



Urolitijaza u djece: metabolički uzroci i prevencija

Urolithiasis in children: metabolic causes and prevention

Danko Milošević^{1,2}✉

¹ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb

² Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Bračak

Ključne riječi

UROLITIJAZA,
METABOLIČKI UZROCI,
DIJETA,
DJECA

Keywords

UROLITHIASIS,
METABOLIC CAUSES,
DIET,
CHILDREN

SAŽETAK. Urolitijaza u djece, osobito u adolescenata, se sve češće dijagnosticira. Najčešće se radi o kalcij oksalatnoj urolitijazi sa predominacijom metaboličkih uzroka u ranoj životnoj dobi djeteta, osobito hiperkalcemije i hiperoksalurije. U adolescentnoj dobi uzroci nastanka kamenaca sve više nalikuju onima u odraslih osoba uz veću ulogu hipocitriurije i sniženog izlučivanja glikozaminoglikana mokraćom. Cistinurija i urični kamenci su rjeđi uzrok nastanka kamenaca u urotaktu u dječjoj dobi. Osobita se pažnja pridaje ulozi pH urina i povišenom zasićenju mokraće. Odgovarajuća dijeta i unos tekućine mogu spriječiti povrat većine urolitijaze u djece. Terapiju citratima treba ograničiti na onu djecu u kojih se ne može postići kontrola zasićenja mokraće djetetom. Specifična terapija se primjenjuje u djece s metaboličkim/genetskim oboljenjima i za koje je u nekih uskoro moguća genska terapija.

SUMMARY. Urolithiasis in children, especially in adolescents, is increasingly being diagnosed. Calcium-oxalate urolithiasis is the most common cause of urolithiasis with the predominance of metabolic causes in early childhood, especially hypercalciuria and hyperoxaluria. In adolescence, the causes of stone formation are increasingly similar to those in adults with an increasing role of hypocitriuria and decreased urinary excretion of glycosaminoglycans. Cystinuria and urinary stones are less common causes of urinary tract stones in childhood. Particular attention is given to the role of urine pH and increased urine saturation. Proper diet and fluid intake can prevent the return of most urolithiasis in children. Citrate therapy should be limited to those children in whom control of urine saturation by diet cannot be achieved. Specific therapy is used in children with metabolic/genetic diseases and for some of whom gene therapy may soon be possible.

Kalcij oksalatna urolitijaza se u djece u Republici Hrvatskoj sve češće dijagnosticira¹. Ovaj porast incidencije kamenaca u mokraćnim putevima u djece je zapravo globalna pojava, zamijećena kako u razvijenim, tako i u zemljama u razvoju². Uzročno-posljedična sveza nastanka ureterolita zbog opetovanih upala urinarnog sustava je sve rjeđa, dok su razlozi za pojavu urolitijaze metaboličkog porijekla sve učestaliji. Razlozi za ovu promjenu su mnogobrojni. Sve bolja zdravstvena skrb dovela je do ranog dijagnosticiranja urinarnih anomalija koje su u važna podloga za nastanak kamenaca upalnog uzroka. Stoga se broj uroinfekcija uzrokovanih anomalijama urinarnog sustava postupno smanjuje. Anomalije urotakta se sada dijagnosticiraju u ranoj životnoj dobi djeteta (često i prenatalno) i, ukoliko je potrebno, operativno korigiraju. Nekorigirane se anomalije urinarnog sustava sada rijetko nalaze u životnoj dobi iznad 5 godine života djeteta, kada počinje razdoblje značajnijeg porasta incidencije urolitijaze¹. Međutim, uz pad broja anomalijama uzrokovanih uroinfekcija između 5 i 10 godine života djeteta, povećava se učestalost cističnog cistitisa koji uz anomalije urotakta (n.pr. vezikoureteralni refluks) može dovesti do stvaranja nukleusa ureterolita upalnog uzroka, osobito u ženske djece³. Ciljanom dijagnosti-

kom cističnog cistitisa UZV pretragom debljine stijenke mokraćnog mjehura a po potrebi i cistoskopijom, uz profilaksu uroinfekcija, sprječava se pojava recidiva uroinfekcija. Pored toga, svjesnost o potrebi urodinamske dijagnostike i s time svezana terapija doprinosi kontroli povišenog tlaka u mokraćnom mjehuru, sprječavajući pojavu vezikoureteralnog i intrarenalnog refluksa⁴⁻⁶. Sve ovo dovelo je do pada učestalost urolitijaze upalne geneze. Stoga su metabolički uzroci sa predominacijom kalcij oksalatne urolitijaze preuzeli primat u nastanku kamenaca urotakta. Upravo kalcij oksalatna urolitijaza pokazuje sve veći porast incidencije^{1,7}.

Osnovna načela čimbenika rizika nastanka urolitijaze i prevencija

Dob

Dob djeteta je važan čimbenik u procjeni najvjerojatnijeg uzroka urolitijaze. Ona se najčešće dijagnosti-

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Danko Milošević, dr. med.,
Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Šalata 3, 10 000 Zagreb,
e-pošta: danko.milosevic@zg.t-com.hr

cira oko 10 godine života djeteta ali je zadnje vrijeme zamjetan sve veći pomak učestalosti prema adolescentnoj životnoj dobi, osobito u djece s većim BMI indeksom¹. Ako se urolitijaza nalazi u mlađeg djeteta, osobito u slučaju obostrane urolitijaze, vjerojatniji je metabolički uzrok njenog nastanka⁸. Metabolički uzroci su često različiti za djecu prije i poslije puberteta. Za djecu prije puberteta je češći uzrok povećano izlučivanje kalcija mokraćom, dok je za djecu nakon puberteta češći razlog nedostatak inhibitora urolitijaze⁹. Razlog ovih promjena rizika nastanka kamenca u urotaktu leži djelomično u hormonskim peripubertetskim/postpubertetskim promjenama ali i u izmjenama životnih navika djece te promjenama u prehrani. Stoga svaka strategija prevencije urolitijaze u djece mora uvažavati dob djeteta i djetetove osobne životne navike.

Ako se urolitijaza nađe u djeteta prije puberteta treba prvenstveno pokloniti pažnju hiperkalcemiji kao mogućem uzroku kamenca u mokraćnim putevima. Omjer izlučivanja kalcija i citrata u mokraći je često presudan za otkrivanje uzroka nastanka urolitijaze ali i za sprječavanje njenog povrata¹⁰. Nakon puberteta, hiperkalcemija ostaje i nadalje značajan čimbenik stvaranja urolitijaze, dok sa povećanjem životne dobi sve značajniji postaju inhibitori stvaranja kamenca u mokraćnim putevima. Kako izlučivanje citrata mokraćom pokazuje značajan pad u djece nakon puberteta, pri kraju adolescentne dobi uzroci nastanka kamenaca sve više nalikuju onima u odraslih osoba^{1,7,9}.

Spol

Urolitijaza se nalazi u djece oba spola sa nešto većim rizikom za muški spol (m : ž = 1.17 : 1). U Republici Hrvatskoj se metabolički se uzroci nalaze najviše u muške djece (obiteljska urolitijaza m : ž = 1.46 : 1)¹. Najveći rizik urolitijaze u djece prije puberteta imaju muška djeca dok se u djevojčica pokazuje porast rizika urolitijaze nakon puberteta³. S povećanjem životne dobi metabolički se rizici nastanka kamenca sve više smanjuju, dok suptilne razlike omjera promotora/inhibitora urolitijaze dolaze sve više do izražaja. Kako se u adolescentnoj se dobi povećava utjecaj izlučivanja citrata urinom, uočena je se sve veća izjednačenost spolova u nastanku kamenca u urotaktu.

Izlučivanje kalcija urinom pokazuje razlike između spolova. Najveće su razlike izlučivanja kalcija mokraćom nađene u muške i ženske u djece prije puberteta u odnosu na mušku djecu nakon puberteta. Ovi rezultati ukazuju na kalcemiju kao značajanog čimbenika nastanka urolitijaze za oba spola prije puberteta ali i da se u muške djece nakon puberteta smanjuje rizik kalcemije u nastanku kamenca⁹. Izlučivanje citrata mokraćom također pokazuje razlike po spolu. Osobito se pokazala razlika u izlučivanju citrata urinom između ženske djece prije puberteta i muške djece nakon puberteta⁹. Stoga, premda se rizik nastanka urolitijaze

kalcemija za mušku djecu nakon puberteta smanjuje, pad citraturije (najveći upravo za taj spol) doprinosi značajnom povećanju rizika nastanka urolitijaze u ovog spola.

Hiperkalcemija

Hiperkalcemija je u djece u Republici Hrvatskoj odavno prepoznata kao značajan rizik nastanka urolitijaze, osobito u nastanku kalcij oksalatnog kamenca^{11–13}. Dijagnoza hiperkalcemije se postavlja ako se nađu najmanje dvije povišene vrijednosti izlučivanja kalcija mokraćom. Dijete s povišenim omjerom Ca:Cr koji se povremeno vraća na normalne vrijednosti definira se kao prolazna/intermitentna hiperkalcemija. Povišeno izlučivanje kalcija mokraćom značajno povećava zasićenje urina, što dovodi do povišenja rizika nastanka urolitijaze. U svim oblicima hiperkalcemije u djece potrebno je isključiti resorptivni oblik urolitijaze kao genetske oblike hiperkalcemije. Utjecaj izlučivanja kalcija mokraćom na nastanak urolitijaze osobito je istraživani u ljudi u uvjetima bestežinskog stanja kada se rizik nastanka hiperkalcemije značajno povećava.

Važno je da djeca uzimaju dovoljno kalcija za rast i razvoj. Stoga je odgovarajući balans između unosa kalcija potrebnog za rast i razvoj i pojave hiperkalcemije teško odmjeriti. Restrikcija unosa kalcija hranom samo povećava resorpciju oksalata crijevom, što u konačnici dovodi do povišenog rizika nastanka kalcij oksalatne urolitijaze. Stoga su odgovarajući unos tekućine i soli, izbjegavanje dehidracije i pravilna prehrana od iznimne važnosti u ove djece. Djeca s perzistentnom hiperkalcemijom koja stvaraju kamence unatoč povećanom unosu tekućine i prehrani s malo soli, liječe se tiazidnim diureticima. Obzirom na dugotrajnost liječenja preporuča se izbjegavati terapiju diureticima koliko je moguće.

Hiperoksalurija

Hiperoksalurija je drugi najvažniji čimbenik nastanka urolitijaze u djece. U ranoj životnoj dobi obično je razlog obostrane urolitijaze genetski uvjetovana primarna hiperoksalurija (*AGXT*, *GRHPR* ili *HOGA1*)¹⁴. Lumasiran je lijek koji smanjuje proizvodnju oksalata u djece i odraslih s primarnom hiperoksalurijom uz Vitamin B6 i odgovarajući unos fosfata i citrata. Preporuča se također unos povećane količine tekućine i pojačana diureza. Dijeta sa smanjenjem unosom oksalata i soli hranom kao i unos *Oxalobacter formigenes* rijetko dovode do značajnijeg učinka.

Povećano izlučivanje oksalata mokraćom također povećava zasićenje mokraće, slično kao hiperkalcemija ali je rast rizika nastanka urolitijaze znatno sporiji u odnosu na kalcemiju¹¹. Spoj kalcija s oksalom dovodi vrlo brzo do nastanka kalcij oksalatnog kristala i to pri vrlo niskom zasićenju mokraće. Stoga je određivanje izlučivanja oksalata u urinu od jednake važnosti kao

određivanje kalciurije u procjeni rizika nastanka kalcij oksalatne urolitijaze. U djece u Republici Hrvatskoj hiperoksalurija se uglavnom nalazi iznad životne dobi djece od 5 godina, najviše u adolescenata¹. Povećana diureza s povećanim unosom tekućine i restrikcijom soli te odgovarajućom prehranom najčešće je dovoljna za kontrolu povišenog rizika nastanka kamenca uzrokovanog hiperoksalurijom.

Hipocitraturija

Izlučivanje citrata mokraćom je iznimno značajno za prevenciju urolitijaze. Spoj kalcija i citrata je topljiv i stoga je citraturija važna u inhibiciji stvaranja kalcij oksalatih kamenaca. Izlučivanje citrata treba uvijek staviti u odnos sa drugim promotorima i inhibitorima urolitijaze, posebno na kalcijem i oksalatima. Omjer kalcij/citrat se nalazi jednim od najvažnijih rizika za nastanak urolitijaze^{9,10}. Stoga je određivanje ovog omjera važno za procjenu rizika nastanka kamenca u mokraćnim putevima.

U Republici Hrvatskoj u djece se u većini slučajeva nalazi umjerena hipocitraturija koja je više rezultat djetnjih pogrešaka nego genetskih abnormalnosti transporta citrata u organizmu¹. Stoga se njihova rutinska primjena u djece s urolitijazom ne preporuča jer je na duži vremenski period neodrživa, ako se ne mijenjaju djetnje navike djeteta. Pored toga, unos citrata *per os* ne stimulira endogenu produkciju citrata u organizmu pa u konačnici njegovo ukidanje u odrasloj dobi može dovesti do recidiva urolitijaze koju pedijatar ne zapaža zbog nedovoljne koordinacije s internistom/urologom. U Republici Hrvatskoj smo u ukupnom broju od više od 100 djece s urolitijazom zapazili svega dvoje djece koja su se mogla smatrati genetskim oblicima hipocitraturije.

Hipomagnezurija

Uloga izlučivanja magnezija urinom u nastanku urolitijaze daje oprečne rezultate. Magnezij može vezivati kalcij ali i citrate u mokraći ali u konačnici najčešće djeluje inhibirajuće na urolitijazu. Nalaz normalnog izlučivanja magnezija u djece s urolitijazom nije standardiziran po dobi i spolu. Većina se autora slaže da suplementiranje magnezija *per os* nije preporučljivo u svih osoba s urolitijazom jer se tako ne postiže značajnije povećanje magnezurije¹⁵. Stoga ga se njegova nadoknada preporuča isključivo u osoba s hipomagnezemijom.

Glikozaminoglikani

Glikozaminoglikani su važni inhibitori urolitijaze sa snažnim potencijalom vezivanja kalcija čime se smanjuje zasićenje mokraćce. Vezani su za izlučivanje citrata, naime, sniženo izlučivanje citrata mokraćom prati i sniženo izlučivanje glikozaminoglikana¹⁰. Zastupljeni su u urinu u relativno niskoj koncentraciji te je stoga njihov

učinak protekcije urolitijaze slabiji od citrata. U omjeru oksalat/citrat x glikozaminoglikani pokazali su se učinkovitim u poboljšanju protektivnog djelovanja citrate^{9,10}. Za sada nema mogućnosti njihove nadoknade.

Cistinurija

Povećano izlučivanje cistina mokraćom dovodi do cistinurije koja stvara cistinske kamence. Bolest je uzrokovana je mutacijama SLC3A1 i SLCA9 gena koji dovode do nemogućnosti reapsorpcije cistina, ornitina, arginina i lizina u proksimalnim tubulima bubrega. Stvaranje kamenaca u urotaktu se sprječava smanjenjem izlučivanja cistina i povećanjem njegove topljivosti. Ovo uključuje dobru hidraciju djeteta, djetetu kojom se smanjuje unos cistina, alkalinizaciju mokraćce uz uzimanje citrata i lijekova kojima se vezuje cistin u mokraći. Preporuča se smanjenje unosa metionina, proteina i soli hranom koji pak ne smiju biti ispod fizioloških potreba djeteta. Kalijev citrat se preporuča za alkalinizaciju mokraćce, a po potrebi mogu se dodati bikarbonati kako bi se postigao pH mokraćce oko 8. D-penicilamin i N-(dimerkaptopropionil)glicin služe za vezivanje cistina u mokraći. Do sada smo se pretežitom služili potonjim kojim se postiže dobra korekcija izlučivanja cistina. Tijekom praćenja, preporuča se mjerenje (pre)zasićenosti mokraćce cistinom koje služi za optimizaciju i individualizaciju ove terapije. Uskoro se očekuje genska terapija ove bolesti.

Fosfaturija

Kalcij fosfatni kamenci se rjeđe nalaze u Republici Hrvatskoj. Uglavnom se nalaze u djece s pojačanim izlučivanjem kalcija mokraćom (hiperkalciurija). Formiranje kamenca potaknuto je prezasićenošću urina za hidroksiapatit i brušit. Kako kalijev citrat smanjuje nukleaciju CaP, ova terapija služi u prevenciji ovog oblika urolitijaze. Uz to se preporuča povećati unos tekućine, smanjiti alkalinizaciju mokraćce i unos soli.

Urična kiselina

Bolesnici s metaboličkim sindromom su skloni nastanku bubrežnih kamenaca uzrokovanih uratima, za koje se smatra da su posljedica metaboličkih abnormalnosti koje povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline. U djece se, osobito u adolescenata, često nalazi povećana razina urične kiseline u serumu ali ne i njihovo pojačano lučenje mokraćom. Stoga je ova urolitijaza rijetka u djece i najčešće povezana s kemoterapijom tumorskih bolesti (leukemija, limfomi). Ova se urolitijaza nalazi u ranoj životnoj dobi u pojedinih metaboličkih oboljenja (npr. Lesch-Nyhanov sindrom).

Sulfaturija

Izlučivanje sulfata mokraćom je odraz unosa proteina hranom. Računanje zasićenje mokraćce uz sulfaturi-

ju može stoga pomoći u procjeni unosa proteina hranom kako se ne bi njihov unos smanjio preko granica potrebnih za rast i razvoj djeteta.

Povećano zasićenje mokraćne

Ioni se u otopini stupaju u međusobnu interakciju Brownovim gibanjem te u određenim uvjetima zasićenja mogu stvoriti kristale. Stoga ioni, ako se nađu blizu jedan drugom, stupaju u međusobne odnose koji ovise o njihovom obliku, veličini i naboju.

Zbog niskog produkta topljivosti, povišeno zasićenje mokraćne je osobito važno za nukleaciju kalcijevog oksalata koji danas čini najveći postotak urolitijaze u djece i odraslih¹. Određivanje zasićenja mokraćne stoga služi za procjenu i po potrebi korekciju individualnog unosa tekućine i dijete, ali i učinaka terapije. Osobito je važno da zasićenje bude ispod razine produkta stvaranja kada počinje spontana nukleacija ureterolita. Iznad produkta nastajanja nalazi se zona nestabilnog prezasićenja kada je nukleacija ureterolita neizbježna.

Metaboličke bolesti (renalna tubulska acidoza)

Defekti zakiseljavanja mokraćne (izlučivanje neodgovarajuće alkalne, odnosno kisele mokraćne) promoviraju pojavu bubrežnih kamenaca. Renalna tubulska acidoza tipa I dovodi do pojave bubrežnih kamenaca putem hiperkalciurije i sniženog izlučivanja citrata mokraćom. Liječi se bikarbonatima i kalijevim citratom. Uskoro se očekuje genska terapija ove bolesti.

Endokrine bolesti

Sniženo izlučivanje amonijaka u bolesnika s metaboličkim sindromom povezano je s zakiseljavanjem mokraćne a što može dovesti do nukleacije kamenaca uzrokovanih mokraćnom kiselinom. Kako povišen BMI dovodi do zakiseljavanja mokraćne, povećana tjelesna masa pogoduje taloženju urične kiseline ali i cistina.

pH mokraćne

pH urina utječe na stvaranje pojedinih vrsta bubrežnih kamenaca. Tijekom acidoze povećava se izlučivanje kalcija i magnezija ali i smanjuje izlučivanje citrata mokraćom što pogoduje nukleaciji kalcijevog oksalata. Kiseli pH urina potiče stvaranje mokraćne kiseline ili cistinskih kamenaca dok alkalni pH promotivno utječe na kristalizaciju kamenaca koji sadrže kalcij i fosfate. Alkalinizacija mokraćne se postiže unosom kalijevog citrata i bikarbonata.

Dijeta

Općenito se preporuča se povećan unos tekućine, smanjen unos šećera i soli, veći unos biljnih u odnosu

na unosu na životinjske proteine, normalan unos kalcija, po potrebi unos citrata, umjerena tjelovježba i redukcija vanjske temperature kojima se izbjegava dehidracija. Ovome zadnjem ide u prilog zapažanje da su Britanski vojnici u kolonijama imali značajno veću incidenciju urolitijaze u odnosu na ostale vojnike u Britaniji.

Unos tekućine treba povećati tako da diureza zavisno o dobi djeteta iznosi barem 1–2 litre dnevno. Povećanu diurezu ne treba postizati pićima s dodatkom glukoze, fruktoze ili saharoze pri čemu treba paziti i na kalorijski unos ovakvih napitaka. Unos kalcija ne treba ograničavati pri čemu se mora paziti na ukupni sadržaj kalcija hranom. Visok unos kalcija hranom može dovesti do hiperkalciurije ako se ne može izbalansirati odgovarajućim unosom oksalata hranom. Stoga ova dijeta mora biti izbalansirana.

Unos soli treba ograničiti ali ne u potpunosti. Povećano izlučivanje soli mokraćom dovodi do povećane reapsorpcije kalcija nefronima te stoga potpomaže nastanku urolitijaze i zasićenju mokraćne. Ograničen unos proteina smanjuje rizik nastanka urolitijaze putem redukcije purina i snižavanjem pH mokraćne. Nizak pH mokraćne pak potpomaže hiperkalciuriju resorpcijom kalcija iz kosti. Povećan unos proteina potpomaže i hiperoksaluriju povećavajući unos oksalata iz crijeva ali i stimulirajući njegovu endogenu produkciju. Budući da je dijete u razvoju, ova se restrikcija unosa proteina treba pažljivo balansirati kako ne bi došlo do poremećaja djetetovog rasta i razvoja.

Nije moguće preporučiti uniformnu dijetu koja se ne oslanja na želje i navike djeteta jer je ovakva dijeta na duži vremenski period neprovediva. Istodobno, mora biti i raznovrsna i nejednolična jer može dovesti do gađenja i odbijanja ovakve hrane. Za ilustraciju, jedan od poznatih načina eliminacije nepoćudnih u pretkolumbovskoj mezoamerici je svakodnevno nuđenje potpuno istovrsnog jela osuđenima. Glede provođenja individualizirane dijete, neophodna je konzultacija s djetetom i roditeljima kako bi bila uspješna. Oko 2/3 djece s urolitijazom povoljno reagira na ovu dijetu i nema recidiv urolitijaze niti zahtijeva primjenu citrata *per os*¹. Poteškoće u primjeni ovih djetetskih preporuka leže u nedovoljnom poznavanju sadržaja kalcija i oksalata u mnogim namirnicama.

Ovaj je način rada vremenski zahtjevan za liječnika ali u konačnici izbjegava davanje medikamenata (uključivo citrata). Uz individualiziranu dijetu neophodna je povremena kontrola zasićenja mokraćne i citraturije. Odstupanje od ove dogovorene i preporučene dijete je dakako moguće jer djetetu treba ispuniti i poneku želju koja nije po dijetnim pravilima. Stoga se povremeno odstupanje od standardne dijete dogovara s roditeljima koji su upoznati s kompenzirajućim unosom odgovarajuće hrane koja po sastavu i količini dje-

luje na uspostavu novog balansa. Ova se odstupanja od raznovrsne standardne dijete ipak ne mogu pokazati pravilom. Stoga je edukacija roditelja glede dijete neophodna a sama je dijeta i u potpunosti individualizirana te usklađena s djetetovim navikama. Suradnja, upornost i strpljenje pacijenta, roditelja i liječnika su od presudne važnosti za postizanje optimalnog učinka metodom „uspjeha i pogreške“. Kada se dijete privikne na ovakvu prehranu, najčešća odstupanja se nalaze samo za ljetnih mjeseci. Redovita kontrola mokraće na eritrocituriju i povremena kontrola metaboličkih parametara su od velikog značaja za sprečavanje recidiva urolitijaze.

LITERATURA

- Milošević D, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr*. 2014 Mar;173(3):353–9. doi: 10.1007/s00431-013-2165-6.
- Chimenz R, Cannavò L, Viola V, Di Benedetto V, Scuderi MG, Pensabene L, i sur. Pediatric urolithiasis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Sep–Oct;33(5 Suppl. 1):39–44.
- Schwaderer AL, Raina R, Khare A, Safadi F, Moe SM, Kusumi K. Comparison of Risk Factors for Pediatric Kidney Stone Formation: The Effects of Sex. *Front. Pediatr.*, 12 February 2019 | <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00032>
- Milosević D, Batinić D, Tesović G, Konjevoda P, Kniewald H, Subat-Dezulović M, i sur. Cystitis cystica and recurrent urinary tract infections in children. *Coll Antropol*. 2010 Sep; 34(3):893–7.
- Milošević D, Trkulja V, Turudić D, Batinić D, Spajić B, Tešović G. Ultrasound bladder wall thickness measurement in diagnosis of recurrent urinary tract infections and cystitis cystica in prepubertal girls. *J Pediatr Urol*. 2013 Dec;9(6 Pt B):1170–7. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.04.019.
- Cvitkovic-Roic A, Turudic D, Milosevic D, Palcic I, Roic G. Contrast-enhanced voiding urosonography in the diagnosis of intrarenal reflux. *J Ultrasound*. 2021 Feb 26. doi: 10.1007/s40477-021-00568-w
- Perinpam M, Ware EB, Smith JA, Turner ST, Kardias SL, Lieske JC. Effect of Demographics on Excretion of Key Urinary Factors Related to Kidney Stone Risk. *Urology*. 2015 Oct;86(4):690–6. doi: 10.1016/j.urol.2015.07.012.
- Çaltık Yılmaz A, Ünal N, Çelebi Tayfur A, Büyükkaragöz B. How important urolithiasis is under 2 years of age? *Urolithiasis*. 2021 Nov 29. doi: 10.1007/s00240-021-01295-x
- Turudic D, Golubic AT, Lovric M, Bilic M, Milosevic D. Age-Specific Excretion of Calcium, Oxalate, Citrate, and Glycosaminoglycans and Their Ratios in Healthy Children and Children with Urolithiasis. *Biomolecules*. 2021;11(5):758. Published 2021 May 19. doi:10.3390/biom11050758
- Turudic D, Batinic D, Golubic AT, Lovric M, Milosevic D. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr*. 2016 Dec; 175(12):1959–1965. doi: 10.1007/s00431-016-2792-9
- Milosevic D, Batinić D, Blau N, Konjevoda P, Stambuk N, Votava-Raić A, i sur. Determination of urine saturation with computer program EQUIL 2 as a method for estimation of the risk of urolithiasis. *J Chem Inf Comput Sci*. 1998 Jul–Aug;38(4):646–50. doi: 10.1021/ci9701087.
- Milosevic D, Batinić D, Konjevoda P, Blau N, Stambuk N, Nizic L i sur. Analysis of calcium, oxalate, and citrate interaction in idiopathic calcium urolithiasis in children. *J Chem Inf Comput Sci*. 2003 Nov–Dec;43(6):1844–7. doi: 10.1021/ci020060j
- Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenhauer D, Smeulders N, Van't Hoff W. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol*. 2017 Apr 18;18(1):136. doi: 10.1186/s12882-017-0505-x.
- Milosevic D, Rinat C, Batinic D, Frishberg Y. Genetic analysis—a diagnostic tool for primary hyperoxaluria type I. *Pediatr Nephrol*. 2002 Nov;17(11):896–8. doi: 10.1007/s00467-002-0977-0.
- Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellstrom B, Ljunghall S, Wikstrom B. Biochemical and clinical effects of the prophylactic treatment of renal calcium stones with magnesium hydroxide. *J Urol*. 1980;124(December):770–4.