

Çocukluk çağı üriner sistem taşlarında zorlayıcı bir grup: Sistinüri

Hüseyin Tuğrul TIRYAKI

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Amaç: Sistin taşı çocuk olgular üriner sistem taşları arasında tedavi ve izleminde güçlük çekilen bir gruptur. Dikkatli bir şekilde tedavi edilmez ise renal yetmezlik ve son dönem böbrek yetmezliği kaçınılmazdır. Sistin taşı nedeni ile opere ettiğimiz olgular sunularak tedavi seçenekleri ve izlem sonuçlarının tartışılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 2009-2011 yılları arasında sistinüri nedeni ile opere edilen 9 olgu geriye doğru değerlendirilmeye alındı. Uygulanan tedavi seçenekleri ve sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Tümü erkek olan olgularımızın yaşları 6 ay ile 17 yaş arası ortalama 4,11 yaş idi. Beş olgumuzda bilateral, 4 olguda tek taraflı taş saptandı. Üç olgumuz PNL ile dört olgumuz RIRS ile iki olgumuz ise direkt açık cerrahi girişimler ile tedavi edildi. Yedi olgumuzda işlemler sonrası tam taşsızlık (% 77,7) sağlanırken, bir yaşındaki bilateral taşları olan iki olgumuzda taşsızlık sağlanamadı. İzlem sırasında ise taşsızlık sağlanan iki olguda bilateral taş oluşumu saptandı.

Sonuç: Sistinüri taş hastaları içerisinde zorlayıcı bir grup olarak multidisipliner tedavi gerektiren bir hastalıktır. Cerrahi tedavi seçenekleri içerisinde minimal invazif girişimler ilk seçenek olarak görülmelidir. Yineleyen girişimlerin gerekeceği tedavinin başlangıcında ailelerle kesinlikle paylaşılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sistinüri, ürolitiazis, childhood

Summary

Challenging group of urinary system stones in childhood: Cystinuria

Objective: Pediatric cases with cystine stones compose a difficult group in respect to treatment and follow-up among the urinary system calculi. Renal insufficiency and end stage renal disease is inevitable if proper treatment is not undertaken. Cases we operated for cystine stones are presented and the treatment alternatives with follow-up results have been discussed.

Material and Method: Nine cases operated for cystinuria between the years 2009-2011 were retrospectively reviewed regarding. Treatment modalities and their results are appraised.

Results: All of our cases were male, aged between 6 months to 17 years (mean: 4.11 yrs). Bilateral stones were detected in five of our cases, and in 4 cases unilateral stones were found. Our cases were treated by PNL (n=3), RIRS (n=4), and open surgical procedures (n=2). In seven of our cases stone-free status was achieved after the procedures (77 %) while success couldn't be achieved in two of our cases aged 1 year with bilateral stones. Bilateral stone recurrence was noted in two stone-free cases during the follow-up.

Conclusion: Being a challenging entity among other cases of urolithiasis, cystinuria is a disease requiring multidisciplinary treatment. Minimally invasive approaches must be taken as the first choice among the surgical treatment options. Necessity for repeated interventions must be informed to the parents before initiating the treatment.

Key words: Cystinuria, urolithiasis

Giriş

Sistinüri dibazik amino asitlerden sistinin renal tubuler reabsorbsiyon bozukluğu ile karakterize otozomal

resesif bir hastalıktır^(1,2,31,32). Dibazik amino asitler içerisinde sistin normal idrar pH'ında çözünmeyen tek amino asittir⁽⁵⁾. Sistin taşları çocukluk üriner sistem taşlarının % 6-8'ini yapar^(4,8-10). Hastalığın doğal seyrinde yineleyen ataklarla taş oluşumu ile beraber idrar yolu enfeksiyonu, renal yetmezlik ve son dönem böbrek yetmezliği kaçınılmazdır. Bu nedenle sistin taşları olan çocuklar dikkatlice değerlendirilerek

Adres: Doç. Dr. Hüseyin Tuğrul Tiryaki, Cevizlidere Cad. 58/11, Balgat-06520-Ankara
Alındığı tarih: 16.08.2012
Kabul tarihi: 01.07.2013

tedavileri planlanmalıdır. Çalışmamızda sistin taşı nedeni ile opere ettiğimiz olgular sunulurken, tedavi seçenekleri ve izlemleri literatür bilgileri ışığında tartışılacaktır.

Olgular ve Yöntem

Kliniğimizde 2009-2012 yılları arasında, sistinüriye bağlı üriner sistem taş hastalığı nedeni ile opere edilen dokuz olgu, hastane kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Olguların yaşı, cinsiyeti, taşın lokalizasyonu, yerleşimi, yapılan cerrahi girişim, tedavi komplikasyonları, taşsızlık durumu, medikal tedavi ve izlem bilgileri değerlendirmeye alındı. Olgularımızda sistinüri tanısı taş analizi ve idrar sistin düzeyi belirlenerek konulurken, aile öyküsü özellikle sorgulandı. Yeni tanı konan sistinüri olgularımız, öncelikle çocuk nefroloji bölümü tarafından değerlendirilip, medikal tedavileri düzenlenerek izleme alındılar. Medikal tedavide tüm olgulara Alfa mercaptopropionylglycine başlanırken, ilaç baskısı altında yeni taş oluşumu saptanan olgularda tedaviye Captopril eklendi. Medikal tedavi ile izlenirken taşları giderek büyüyen, yineleyen infeksiyonu olan, taş sayısı artan ya da obstrüksiyon gelişen olgularımıza cerrahi girişim planlandı. Cerrahi girişimler için öncelikle minimal invaziv girişimler tercih edilirken, başarısız olan olgularda açık cerrahi girişimler uygulandı. İlk başvuru sırasında üst üriner sistem obstrüksiyonu saptanan iki olguya perkutan nefrostomi uygulanırken, bir olgumuzda direkt açık cerrahi girişime alındı. Cerrahi girişim uygun görülmeyen iki olgumuzda böbrekteki sistin taşlarının, perfüzyon kemolizisi ile sağaltımı gerçekleştirilmeye çalışıldı.

Kemolizis işlemi, perkutan yerleştirilen nefrostomi kateteriden perfüzyon ile kemolitik ajanlar verilerek yapıldı. İşlem irrigasyon (nefrostomi kateteri) ve drenaj (üreteral kateter) kateteri olmak üzere çift kateter ile gerçekleştirildi. Irrigasyon için Tromethamine-E (THAM-E) solüsyonu kullanıldı.

Tüm girişimler sonrası birinci ayda rutin ultrasonografi (USG) değerlendirmesi yapıldı. Olgularımız daha sonraki izlemlerinde ilk önce 3 aylık, daha sonra 6 aylık ve yıllık USG kontrolleri ile izlemde tutuldu. Tüm olgular 6 ay ile 36 ay arası ortalama 24 ay izlemde tutuldu.

Bulgular

Yaşları 6 ay ile 17 yaş (4.11 ± 6.06 yaş) arasında değişen, 9 erkek olgu değerlendirmeye alındı. Beş olguda bilateral, iki olguda sağ böbrekte, iki olguda sol böbrekte taş mevcuttu. Tüm olgularda birden fazla taş saptandı. Üç olgumuz daha önce başka kliniklerde sistinüri nedeni ile opere edilip izlem sırasında taş gelişmesi üzerine kliniğimize başvururken, altı olgumuz taş saptandıktan sonra ilk kez cerrahi girişim yapılmak üzere kliniğimize yönlendirilmişti. Yeni tanı alan olgularımızın ikisi ailede ilk kez sistinüri tanısı alırken, yedi olgumuzun kardeş, anne ve birinci derece akrabalarında sistinüri tanısı almış bireylerin bulunduğu tesbit edildi. Tüm olgularımıza yeterli hidrasyon ve Alfa mercaptopropionylglycine medikal tedavi olarak başlanırken, üç olguda ek olarak captopril tedaviye ilave edildi. Üç olgumuz perkutan nefrolitotomi (PNL) ile tedavi edilirken, dört olgumuza retrograd intrarenal girişim (RIRS) uygulandı. Bir olgumuzda ilk tedavi seçeneği olarak direkt açık cerrahi girişim tercih edildi. RIRS uygulanan bir olgumuza tam taşsızlık sağlanamadığı için nefrostomi kateteri yardımı ile kemolizis uygulandı. PNL denenen ancak başarılı olunamayan bir olgumuzda da perkutan nefrostomi kateteri yerleştirilerek kemolizis uygulandı, ancak işlem sırasında ağrı olması ve taşın çözünmediği belirlenince işlem sonlandırılarak açık cerrahi girişim gerçekleştirildi. RIRS uygulanan olgularımızın birinde, izlemde ureter alt ucunda darlık gelişmesi üzerine, üretere reimplantasyon işlemi uygulandı. Serimizde olgularımıza izlem süresi boyunca 1-4 kez, ortalama 2.87 kez cerrahi girişim gerekti. Tüm bu girişimler sonrası yedi olgumuzda (% 77.7) taşsızlık sağlanırken, bir yaşındaki bilateral taşları olan iki olgumuz da ise tam taşsızlık sağlanamadı. Tedavi sonrası taşsızlık sağlanan yedi olgumuzun ikisinde, iki yıllık izlem süresinde yeni bilateral renal taş oluştuğu görüldü.

Tartışma

Sistin otozomal resesif olarak, renal tubuler reabsorpsiyonu bozuk olan 4 aminoasitten taşa neden olanıdır^(1,2,31,32). Çözünürlüğü düşük olduğu için kristal depozitleri şeklinde belirir. Sistinüri prevalansı 1/20000'dir^(2,32). Sistinüri olguların yarısında yaşamlarının bir kesiminde taş oluşur. Taşların % 75'i bilateraldir^(27,28). Olguların % 80'inde ilk 20 yaş içerisinde taş gelişir^(6,20). Erken taş oluşumu genellikle er-

kek hastalarda görülür. Erkek hastalar kızlardan daha ciddi etkilenecek daha çok taş üretirler⁽⁶⁾. Serimizde de opere olan hastalarımızın hepsi erkek idi. Hastalarımızın aile öykülerinde bir olgumuzda annesinde, bir olgumuzda ise kız kardeşinde sistin taşı saptanırken, beş olgumuzun erkek kardeşleri veya amcalarında taş öyküsü mevcuttu.

Sistinüri tanısı 24 saatlik idrarda sistin düzeyi ölçülerek konur. İdrarda normal sistin atılımı 30 mg/gün (0,13 mmol/gün) seviyesindedir. Tarama için siyanid nitroprussid testi kullanılır^(13,16,22,23). Sistin taşları sarımsı renkte, parlak yüzeyledir. Yüzde 20-25 olguda idrar mikroskopisinde tipik heksagonal sistin kristalleri görülür. Girişim sonrası elde edilen taşların analizi ile tanı doğrulanır. Genetik olarak Tip 1 (SLC3A1) ve non-tip 1 (SLC7A9) genleri ile oluşan 2 tipi vardır⁽²⁹⁾. Tip 1 komplet otozomal resesif, non-tip 1 inkomplet resesif geçer. Tip 1 heterozigot olgular sessiz seyrederken, non-tip 1 heterozigot olgular da değişik derecede idrar sistin düzeyi gösterdikleri için bazı hastalarda semptomatik taş görülür. Sistin'in Bellini'nin terminal kanallarında kristalize olarak, lokal tıkanıklığa yol açması ve doku hasarı yapması, renal fonksiyon kaybına yol açar. Tedavinin amacı taş oluşumunu önlemek, idrar yolu infeksiyonunun önüne geçmek ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişimini engellemektir.

Medikal tedavide taş oluşumunun önlenmesi esastır. Yeterli hidrasyon, diyet uygulamaları ve idrarın alkalizasyonu, medikal tedavinin esasını oluşturur. Medikal tedavi ile yeni taş oluşumu engellendiği gibi, mevcut taşlarında kemolizise uğraması sağlanır. Hidrasyon tedavinin en önemli basamağıdır. Çocuk olguların günde en az 3 lt su içmeleri sağlanmalıdır. Gece sistin kristallerinin agregasyonunu önlemek için en az 500 ml su yatarken içirilmelidir. Ayrıca çocuklar gece uyandırılarak 300 ml su içirilmesi önerilmektedir^(11,21). İdrar dansitesi 1010'nun altında tutulmalıdır.

Sistin methionin metabolizması ile ortaya çıkar. Methionin ise esas olarak et, balık, yumurta, soya ve buğdayda bulunur. Diyetle methioninden zengin yiyeceklerin alımı azaltılmalıdır. Erişkin ve adolanda protein kısıtlanan (<0,8 g protein/gün) diyetler verilirken⁽³⁰⁾, çocuklarda ciddi protein kısıtlaması yapılmaması önerilmez⁽³⁰⁾. Diyetle sodyum klorür kısıtlaması ile de sistin atılımı azaltılır⁽¹⁷⁾. Erişkinde sodyum klorür

alımı 2 g/gün düzeyinde tutulur. Ancak çocuklarda bu tür diyetlere uyum zordur.

İdrar alkalizasyonunu artıran soda, bitkisel çay ve turuncgillerin suyunun⁽¹⁹⁾ içilmesi önerilir. Renal yetmezlik varsa idrarı alkalileştirmek için sodyum bikarbonat verilir. Potasyum sitrat'ın 3-10 mmol arasında, 2-4 dozda alınması önerilir⁽¹²⁾. İdrar pH'sı tedavi başlangıcında günde 3 defa ölçülerek yeteri kadar alkalizasyon sağlanıp sağlanmadığı takip edilmelidir. Alkali idrarda kalsiyum fosfat taşı ve idrar yolu infeksiyonu riski artacağı için olgular yakından izlenmelidir.

Sistindeki sülfidril komponentinin disülfide dönüşmesi çözünürlüğünü artırır. Sistinin çözünürlüğünü artırmak amacıyla, ilaç olarak ilk olarak penisilamin kullanılmıştır. Ancak, olguların yarısında gastrointestinal intoleransı, döküntü, artralji, lökoplaki, proteinüri ve nefritik sendrom gibi yan etkiler görülür⁽³⁰⁾. Alfa mercaptopropionilglycine, penisilamininden daha az toksik olan ve % 50 daha etkili bir ilaçtır. Yüzde 85 oranında koruma sağladığı bildirilmektedir^(14,25). Medikal tedavide diğer bir seçenek olan captopril, sistini bağlayarak çözünürlüğünü 2000 kat artırır^(3,26). Yüksek çözünürlüklü captopril sistin disülfid kompleksi oluşturmasının yanı sıra captopril amino asid metabolizması ve transportuna da etki etmektedir. On sekiz aylık captopril kullanımından sonra, staghorn taşların bile eriyebildiği bildirilmektedir. Serimizde tedavi altında yeni taş gelişen üç olgumuzda captopril başarı ile kullanıldı.

Tüm agresif medikal tedaviye rağmen, sistinüri olguların yılda 0.14-0.32 kez cerrahi uygulamaya gereksinim duyduğu bilinmektedir^(13,23). Son yıllarda artan minimal invaziv teknikler sistinüri olgular için umut ışığı olmuştur. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL) sistin taşlarının sert olması nedeni ile pek kullanım alanı bulamamıştır^(15,18).

Üreteroskopik uygulamalar, özellikle Holmiyum-YAG laser uygulaması ile daha uygulanabilir hale gelmiştir. PNL üreteroskopi ile temizlenemeyen taşlar için başvurulacak tedavi seçeneğidir. Gerekirse yineleyen uygulamalar yapılabilir. Primer perkutan kemolizis anestezi riski olan olgularda yada cerrahi girişimin riskli olduğu durumlarda düşünülür. İşlemin yarar ve riskleri (uzun hastanede kalış, infeksiyon

gibi) iyi değerlendirilmelidir. İşlem böbreğe perkutan olarak takılan kateter yardımı ile yapılır (7,24,33,34). Enfekte idrar sepsise yol açabilir. İrrigasyon infeksiyon olmadan yapılmalıdır. Nefrostomi kateterinden 1 litre serum fizyolojik içine 2-4 ampul bikarbonat eklenecek, idrar pH'sı 7,5-9 arası tutularak, intrarenal alkalizasyon sağlanabilir. Tromethamine E idrar pH'sını (pH 8,5-10) daha yüksek derecede alkali hale getirir. Sistin taşları ayrıca % 0,5'lik d-penisillamine, % 2-5'lik N-asetil sistein solusyonu, % 5'lik alfa merkaptopropionilglisin (thiola) solusyonu ile de eritilebilir (7,24,33,34). Kemolizis için irrigasyona 30 ml/saat steril SF ile başlanır. Ağrı, huzursuzluk, sızdırma yoksa işleme devam edilir. Sorun çıkmaz ise, her 2-4 saatte ikiye katlayıp 120 ml/saat'e kadar irrigasyon sıvısı miktarı artırılır. On iki-24 saat SF irrigasyonundan sonra litolitik solusyon 120 ml/saat hızında, 30 cmH₂O basıncı aşmayacak şekilde günde 1000-1500 ml verilir. Eğer yeterli drenaj sağlanamayıp pelviste basınç 30 cmH₂O'yu aşarsa, pyelotubuler ve pyelovenöz reflü oluşmaya başlar. Ağrı, ateş hematüri olursa işlem sonlandırılır. Taşlarda çözülme birkaç haftayı bulur. Serimizde kemolizis tedavisi uygulanan bir olgumuzda taşsızlık sağlanırken, alt polde taşı olan bir olgumuzda ağrı nedeni ile işlem sonlandırılarak açık cerrahi girişime dönüldü.

Yineleyen girişimler sonrası komplikasyonların gelişebileceği unutulmamalıdır. İzlem süresi boyunca belirlediğimiz komplikasyon oranımız % 5.2 olarak saptandı. Bir olgumuzda gelişen ureter alt uç striktürü nedeni ile cerrahi girişim gerekmiştir.

Sonuç olarak, sistinüri taş hastaları içerisinde zorlayıcı bir grup olarak multidisipliner tedavi gerektiren bir hastalıktır. Cerrahi ve medikal tedavi el ele gitmelidir. Tüm gelişmelere karşın halen morbiditesi azaltılamamıştır. Tedaviye uyum oldukça önemlidir. Bu olgularda sık aralıklarla yapılan görüntüleme çalışmaları ile erken rekürrensler saptanmalıdır. Ayrıca aile taramaları ile diğer hastalarda ulaşılmalıdır. Cerrahi tedavisi minimal invaziv seçenekler göz önünde bulundurularak evreli olarak planlanmalıdır. Tedavide tekrarlayan girişimlerin gerekebileceği hastalara ve ailelerine başlangıçta kesinlikle anlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Botzenhart E, Vester U, Schmidt C, et al: Cystinuria in children: distribution and frequencies of mutations in the SLC3A1 and SLC7A9 genes. *Kidney Int* 62: 1136, 2002
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2002.kid552.x>
PMid:12234283
2. Cabello-Tomas ML, Garcia-Gomez AM, Guillen-Dominguez ML: Pilot screening programme for cystinuria in the Valencian community. *Eur J Epidemiol* 15: 681, 1999
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1007522215041>
PMid:10543360
3. Cohen TD, Strem SB, Hall P: Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 154: 164, 1995
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67256-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67256-2)
4. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG et al: Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 88: 962, 2003
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.11.962>
PMid:14612355 PMCid:PMC1719348
5. Dent CE, Senior B: Studies on the treatment of cystinuria. *Br J Urol* 27: 317, 1955
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1955.tb03486.x>
PMid:13276628
6. Dello SL, Pras E, Pontesilli C et al: Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 13: 2547, 2002
<http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000029586.17680.E5>
7. Dretler SP, Pfister RC, Newhouse JH et al: Percutaneous catheter dissolution of cystine calculi. *J Urol* 131: 216, 1984
PMid:6699950
8. Ece A, Ozdemir E, Gurkan F et al: Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol* 7: 330, 2000
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-2042.2000.00207.x>
PMid:11020057
9. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M et al: Pediatric urolithiasis-evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol* 37: 129, 2003
<http://dx.doi.org/10.1080/00365590310008866>
PMid:12745721
10. Faerber GJ: Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol* 11: 385, 2001
<http://dx.doi.org/10.1097/00042307-200107000-00008>
PMid:11429498
11. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO et al: Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res* 29: 303, 2001
<http://dx.doi.org/10.1007/s002400100201>
PMid:11762791
12. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO et al: A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* 29: 295, 2001
<http://dx.doi.org/10.1007/s002400100200>
PMid:11762790
13. Finocchiaro R, D'Eufemia P, Celli M et al: Usefulness of cyanide- nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urol Res* 26: 401, 1998
<http://dx.doi.org/10.1007/s002400050076>

- PMid:9879820
14. Harbar JA, Cusworth DC, Lawes LC et al: Comparison of 2-mercaptopropionylglycine and d-penicillamine in the treatment of cystinuria. *J Urol* 136: 146, 1986
PMid:3712602
 15. Gofrit ON, Pode D, Meretyk S et al: Is the pediatric ureter as efficient as the adult ureter in transporting fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi larger than 10 mm? *J Urol* 166: 1862, 2001
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65707-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65707-2)
 16. Guillen M, Corella D, Cabello ML et al: Reference values of urinary excretion of cystine and dibasic aminoacids: classification of patients with cystinuria in the Valencian Community, Spain. *Clin Biochem* 32: 25, 1999
[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9120\(98\)00087-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9120(98)00087-3)
 17. Jaeger P, Portmann L, Saunders A et al: Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 315: 1120, 1986
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198610303151803>
PMid:3093863
 18. Katz G, Lencovsky Z, Pode D et al: Place of extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) in management of cystine calculi. *Urology* 36: 124, 1990
[http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295\(90\)80210-E](http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295(90)80210-E)
 19. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G et al: Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 20: 19, 2005
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-004-1663-1>
PMid:15602663
 20. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W: Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 24: 205, 1990
<http://dx.doi.org/10.3109/00365599009180859>
PMid:2237297
 21. Monnens LA, Noordam K, Trijbels F: Necessary practical treatment of cystinuria at night. *Pediatr Nephrol* 14: 1148, 2000
PMid:11045403
 22. Nakagawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS et al: Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol* 164: 1481, 2000
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67011-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67011-5)
 23. Nakagawa Y, Coe FL: A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta* 289: 57, 1999
[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981\(99\)00159-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981(99)00159-X)
 24. Newhouse JH, Pfister RC: Therapy for renal calculi via percutaneous nephrostomy: dissolution and extraction. *Urol Radiol* 2: 165, 1981
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02926719>
PMid:7020207
 25. Pak CY, Fuller C, Sakhae K et al: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 136: 1003, 1986
PMid:3534301
 26. Perazella MA, Buller GK: Successful treatment of cystinuria with captopril. *Am J Kidney Dis* 21: 504, 1993
PMid:8488818
 27. Pierides AM: Clinical aspects of cystinuria. *Contrib Nephrol* 122: 167, 1997
<http://dx.doi.org/10.1159/000059895>
PMid:9399060
 28. Pras E: Cystinuria at the turn of the millennium: clinical aspects and new molecular developments. *Mol Urol* 4: 409, 2000
PMid:11156709
 29. Rosenberg LE, Downing S, Durant JL et al: Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 45: 365, 1966
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI105351>
PMid:5904553 PMCid:PMC292706
 30. Sakhae K, Sutton RAL: Pathogenesis and medical management of cystinuria, In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds) *Kidney stones: medical and surgical management*. Lippincott-Raven, New York, 1996, pp.1007
 31. Schmidt C, Vester U, Hesse A et al: The population-specific distribution and frequencies of genomic variants in the SLC3A1 and SLC7A9 genes and their application in molecular genetic testing of cystinuria. *Urol Res* 32: 75, 2004
<http://dx.doi.org/10.1007/s00240-004-0405-y>
PMid:14991253
 32. Schon R, Thalhammer O: Routine screening for inborn errors using urine filterpaper specimens at age 4-5 weeks. *Pediatr Padol* 11: 319, 1976
PMid:1250631
 33. Thomas SE, Stapleton FB: Urolithiasis in Children, in Gonzales ET, Bauer SB (Ed): *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999, p.616
 34. Tseng CH, Talwalkar YB, Tank ES et al: Dissolution of cystine calculi by pelvicaliceal irrigation with tromethamine-E. *Urol J* 128: 1281, 1982