno	do 0,337	do 0,563
Apsorptivna hiperkalciurija	do 0,337	$\geq 0,564$
Renalna/resorptivna hiperkalciurija	$\geq 0,338$	$\geq 0,564$
Renalna hiperkalciurija: cAMP povećan		
Resorptivna hiperkalciurija: povećan PTH		

Tabela V Diferencijalna dijagnoza renalne tubularne acidoze

Biohemijski parametri	Kompletna	Inkompletna
pH krvi	snižen	normalan
Bikarbonati plazme	sniženi	normalni
Kalijum	snižen	normalan
Hloridi	povišeni	normalni
Ca i fosfor u urinu	povišeni	normalni
Citrat u urinu	snižen	snižen

tološkim stanjima u intestinalnom traktu (egzogeni ili sekundarna hiperoksalurija).

Test apsorpcije [ $^{13}\text{C}_2$ ] oksalata se upravo i izvodi kod pacijenata sa dokazanom hiperoksalurijom u cilju razlikovanja osnovnog uzroka nastanka poremećaja i pravilnog izbora načina lečenja. Test se sprovodi u hospitalnim uslovima, pri unosu 2400 mL tečnosti na dan i posle 2-dnevne standardne dijeta (19), na sledeći način:

I dan 08–20<sup>h</sup>: sakupljanje urina (+30 mL 2,5 mol/L HCl)

20–08<sup>h</sup>: sakupljanje urina (+30 mL 2,5 mol/L HCl)

II dan 08<sup>h</sup>: unos 33,8 mg [ $^{13}\text{C}_2$ ] oksalne kiseline u formi natrijumove soli u kapsuli od 50 mg

09<sup>h</sup>: doručak

08–14<sup>h</sup>: sakupljanje urina (+15 mL 2,5 mol/L HCl)

14<sup>h</sup>: ručak

14–20<sup>h</sup>: sakupljanje urina (+15 mL 2,5 mol/L HCl)

20–08<sup>h</sup>: sakupljanje urina (+30 mL 2,5 mol/L HCl)

Nivo ekskretovanog oksalata obeleženog radioizotopom ugljenika u 24<sup>h</sup> uzorcima urina sakupljenih I i II dana određuje se gasnom hromatografijom. Razlika u nivoima veća od 10% smatra se značajnom.

### Značaj protokola

Primena novog Protokola obezbeđuje racionalnost i efikasnost u kliničkoj evaluaciji pacijenata sa kalkulozom urinarnog trakta zbog sasvim preciznih indikacija za izvođenje testova laboratorijskih ispitivanja za svaku kliničku kategoriju bolesti. Kontrolisanost uslova pri skupljanju uzoraka materijala za analizu, sprovođenje standardnih dijeta i adekvatno čuvanje uzoraka urina povećavaju pouzdanost rezultata. Poštovanje algoritma ispitivanja omogućava da se na najbrži način utvrdi postojeći metabolički poremećaj, odnosno otkrije egzogeni faktor (greške u ishrani ili patološka intestinalna apsorpcija materija odgovornih za nastanak kamena). Utvrđivanje uzroka bolesti obezbeđuje da se u svakom konkretnom slučaju odredi najadekvatnija terapija, odnosno da se primene mere profilakse u cilju sprečavanja pojave recidiva bolesti.

Izračunavanje određenih indeksa rizika, na osnovu parametara dobijenih primenom ovog Protokola, omogućava precizniju procenu težine bolesti, predviđanje njenog toka kao i praćenje efekata primenjene medikamentozne terapije.

## UPDATE ANALYTIC PROGRAM FOR LABORATORY INVESTIGATION IN URINARY TRACT CALCULOSIS

Dragica Milenković<sup>1</sup>, Aleksandar Vuksanović<sup>1</sup>, Nataša Lalić<sup>2</sup>, Sanja Simić-Ogrizović<sup>1</sup>, Violeta Dopsaj<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Urology and Nephrology

<sup>2</sup>Institute of Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**Summary:** Urinary tract calculosis due to its high recurrence rate (50–100% in untreated patients) and possibility to cause chronic renal failure in 20% still represents a great social and medical problem. From that aspect, an adequate clinical evaluation in stone forming patients is of paramount importance. An effective and rational attitude in detecting possible causes of stone formation demands the adequate analytic program in biochemical investigations. Presented program is adjusted to the guidelines on urolithiasis, recommended by Board EAU (European Association of Urologists) Healthcare Office, for year 2003. Regarding to known chemical stone composition, category of stone former and presence of a specific risk factor, analytic program could be *minimal* (fasting morning spot urine sample analysis, urinculture and blood analysis (calcium, albumine, creatinine and urate and stone analysis) and *extended* (quantification of all parameters in serum and in two consecutive 24<sup>h</sup> urine collections, relevant for stone formation and evaluation of renal function). In order to identify metabolic disorders, a quantification of parathormone in serum, cAMP in urine and absorption/loading tests with calcium,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and [ $^{12}\text{C}_2$ ] oxalate are recommended.

**Key words:** urinary tract calculosis, metabolic disorder, analytic program, absorption/loading tests

**Literatura**

1. Gambaro G, Reis-Santos JM, Rao N. Nephrolithiasis: Why doesn't our learning progress. *Eur Urol* 2004; 45: 547–56.
2. Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A. Urinary stones: Diagnosis, treatment and prevention of recurrence, 2<sup>nd</sup> revised and enlarged ed. Basel: Karger 2002; 8.
3. Fleisch H. Role of inhibitors and promoters of crystal nucleation, growth and aggregation in the formation of calcium stone. In: Wikham J E A and Buck AP eds. *Renal tract stones*, Edinburgh, London, Melbourne and New York, Churchill Livingstone 1990; 295–306.
4. Fleisch H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int* 1978; 13: 361–71.
5. Lieske JC, Deganello S, Toback FG. Cell-crystal interactions and kidney stone formation. *Nephron* 1999; 81 (suppl. 1): 8–17.
6. Hesse A, Wurzel H, Vahlensieck W. The excretion of glycosaminoglicans in the urine of calcium stone patients and healthy persons. *Urol Int* 1986; 41: 81.
7. Milenković D. Procena nivoa magnezijuma, pirofosfata, citrata i glikozaminoglikana u urinu kao faktora rizika u nastanku kalkuloze. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1991.
8. Milenković D, Petronić V, Hadži Đokić J, Mičić S, Tulić C, Lalić N. Urinary levels of glycosaminoglicans in stone forming subjects. *Br J Urol* 1997; 80 (suppl. 2): 323.
9. Greishar A, Nakagawa Y, Coe F. Influence of urine pH and citrate concentration on the upper limit of metastability for calcium phosphate. *J Urol* 2003; 169: 867–70.
10. Strohmaer WL. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol* 2000; 37: 339–44.
11. Marangella M, Bruno A, Vitalo C, Cosseddu D, Tricerri A, Linari F. The occurrence of chronic renal failure in calcium nephrolithiasis. In: Vahlesieck W, Gasser G, Schoneich G Eds.: *Urolithiasis*, Amstredam Excerpta Medica 1990; 15–8.
12. EAU guidelines ed 3, Arnhem: Drukkerij 2003; 19–20.
13. Tiselius HG. Etiology and investigation of stone disease. *Eur Urol* 1998; 33/1 (Curric Urol 2.1): 1–7.
14. Tiselius HG. Solution chemistry and supersaturation in kidney stones: Medical and surgical management. Edds Coe E, Flavus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM. Philadelphia, Lipkot Raven Publishers, 1996; 33–64.
15. Milenković SD, Petronić V, Lalić N, Hadži Đokić J, Mičić S, Tulić C, Kozomara M. Modified predictive risk index for urinary calculosis. In: *Kidney stones* ed Borghi L, Micchi T, Briganti A, Schinchi T, Novarini A. Proceedings of the 8<sup>th</sup> European symposium on urolithiasis, Parma, Editoriale Bios 1999; 397–9.
16. Tiselius HG. Factors influencing the course of calcium stone disease. *Eur Urol* 1996; 363–70.
17. Pak CYC, Kaplan RA, Bone H, Townsend J, Woters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *New Engl J Med* 1975; 292: 497–500.
18. Chafe L, Gaul MH. First morning urine pH in the diagnosis on renal tubular acidosis with nephrolithiasis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 159–162.
19. Von Unruh GE, Langer MA, Paar DW, Hesse A. Mass spectrophotometric-selected ion monitoring assay for an oxalate absorption test applying (12C2) oxalate. *J Chromatogr* 1998; 716: 343–9.

*Rad primljen: 15. 08. 2004*

*Prihvaćen za štampu: 5. 09. 2004*