مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (3) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (3) 2009

تقصي الاضطرابات الاستقلابية لدى المرضى المراجعين لمركز تفتيت الحصيات في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية.

الدكتور عبد الفتاح عباس*
الدكتور حسين سعيد**
سارة عثمان***

(تاريخ الإيداع 2 / 6 / 2009. قُبِل للنشر في 31 / 8 / 2009)

□ ملخّص □

إن الهدف من الدراسة هو تقييم الاضطرابات الاستقلابية التي يمكن أن توجد لدى المرضى المراجعين لمركز تفتيت الحصيات في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية، وذلك لمعرفة أكثر الاضطرابات شيوعاً لدى هؤلاء المرضى، مما قد يسمح بعلاج المرض المسبب واتخاذ التدابير الملائمة التي تهدف إلى التقليل من عودة تشكل الحصيات .

أجريت الدراسة على 106 مريضاً، (62ذكر و44 أنثى) ،كان متوسط أعمارهم (40,5± 25) سنة راجعوا مركز تفتيت الحصيات في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال الفترة الممتدة بين (أيلول 2007 وأيلول 2008). حيث تم إجراء تحليل كيميائي للمصل تضمن (كالسيوم الدم، البيكربونات، حمض البول، البوتاسيوم، هرمون جارات الدرق في حال وجود ارتفاع في كالسيوم الدم)، عينة بول تضمنت (PH البول، كالسيوم، كرياتينين) وحساب مشعر كالسيوم/كرياتينين لتقدير مستوى ارتفاع الكلس في البول.

تبيَن بنتيجة الدراسة وجود اضطراب استقلابي عند 65 مريضاً (61,33%) حيث ظهر لدى 53 مريضاً منهم اضطراب استقلابي معزول، بينما ظهرلدى 6 مرضى اضطراب استقلابي مشترك.

الاضطراب الاستقلابي الأكثر شيوعاً عند هؤلاء المرضى كان فرط كلس البول (106/46) حالة (43.39%).

تشير هذه الدراسة إلى أن السبب الرئيسي لتشكل الحصيات هو ارتفاع كلس البول الأساسي الذي ينجم عن تضافر عوامل محيطية ووراثية، وهذا يفتح المجال لإجراء دراسات أكثر عمقاً خصوصاً فيما يتعلق بدور البيئة والغذاء في تشكل الحصيات ونكسها.

الكلمات المفتاحية: حصيات بولية — اضطرابات استقلابية – تفتيت الحصيات.

* **أستاذ مساعد – قسم الداخلية – كليّة الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية .**
** **أستاذ – قسم الداخلية – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية .**
*** **طالبة دراسات عليا (ماجستير) – قسم الداخلية – كليّة الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية .**

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (3) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (3) 2009

Metabolic Abnormalities in Renal Stone Outpatients Admitted to The Lithotripsy Centre At AL-Assad University Hospital in Lattakia

Dr. Abdulfattah Abbas*
Dr. Hussein Said**
Sarah Osman***

(Received 2 / 6 / 2009. Accepted 31 / 8 / 2009)

□ ABSTRACT □

The objective of our study was to evaluate the prevalence of metabolic abnormalities found in outpatients admitted the lithotripsy centre at Al-Assad University Hospital in Lattakia and determine the most common metabolic disorders in these patients which would permit treating the causes and taking measures to prevent the disease recurring. The study included 106 patients (62M, 44F, aged 40.5 ± 25) who were admitted the lithotripsy centre at AL-Assad University Hospital in Lattakia from September 2007 to September 2008. Serum was taken for biochemical analysis, including (Calcium, serum uric acid, bicarbonate, potassium, and parathyroide hormone). A random urine sample was analyzed for calcium/ creatinine ratio, PH urine. Among those patients, 65 (61.3%) showed metabolic changes, 53 patients had isolated metabolic change, and 6 had mixed changes. The main detected disorder was hypercalciuria (46/106) (43.39%).

This study showed that the principal cause of nephrolithiasis was idiopathic hypercalciurea, being the result of the interplay between genetic background and environment. This would indicate the importance of conducting more in-depth studies mainly focusing on the role of environment and nutrition in forming of urine stones and their recurrence.

keywords: Urolithiasis, Metabolic Abnormalites, Lithotripsy.

***Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria .**
****Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria**
*****Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria .**

مقدّمة:

تُعدُّ الحصيات من الأمراض الشائعة التي تصيب الجهاز البولي.

إذ تحدث عند حوالي (10%) من الرجال و(5%) من النساء أي بنسبة (2 : 1) خلال مرحلة من مراحل حياتهم [1]،[2]،[3].

تقريباً (80%) من الحصيات الكلوية تحتوي على الكالسيوم والقسم الأعظم من حصيات الكالسيوم يحتوي على الأكزالات [4]، [5]، [6].

تعتبرحصيات حمض البول، حصيات السيستئين، والحصيات الناجمة عن الإنتان الأقل شيوعاً من ناحية الحدوث [7].

تزداد نسبة نكس حصيات أكزالات الكالسيوم مع الزمن لتصل حتى (50%) بعد عشر سنوات من أول إصابة[8].

إن تشكل الحصيات قد يترافق مع وجود اضطراب استقلابي كامن يؤهب لعدم التوازن بين العوامل التي تسمح بالتبلور وتلك التي تثبطه [9]، فهي تتطورمن بلورات مجهرية تترسب في عروة هانلة، الأنبوب البعيد، الأنبوب الجامع ثم يكبر حجمها لتشكل حصية مرئية [5].

من هنا أتت أهمية تقصي الاضطرابات الاستقلابية من أجل تقليل نسبة النكس حيث ينصح بإجراء تقييم معمق للمرضى الذين لديهم حصيات متكررة خصوصاً أن تكاليف الاستقصاءات المخبرية والشعاعية الإضافية ستكون أقل من كلفة الاستشفاءات المتكررة والعلاجات الجراحية . [9]،[10]

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية هذا البحث من كون الحصيات البولية من الأمراض الشائعة في مدينة اللاذقية، لذا فإن معرفة الاضطرابات الاستقلابية المسببة تُعدُّ أمراً هاماً من أجل المساعدة على اتخاذ الإجراءات المناسبة (من معالجة نوعية وسبل وقاية) من أجل تقليل نسبة تشكل الحصيات و نكسها.

طرائق البحث ومواده:

تم إجراء الدراسة على عينة من المرضى شملت 106 مريضا(66 ذكر، 44 أنثى)، كان قد أثبت لديهم إصابة بحصاة بولية أوأكثر، راجعوا مركز تفتيت الحصيات في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية على مدى عام كامل في الفترة الواقعة بين أيلول 2007 وأيلول 2008 ،حيث تم إجراء شرح تفصيلي لهؤلاء المرضى عن أهمية هذه الدراسة وفائدتها المستقبلية.

ومن ثمَ تم ملء استمارة خاصة بهذا البحث لـ هؤلاء المرضى الذين كان متوسط أعمارهم (40,5± 25) سنة تضمنت الاستمارة:

اسم المريض – العمر – الجنس – السوابق المرضية لتشكل الحصيات – السوابق العائلية لتشكل الحصيات – القصة الدوائية .

– تحليل كيميائي للمصل تضمن: « عيار الكالسيوم، حمض البول، البوتاسيوم ، البيكربونات و هرمون جارات الدرق في حال وجود ارتفاع في كالسيوم الدم »

– عينة بول تضمنت: « PH البول، الكالسيوم ، الكرياتينين».

وتم حساب مشعر(كالسيوم /كرياتينين) من أجل تقدير نسبة ارتفاع الكالسيوم في البول عوضاً عن معرفة قيمة الكالسيوم عن طريق جمع بول (24) ساعة نظراً لأن المرضى غير مقيمين في المشفى ويأتون للتفتيت فقط، وهنالك العديد من الدراسات العالمية التي تتحدث عن هذا المشعر بوصفه مقياساً.

ملاحظة: في هذه الدراسة تم استبعاد المرضى الذين لديهم إنتان بولي فعّال.

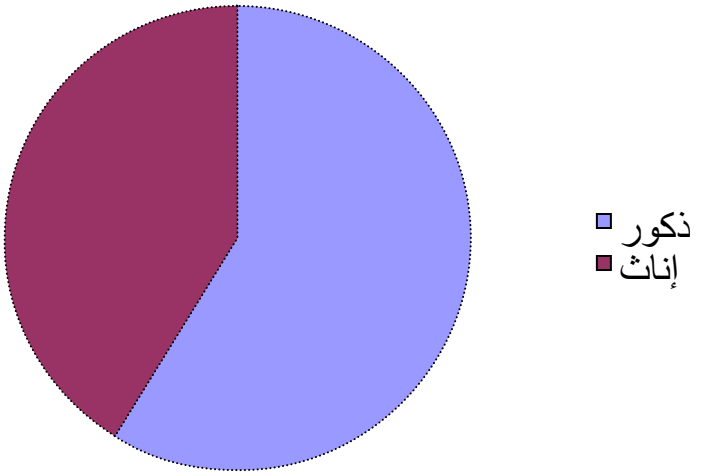
النتائج والمناقشة:

- توزع المرضى حسب الجنس:

من بين الـ 106 مريضاً الذين أجريت عليهم الدراسة كان هناك رجحان لإصابة الذكور نسبة للإناث إذ يُظهر المخطط (1) توزع المرضى حسب الجنس.

1– ذكور: 62 حالة (58,49%)

2– إناث:44 حالة(41,51)

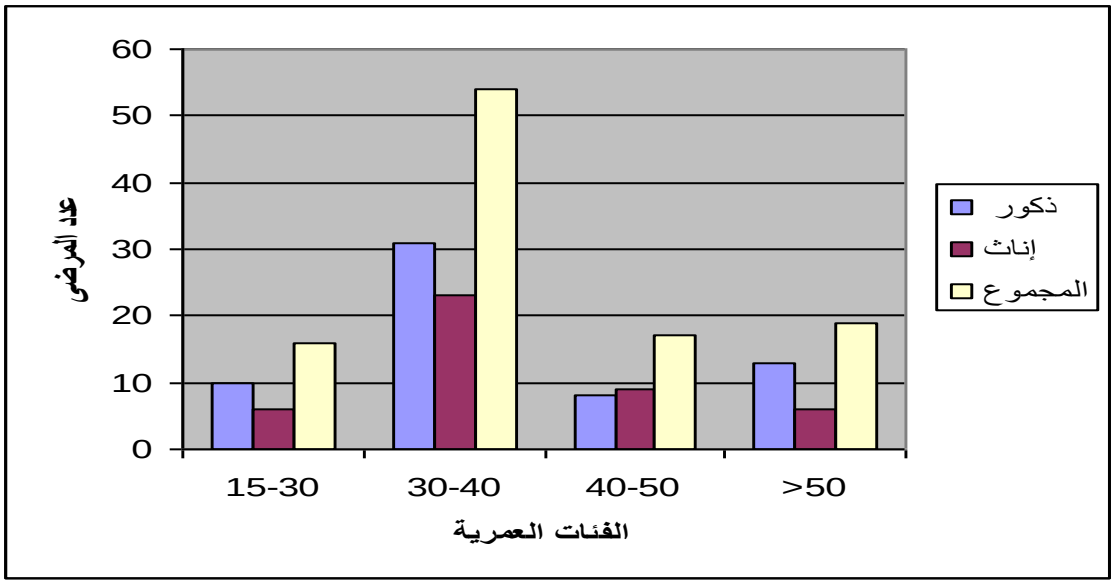


المخطط رقم (1) توزع مرضى الدراسة حسب الجنس

نستنتج من المخطط أن معدل إصابة الذكور أعلى من إصابة الإناث بحوالي (17%)

- توزع مرضى الدراسة حسب العمر

قمنا بتقسيم المرضى إلى أربع مجموعات عمرية، فكانت القيم كما هي موضحة في المخطط رقم (2) :



المخطط رقم (2) يبين توزع مرضى الدراسة حسب العمر

نلاحظ من المخطط أن غالبية المرضى هم من العقد الرابع لكلا الجنسين.

كما نلاحظ ايضا وجود نسبة لا بأس بها من المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين (15–30) سنة (15%)، مما قد يشير إلى وجود عامل استقلابي وراثي أدى لحدوث الحصيات.

- توزع المرضى حسب نمط الاضطراب الإستقلابي الملاحظ لديهم:

أجري للمرضى :

تحليل كيميائي للمصل تضمن: (عيار الكالسيوم، حمض البول، البيكربونات، البوتاسيوم، هرمون جارات الدرق في حال وجود ارتفاع في كالسيوم الدم).

عينة بول تضمنت: (الكالسيوم، الكرياتينين) وتم حساب مشعر calcium /creatinine.

وتم اعتماد المجال الطبيعي المعتمد في مشفى الأسد الجامعي للعناصر التي تم تحليلها.

العنصر	بوتاسيوم الدم	كالسيوم الدم	هرمون جارات الدرق	بيكربونات الدم	حمض البول في الدم	مشعر كالسيوم/كرياتينين
القيمة	3.5-5.5 mmol/ml	8-10 mg/dl	17.3-72.9 pgr/ml	22-26 mmol/l	3.5-6 mg/dl	< 0.2 mg/mg <0.56 mmol/mmol

ففي الجدول رقم(1) تم تسجيل المرضى الذين لديهم اضطرابات استقلابية فيما يتعلق بتركيز كالسيوم الدم و/أو البول، و كذلك حالات المرضى التي ترافقت مع فرط نشاط جارات الدرق.

الجدول رقم (1) يبين الاضطرابات الاستقلابية فيما يتعلق بتركيز كالسيوم الدم و/أوالبول

الاضطرابات الاستقلابية	ذكور		إناث		المجموع	
	العدد	النسبة(%)	العدد	النسبة(%)	العدد	النسبة(%)
ارتفاع كالسيوم البول	62/27	43.5	44/19	43.18	106/46	43.39
ارتفاع كالسيوم البول مع ارتفاع كالسيوم الدم	62/3	4.8	44/2	45.45	106/5	4.7
ارتفاع كالسيوم الدم مع فرط نشاط جارات الدرق	62/0	0	44/1	2.27	106/1	0.94
ارتفاع كالسيوم بول دون ارتفاع كالسيوم الدم	62/24	38.7	44/17	38.6	106/41	38.6

وفي الجدول رقم(2) تم تسجيل المرضى الذين لديهم اضطرابات استقلابية فيما يتعلق بتركيز بوتاسيوم الدم و/أوالبول المرضى التي ترافقت حالتهم مع حماض أنبوبي

الجدول رقم (2) يبين الاضطرابات الاستقلابية فيما يتعلق بتركيز بوتاسيوم الدم و/أوالبول

الاضطرابات الاستقلابية	ذكور		إناث		المجموع	
	العدد	النسبة(%)	العدد	النسبة(%)	العدد	النسبة(%)
نقص بوتاسيوم الدم	62/4	6.45	44/2	4.5	106/6	5.6
حماض أنبوبي	62/1	1,61	44/0	0	106/1	0,94
نقص بوتاسيوم الدم دون حماض أنبوبي	62/3	4,8	44/2	4.5	106/5	4.73

نلاحظ من الجداول السابقة ظهور اضطراب استقلابي لدى (65) مريض من أصل (106) مريضاً الذين أجريت الدراسة عليهم أي بنسبة (61.33%) بينهم (40) ذكراً من أصل (62) أي بنسبة (64.51%) و (25) أنثى أي بنسبة (56.81%)

الإضطراب الإستقلابي الأكثر شيوعا كان ارتفاع كلس البول لدى (46) مريضاً من أصل (106) بنسبة (43.39%) بينهم (62/27) ذكراً (43.5%) و (44/19) أنثى (43.18%)

من بين (106) مريضاً (6) مرضى كان لديهم اضطراب استقلابي مشترك: حيث ظهر لدى (5) مرضى (3ذكور و2 إناث) ارتفاعاً في كلس البول مترافقاً مع ارتفاع في كلس الدم ، من بينهم ظهر لدى مريض واحد ارتفاع في هرمون جارات الدرق.

مريض واحد (0.94%) ظهر لديه حماض أنبوبي كلوي مترافقاً مع نقص بوتاسيوم الدم. كما أظهرت الدراسة (106/41) مريضا لم يظهر لديهم اضطراب استقلابي واضح بنسبة (38.67%).

ويمكن تلخيص النتائج في جدول واحد كما يأتي:

الجدول رقم (4) يلخص الاضطرابات الاستقلابية لدى المرضى

الاضطرابات الاستقلابية	ذكور		إناث		المجموع	
	العدد	النسبة(%)	العدد	النسبة(%)	العدد	النسبة(%)
ارتفاع كالسيوم البول*	62/27	43.5	44/19	43.18	106/46	43.39
ارتفاع كالسيوم البول مع ارتفاع كالسيوم الدم	62/3	4.8	44/2	45.45	106/5	4.7
ارتفاع كالسيوم الدم مع فرط نشاط جارات الدرق	62/0	0	44/1	2.27	106/1	0.94
ارتفاع كالسيوم بول دون ارتفاع كالسيوم الدم	62/24	38.7	44/17	38.6	106/41	38.6
ارتفاع حمض البول في الدم**	62/9	14.5	44/4	9.1	106/13	12.26
نقص بوتاسيوم الدم***	62/4	6.45	44/2	4.5	106/6	5.6
حماض أنبوبي	62/1	1.61	44/0	0	106/1	0.94
نقص بوتاسيوم الدم دون حماض أنبوبي	62/3	4.8	44/2	4.5	106/5	4.73
مجموع المرضى ذوي الإضرابات اللاإستقلابية****	62/40	64.51	44/25	56.81	106/65	61.32
مجموع المرضى ذوي الاضطرابات الإستقلابية المشتركة	62/4	6.45	44/2	4.54	106/6	5.66
لا تغييرات استقلابية	62/22	35.48	44/19	43.18	106/41	38.67

وبإجراء دراسة إحصائية لمعرفة وجود اختلافات جوهرية بين المرضى ذوي الاضطرابات الاستقلابية وبين أولئك الذين ليس لديهم اضطرابات استقلابية فقد تبين بالمقارنة بين القيمة الجدولية (3.29) والقيمة المحسوبة (14.33) وجود اختلافات جوهرية بين المرضى ذوي الاضطرابات الاستقلابية وبين الذين ليس لديهم اضطرابات استقلابية

- معدل النكس وعلاقته بعمر المرضى:

بعد استجواب المرضى الذين أجريت عليهم الدراسةعن كون الإصابة الحالية بالحصيات البولية هي للمرة الأولى أم أنه سبق وشُخَص لهم حصاة بولية من قبل في سوابقهم المرضية ، تبين وجود نسبة نكس عند عدد لا فت من مرضى العينة، حيث بلغت حالات النكس 62/30 لدى الذكور و44/21 لدى الإناث وازدياد هذه النسبة مع التقدم بالعمر، كما يظهر الجدول رقم (4).

الجدول رقم (4) يبين معدل النكس حسب العمر والجنس

المجموعات العمرية	ذكور			إناث		
	العدد الكلي	حالات النكس	النسبة (%)	العدد الكلي	حالات النكس	النسبة (%)
30−15	10	2	20	6	1	16.6
40−30	31	14	45	23	11	47.8
50−40	8	5	62.5	9	5	55.5
50 <	13	9	69.2	6	4	66.6
المجموع	62	30	48.38	44	21	47.72

نلاحظ من الجدول أن معدل النكس يزداد بازدياد العمر ليصل إلى حوالي (65%) بعمر أكبر من (50) سنة. وقد بينت الدراسة الإحصائية باستخدام معيار كاي مربع X2 عدم وجود استقلالية معدل النكس عن العمر والجنس، وهذا ما يؤكد وجود علاقة بينهما.

- القصة العائلية وعلاقتها بتشكل الحصيات.

بعد استجواب المرضى الذين أجريت عليهم الدراسة عن وجود قصة عائلية لتشكل الحصيات تبيَن أنه لدى 15 مريضا قريب من الدرجة الأولى أو أكثر مشخص إصابته بحصاة بولية أو أكثر .

هذا وقد أظهرت التحاليل المخبرية التي أجريت لهؤلاء المرضى في أثناء الدراسة اضطرابات استقلابية مختلفة تراوحت بين فرط كلس البول و فرط حمض البول و نقص بوتاسيوم وبعضهم لم يبد اضطرابا" استقلابيا" واضحا" كما هو مبين في الجدول رقم (5)

الجدول رقم (5) يبين توزع المرضى ذوي السوابق العائلية حسب الاضطراب الاستقلابي الذي ظهر لديهم:

الاضطراب الاستقلابي	عدد المرضى	السوابق العائلية	النسبة المئوية (%)
فرط كلس البول	106/46	106/5	4.7
فرط حمض البول	106/13	106/2	1.8
نقص بوتاسيوم	106/6	106/1	0.94
بدون اضطرابات استقلابية ظاهرة	106/41	106/9	8.4
المجموع	106/106	106/15	14.15

نلاحظ من الجدول أن حوالي (15%) كان لديهم قصة عائلية لتشكل الحصيات البولية.

وهذا يشير إلى أن القصة العائلية الإيجابية تلعب دورا" هاما" في تشكل الحصيات البوليةحيث أن تقصيها، فضلاً عن الاضطرابات الاستقلابية المرافقة قد يدل على علة استقلابية عائلية مستبطنة تساهم في تشكل الحصيات .

هذا وتجدر الإشارة أنَ العديد من الدراسات العالميَة حول تقصَي الإضرابات الإستقلابية لدى مرضى الحصيات البولية كانت قد أجريت وسيجرى المزيد منها بهدف الكشف عن المزيد من العوامل والمؤهبات التي يعتقد بدورها في تشكل الحصيات بما تتضمنه من عوامل وراثية و بيئية واضطرابات استقلابية (في المصل والبول) والنمط الغذائي المتبع ونوعية و كمية الماء المستهلك وحجم البول المطروح وأسلوب المعيشة المستخدم بسبب الإنتشار الواسع لمرض

الحصيات البولية على مستوى العالم بأسره ومايحدثه من معاناة كبيرة لعدد كبير من السكان، فضلاً عن التكلفة الإقتصادية الهامة التي تنفق بهدف التشخيص والعلاج .

وفيما يأتي نورد دراسة مقارنة لدراستنا مع دراسة كانت قد اجريت في البرازيل في الفترة الممتدة من شباط 2000 وحتى تشرين الثاني 2001 و التي أجريت على عينة من المرضى شملت 182 مريضا حققوا ظروف الدراسة. [11]

الجدول رقم (6) يبين مقارنة لدراستنا مع الدراسة المجراة في البرازيل

	المجراة في الدراسة البرازيل		دراستنا	
	عدد المرضى	النسبة المئوية(%)	عدد المرضى	النسبة المئوية(%)
عدد مرضى العينة	182		106	
وجود الإضطرابات الإستقلابية	151	95.5	65	61.33
وجود اضطراب استقلابي وحيد	94	62.2	53	50
وجود اضطراب استقلابي مشترك	57	37.8	12	11.3
الإضراب الإستقلابي الأساسي (ارتفاع كالسيوم البول)	117	74	46	43.18

نلاحظ من الجدول السابق أن نسبة الاضطرابات الاستقلابية في الدراسة المقارنة أعلى منها في دراستنا، سواء بصورة عامة، أو في حالة الاضطراب الاستقلابي الوحيد، أم المشترك، أم بمقارنة الاضطراب الاستقلابي الأساسي(ارتفاع كالسيوم البول)، وهذا ما أكدته الدراسة الإحصائية التي استخدمنا فيها اختبار توزيع Z الطبيعي وتبين وجود اختلافات جوهرية بين المتوسطين، وكذلك أكدت نتيجة حساب مجال الثقة الخاص بهذا الاختبار (معامل Pv) أن درجة الاختلاف كبيرة جداً.

الاستنتاجات والتوصيات:

. يعد تشكل الحصيات الكلوية مرضاً شائعاً يحدث عند نسبة كبيرة من السكان.

. إن نسبة إصابة الذكور أعلى بقليل من نسبة إصابة الإناث وهذا ما يتوافق مع الدراسات العالمية المجراة بهذا الخصوص.

. شيوع الاضطرابات الاستقلابية الملاحظة لدى المرضى الخاضعين لتفتيت الحصيات.

ـ الاضطراب الإستقلابي الأكثر شيوعا"كان ارتفاع كلس البول وهذا يتماشى مع الدراسات العالمية بهذا الخصوص.

. استقصاء التبدلات الاستقلابية مع تقصي القصة العائلية لتشكل الحصيات قد يدل على علة استقلابية مستبطنة تساهم في تشكل الحصيات.

. كما نلاحظ أيضا وجود نسبة لافتة من المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين (15–30) سنة، مما قد يشير إلى وجود عامل استقلابي وراثي أدى لحدوث الحصيات.

. شيوع وجود أكثر من اضطراب استقلابي لدى نفس المريض عند نسبة لا بأس بها من المرضى.

ـ أهمية توسيع الاستقصاءات الاستقلابية لتشمل معايرة (أكزالات – سيترات – الشوارد مثل المغنيزيوم – PH البول حمض البول في البول) عن طريق جمع بول 24 ساعة.

. أهمية استكمال البحث بدراسة تشمل خصوصية الاضطرابات الاستقلابية في بيئتنا وعاداتنا الغذائية وأمراضنا الوراثية.

. ضرورة استكمال البحث بدراسة أوسع لتشمل مشعر كتلة الجسم وعلاقته بتشكيل الحصيات.

ـ ضرورة استكمال البحث بدراسة معدل حجم البول المطروح في اليوم حيث تظهر دراسات عالمية أن نقص حجم البول يشكل عامل خطر حقيقي في تكوّن الحصيات البولية.

ـ المعالجة طويلة الأمد للمرضى المصابين بالتحصي يجب أن يتضمن تثقيف المرضى فيما يتعلق بالحمية الغذائية وكمية السوائل المتناولة ومعالجة أي إنتان أو اضطراب استقلابي.

. أهمية دراسة قساوة مياه الشرب ودورها في تشكيل حصيات أكزالات الكالسيوم.

المراجع:

1. LANCINA,M.; RODRIGUEZ,R.; NOVASCASTO,S.; RODRIGUEZ,G.; FERNANE,R.; ALVAREZ,C.L. et al. *Metabolic risk factors in calcium urolithiasis according to gender and age of the patients. Actas Urol Esp*, Spanish. 26, 2002,111-20 [Spanish]
2. DELVECCHIO, F.C.; PREMINGER, G.M. *Medical management of stone disease*. Curr Opin Urol 13, 2003,229-33.
3. MENON, M.; RESNICK, M.L. *Unirary litheasis: etiology diagnosis, and medical management in*: Campbell MF, Walsh PC, Retik AD, eds. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 2002.
4. COE, F.L.; PARKS, J.H.; ASPLINJR. *The pathologenesis and treatment of kidney stones.* Engle j Med 327, 1992,1141-1152.
5. ASPLIN, J.R. *Hyperoxalruric calcium nephrolithiasis*. Endocrinol Metab Clin North Am 31, 2002, 927-949.
6. COE, F.L. EVAN, A.; WORCESTER, E. *Kidney stone disease*. Jclin Invest 115, 2005, 2598-608.
7. PARKS, J.H.; COWARDM; COEF. *Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis.* Kidneyint 51, 1997, 894 - 900.
8. MENON, M.; RESNIK, M.I. *Urinay Lithiasis, etiology, diagnosis, and medical management.* Campells MF, WALSH, PC, RETIK, A.B. EDS. Campells Urology.8thed.philadelphia, paSunders, *2002* **.**
9. CHANDHOKE, P.S. *When is medical prophylaxis cost – effective for recurrent calcium stones?* J Uorol 168, 2002,937-40
10. LOTANY, CADEDDUJA, ROETHBORMCG, PAKY, PEARLE MS. *Cost effectiveness of medical* management strategies for *nephrolithiasis* J Urol 172 ,6pt1, 2004,2275-81**.**
11. CARMEN, R.; AMARO, JOSE GOLDBERG, JOAO L. AMARO, CARLOS R. PADOVANI. *Metabolic assessment in patients with unirary lithiasis.* Int Braz J Urol. 31, 2005, 29-33.