

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI VE GENETİK

Ahmet TEFEKLİ*, Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU*

Genetik temeller ve McKusick bilgi havuzu (OMIM™)
Üriner sistem taş hastalığı, çevresel ve genetik etkenlerin birlikte rol oynadığı 'çok etkenli (multifactorial)' bir hastalıktır. Hastalığın oluşumunda öne sürülen etyolojik faktörler başka bölümlerde ayrıntıları ile ele alınmaktadır. Üriner sistem taş hastalığında genetik bozukluklar ise henüz cevaplanmayı bekleyen pek çok sorunun olduğu geniş bir konudur [1].

İnsanlarda genetik bozuklukları çevirim içi (online) ortamda dizinleyip, bir katalog şekline getiren 'Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM™)' başlıklı websitesi (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM) incelendiğinde, hastalıklarda rol aldığı ortaya konmuş genetik bozukluklar taranabilir. Bu websitesi, National Center for Biotechnology Information (NCBI)'nin bir hizmetidir. Tüm insan genomunu ve yayınlanmış genetik bozukluklarını içeren bu katalog, ilk kez John Hopkins Üniversitesi'nden Dr Victor A. McKusick ve ekibi tarafından düzenlenmiş ve kullanıma sunulmuştur (www3.ncbi.nlm.nih.gov/80/OMIM). Oluşturulan katalog ve dizinlenen genlerin numaraları bu yazarın adı (McK) ile anılmaktadır. Bu bilgi havuzunda genetik bozukluklarla ilgili kaynaklar da ayrıntıları ile verilmektedir.

Yakın tarihinde bu websitesinde 'genetics' and 'kidney stones' or 'urolithiasis' or 'nephrolithiasis' anahtar sözlükleri ile yapılan taramalarda toplam 54 gen ve kodu (McK sayısı) görülmektedir. Bunların 36'sı Tablo-1'de özetlenmektedir.

Sıralanan bu genetik bozuklukların bir kısmında üriner sistem taş hastalığı, klinik tablonu yalnız bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu bozuklukların birçoğunda biyokimyasal, genetik ve klinik bulgularda geniş bir değişkenlik söz konusudur.

Tablo-1'de verilen ve OMIM'de yer alan hastalıkların bir kısmı oldukça ender olup, nispeten daha iyi aydınlatılmış 'tek gen' bozukluğudur (primer hiperoksalüri/ McK 259900 gibi). Ancak bir başka bölümü ise sık gözlenen fakat tam olarak aydınlatılmamış, çok etkenli hastalıklardır (ailesel idiyopatik hiperkalsüri/ McK 143870 gibi).

Yine bu hastalıkların bir kısmında kalıtım şekli ortaya konmuş otozomal veya X bağımlı / çekinik (recessive) veya bas-

kın (dominant) gibi), geni klonlanmış, mutasyonu belirlenmiş ve genotip – fenotip arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (McK102600, 220100, 259900, 260000, 278300, 308000, 311850 gibi) [1]. Bazı bozukluklarda ise kalıtım şekli açık değildir ve genel olarak 'ailesel' geçişten söz edilir (McK 143870, 167030 gibi) [1].

Genetik bozukluklar, üriner sistem taş hastalığının hemen her evresinde etkili olabilmekte, her tip taş (kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat, ksantin, sistin ürik asit gibi) oluşumuna neden olabilmektedir. Özellikle kalsiyum emilimi, oksalat üretimi ve transportu, idrarda inhibitör maddelerin (osteopontin, uromodulin, sitrat) sentezi aşamalarında genetik bozukluklar göze çarpmaktadır (Tablo-1).

İleriki bölümde, klinik bulguları ve genetik özellikleri dikkat çeken bazı genetik hastalıklar özetlenmektedir.

Kalsiyum oksalat taşları

Primer hiperoksalüri Tip I (PH1/ McK 259900):

Glioksilat (glyoxylate) metabolizması bozukluğudur. Alanin-glioksilat aminotransferaz (AGT) yetersizliği sonucu ortaya çıkar [2]. Otozomal çekiniktir (OR). AGT geni 2. kromozomda yer alır (McK 259900). AGT enzimi esas olarak hepatositlerde, peroksisom içinde eksprese olur.

AGT enzimi, oksalat sentezinde, peroksisom içindeki alanin ve glioksiltattan, piruvat ve glisin oluşmasını sağlar. AGT enzimindeki eksiklik, glioksilatın yıkılmayıp birikmesine ve bunun glikolat oksidaz enzimi aracılığı ile oksalata dönüşmesine neden olur. Sonuçta biriken kalsiyum oksalat kompleksi, üriner sistemde taş oluşumuna (urolitiazis/nefrolitiazis) veya böbrek parankiminde kristal birikimine neden olabilir. Klinik tabloda, böbrek yetmezliğini takiben tüm vücutta oksalat birikimi (sistemik oksalozis) gerçekleşir.

PH1 oldukça heterojen bir klinik tablodur. Genel olarak, hastalık bebeklik çağında ortaya çıkıp, tedavi edilmezse adolosan dönemde son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Ender olarak, böbrek yetmezliği 1 yaşın altında gelişir. Yine çok ender de olsa son dönem böbrek yetmezliği 60'lı yaşlarda ortaya çıkar. Klinik tablodaki heterojenite,

* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği

TABLO 1: Üriner sistemin taş hastalığı ile ilgili genetik hastalıklar (OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, XR: X'e bağlı resesif). (www3.ncbi.nlm.nih.gov/80/OMIM)

Taş tipi	hastalık	McKusick no	Bozulan metabolik aşama	Gen yerleşimi
Kalsiyum	Ailevi idiyopatik hiperkalsiüri	143870	Kalsiyumun anormal absorpsiyonu	Xq33-qter 0.D
Kalsiyum	Dent hastalığı/X bağımlı resesif Nefrolithiyaziz/X bağımlı resesif Hipofosfatemik rikets tip 3	300009,310468, 307800	Bilinmiyor	Xp11.22 X.R
Oksalat	İdiyopatik kalsiyum oksalat Nefrolithiyaziz	167030	Oksalatın anormal transportu?	bilinmiyor 0.D
Oksalat	Primer hiperoksalüri tip 1	259900	Oksalatın artmış sentezi	2q37.3 0.R
Oksalat	Primer hiperoksalüri tip 2	260080	Oksalatın artmış sentezi	9q11 0.R
Ürik asit	Lesch-Nyhan sendromu	308000	Artmış ürik asit sentezi	Xq26-27.2 X.R
Ürik asit	Fosforibosilpirofosfat sentetaz 1 süperaktivitesi	311850	Artmış ürik asit sentezi	Xq22-24 X.R
Ksantin	Ksantinüri	278300	Ksantinin azalmış oksidasyonu	2p22.3-p22.2 0.R
2,8 dihidroksiadenin	Adenin fosforibozil transferaz defekti.	102600	Artmış 2,8 dihidroksiadenin sentezi	16q22.2-23.2 0.D
Sistin	Sistinüri tip 1	220100	Azalmış sistin ve dibazik amino asit rezorbsiyonu	2p16.3 0.R
Sistin	Sistinüri tip 3	600918	Azalmış sistin ve dibazik amino asit rezorbsiyonu	19q13.1 0.R
Sistin	Solute carrier family 3	104614	Sistinüri	2p16.3
Kalsiyum		166490	Osteopontinin artmış sentezi	4q21-q25
Kalsiyum		308990	Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri hiperkalsüri	Xp11.22
Nefrokalsinoz		603959	Primer hipomagnezemi	3q27
Nefrokalsinoz		204690		
Nefrokalsinoz	Blue diaper sendromu	211000	Ailevi hiperkalsemi, indikanüri	bilinmiyor
Nefrokalsinoz		300008	Düşük moleküler ağırlıklı proteinüri hiperkalsüri	Xp11.22
Nefrokalsinoz	FHHNL	248250	Hiperkalsüri, hipomagnezemi	3q27
Nefrokalsinoz	RTA 1	179800	Hiperkalsüri	17q21-22
Nefrokalsinoz	Hipofosfatemik rikets	307800		Xp22.2-p22.1 X.D
Kalsiyum	Bartter sendromu tip 3	607364	Hipokalemik metabolik alkaloz	1p36
Hiperkalsüri				
Nefrokalsinoz	Hipofosfatemik rikets	300554	Hiperkalsüri	Xp11.22 X.R
Kalsiyum	Hiperparatiroidizm	239199	Hiperkalsüri	bilinmiyor
Kalsiyum	Bartter sendromu antenatal TİP 2	241200	Hipokalemik alkaloz, hiperkalsüri	11q24
Nefrokalsinoz	Artrogriposis, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kolestaz	208085		15q26.1
Ürik asit	Glikojen depo hastalığı	232200	Hiperürisemi	17q21
Kalsiyum	Bartter sendromu antenatal TİP 1	601678	Hipokalemik alkaloz, hiperkalsüri	15q15-q21.1
Nefrokalsinoz	RTA 3	267200	Hipokalemi	
Kalsiyum	Bilateral makular koloboma ve hiperkalsüri	248190	Hiperkalsüri	
Kalsiyum		601199	Hiperkalsüri, hiperkalsemi	3q13.3-q21
Kalsiyum	RTA,Distal	602722	Hiperkloremik metabolik asidoz İdrarın asidifikasyon bozukluğu	17q21-q22 0.R 7q33-q34
Kalsiyum	RTA, Distal, progresif sinirsel İşitme kaybıyla	267300		2cen-q13
Kalsiyum	Bartter sendromu,infantil, Nöosensoryal sağırılık	602522		1p31 1p36

AGT'nin enzimatik etkinliğinin heterojenitesine bağlıdır [3]. PH1'de böbrek hastalığı, ana klinik tabloyu oluştururken, karaciğer hastalığı da moleküler düzeydedir, ve kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konulur. Tedavi enzim replasmanı ile gerçekleştirilebilse de, gerçek tedavi karaciğer transplantasyonudur. Günümüze dek çok sayıda böbrek ve karaciğerin beraber nakledildiği olgu ve seriler yayınlanmıştır [4,5]. Tek başına böbrek nakledildiğinde ise, kalsiyum oksalat birikimi transplante böbrekte de hızla gerçekleşmektedir [6].

Primer hiperoksaluri Tip II (PH2/ McK 260000)

PH1'e benzer bulguları vardır. Ancak kalsiyum oksalat nefrolitiazis sıklığı, nefrokalsinozise göre daha siktir ve hastalık sıklıkla son dönem böbrek yetmezliği ile sonlanmaz. Kısacası PH1'in daha hafif şeklidir [1].

Otozomal çekinik (OR) geçiş gösterir. Hiperoksalüriye hiper-L-gliserik asidüri eşlik etmesi ile PH1'den biyokimyasal olarak kolayca ayırt edilebilir [7].

PH2'de gliksilat redüktaz (GR) enzimi eksiktir [7]. GR geni 9. kromozonda yer alır (Tablo-1). GR hepatosit sitozolünde, gliksilattan glikolat sentezini katalize eder. GR aktivitesi düştüğünde ise, biriken gliksilattan laktat dehidrojenaz (LDH) enzimi aracılığı ile oksalat sentezlenir.

Kalsiyum oksalat ve fosfat taşları

X'e bağımlı resesif (çekinik) nefrolitiazis (Dent hastalığı) X'e bağımlı çekinik nefrolitiazis (McK 310468), Dent hastalığı (McK 300009), ve Tip III hipofosfatemik rahitism (McK 307800), X kromozomuna bağımlı böbrek tübüler fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir hastalık grubundadır. Bu hastalık grubunda düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, hiperkalsüri, nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve sonunda böbrek yetersizliği gözlenebilir [8,9].

Böbrekte biriken kristaller kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfattır. Her 3 klinik tabloda da CLCN5 (chloride channel 5) geninde (McK 300008) mutasyon olduğu öne sürülmektedir [10]. CLCN5 geni X kromozomunda yer almaktadır, ve voltaj bağımlı klor kanalı ailesinden bir proteini sentezlemektedir. CLCN5 membran proteini, proksimal tübüs hücrelerinin fırçamsı kenarında, proton pompası ile beraber bulunmaktadır. Bu gendeki mutasyonlar, proteinin membrandaki yerini ve işlevini bozmakta, hücrenin elektriksel özelliklerini bozarak, endositoz yapmasını engellemektedir.

Ailesel Hipomagnezemi, Hiperkalsüri ve Nefrolitiazis Sendromu (FHHNC) (McK 603959)

FHHNC, otozomal çekinik geçiş gösteren ender bir hastalıktır. Belirgin olarak hipomagnezemi ve hiperkalsüriye serum parathormon yüksekliği eşlik eder [11]. Hastalık kendini, üriner sistem infeksiyonları, kemik ve göz bozuklukları, sağlıklık, ve böbrek taşları (genelde kalsiyum fosfat) ile belli eder. Hastalık genelde 20-30 yaşlarında böbrek yetmezliği ile sonlanır ve böbrek nakli gerektirebilir.

Hastalıktan, Henle kulpunun çıkan kısmında yer alan, divalen katyonların resorbsiyonundan sorumlu bir 'tight junction' proteini olan paracellin-1 (veya claudin 16) eksikliği sorumludur.

Purin taşları

Lesch-Nyhan Sendromu (McK 308000)

X'e bağımlı çekinik geçiş gösterir. Purin metabolizmasında görevli hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HRPT) enziminde bozukluk söz konusudur [12]. HRPT enzimi guaninden GMP üretimini katalize eder. HRPT yokluğunda, guanine birikir ve ksantin üzerinden ürik aside dönüşerek, ürik asit sentezinde artışa ve taş oluşumuna sebep olur. Lesch-Nyhan Sendromu'nun klinik bulguları; mental retardasyon, spastik serebral palsy, koreoatetoz, kompulsive zarar verme yapısıdır. İdrarda aşırı miktarda ürik asit atıldığından böbrekte ürik asit taşı oluşur. Tedavide, ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol verilmesi, ürik asit sentezini azaltır.

Fosforibosil Pirofosfatsentaz Sentetaz (PRPPS) 1 Superaktivitesi (McK 311850, McK 311860)

Purin sentezinde artışa bağlı, gut ve ürik asit taşları ile karakterize X'e bağımlı bir hastalıktır. İlgili kromozom bölgelerindeki nokta mutasyonları sorumlu tutulmaktadır [13,14]. Hastalığın bazı formlarında, sağlıklık ve nörolojik gelişme bozuklukları da eşlik edebilmektedir [1].

Ksantinüri (McK 278300)

İdrarda artmış ksantin ve hipoksantin atılımının olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Böbrekte ksantin taşları oluşur ve böbrek yetersizliği ile sonuçlanır [15]. Hastalık yenidoğan döneminde ortaya çıkabileceği gibi, geç erişkinlikte de ortaya çıkabilir. Ömür boyu klinik olarak asemptomatik olgular da bildirilmektedir [1].

Hastalığın 2 tipi vardır. Ksantinüri tip I'de, 'xanthine oxidase (= xanthine dehydrogenase)' enzimi (XDH) eksiktir. XDH, kofaktör olarak molibdenum kullanır. Hipoksantin ve ksantinden ürik asit sentezinden sorumludur. Enzimdeki yetersizlik, ksantin ve hipoksantin birikimine neden olur. Özellikle, hepatositlerde, ince barsak mukozasında ve bol miktarda da sütte bulunur. Ksantinüri tip II'de ise XDH enzim eksikliğine aldehit oksidaz eksikliği eşlik eder [16].

Adenin Pirofosforibosil transferaz (APRT) yetersizliği (McK 102600)

Otozomal resesif bir hastalıktır. Enzim aktivitesi ve klinik bulgular oldukça heterojendir. APRT enzimi normalde tüm hücrelerin sitozolünde yaygın olarak bulunur ve adeninden AMP sentezini katalize eder. Eksikliğinde 2,8-dihidroksiadenin sentezi ve bunun idrarla atılımı artar. Böbrekte kristal birikimini taş oluşumu izler. Akut böbrek yetmezliği sık karşılaşılabilen bir başvuru şeklidir. Kronik böbrek yetmezliği de gelişebilir [1].

Tablo-2: Kalsiyum oksalat taş hastalığı ile ilişkisi araştırılmış gen polimorfizmleri

İlişkisi kanıtlanan	İlişkisi gösterilemeyen
Vitamin D reseptör [26,27,29,30,42] Vitamin D reseptör Fok-1 [41] Calcitonin reseptör gen [26,39]	Vitamin D reseptör [23,37]
Osteopontin 9,402 pozisyonu [25]	Osteopontin 9,172 pozisyonu [25]
Urokinaz [35]	Urokinaz [22]
Androjen reseptör geni (erkeklerde) [38] Ostrojen reseptör geni (erkeklerde) [38]	Androjen reseptör geni (kadınlarda) [38] Ostrojen reseptör geni (kadınlarda) [38]
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) [32,33]	IGF-2, EGFR, CYP-17 [33]
TAP- 2 [24] E-catherin geni [31] Kalsiyum algılayıcı reseptör gen [34] IL-1 beta gen [36] IL-1 (reseptör antagoist gen) [36] Paracellin 1 [43]	NPT2a [21] Protrombin fragment-1 (yapısı bozuk ancak polimorfizm gösterilememiş) [28] Osteocalcin gene Hind-III [40]

Bu hastalığın da 2 şekli vardır. Tip I özellikle Kafkas ırkında gözlenen, APRT aktivitesinin hiç olmadığı tiptir [17]. Tip II ise Japonlarda gözlenir. Enzim aktivitesi %25 kadar olabilir [18]. Japonların %1'inin APRT yetersizliği tip II taşıyıcısı olduğu öne sürülmektedir [18].

Sistin taşları

Sistinüri (McK 220100, 600918, 104614) Genetik kaynağı kanıtlanmış en sık böbrek taşı hastalığıdır [1]. Genel olarak prevelansının 1/700 olduğu öne sürülmektedir. İdrarda, sistin ve dibazik amino asitlerin (lizin, arginin, ornitin) artmış atılımı söz konusudur. Sistin, en az çözünürlüğü olan doğal amino asittir ve idrarda atılımının artışı böbrekte birikimine yol açar.

Genel olarak 3 tipi vardır. Tip I, otozomal çekinik (resesif) bir geçiş gösterirken, tip II ve III'de tam olmayan bir çekinik geçiş söz konusudur [19]. Tip I'de (McK 220100, 104614), 2.kromozomda yer alan SLC3A1 geninde mutasyon söz konusudur. Bu gen, böbrek tubulus ve barsak epiteli hücrelerinde, membranda sistin ve dibazik amino asitlerin transportundan sorumlu enzimi (membrane transporter) kodlar. Bu transport enzimidaki eksiklik, lümeninden sistin ve dibazik amino asit emiliminin azalmasına neden olur. Tip II ve III'de ise 19.kromozomda yer alan, benzer bir enzimi kodlayan gende (McK 600918) sorun vardır [20].

Gen polimorfizimleri:

İnsan genomunda pek çok genin 'polimorfik' olduğu bilinmektedir. Polimorfizmde, bir genin kodlanan veya kodlan-

mayan kısımlarında, tek baz çiftini içeren değişimler 'Single nucleotide polymorphism (SNP)', veya kısa, tekrar eden DNA diziliminin değişken sayıdaki değişimleri söz konusu olabilir. Bu değişiklikler, gen transkripsiyonunu, mRNA'nın devamlılığını, oluşan proteinin kalitesini ve etkinliğini belirleyebilir. Dolayısıyla polimorfik genler, pek çok hastalığa yatkınlığı veya hastalığın ciddiyetini belirler. Çok sayıda polimorfik segment olması, 'allelık varyasyon' olarak adlandırılmaktadır. Polimorfik genlerin babalık testi, hastalığa yatkınlık, ve genom analizinde kullanımları oldukça bilgi vericidir. Son yıllarda, çok sayıda gen polimorfizmi ile taş hastalığı (özellikle idiopatik kalsiyum oksalat taş hastalığı) arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma yapıldı. Ancak bunların önemli bir kısmında, çelişkiler bildirildi. Tablo-2'de, kalsiyum oksalat taş hastalığı ile ilişkisi araştırılan, kontrol gruplarında sağlıklı insanların yer aldığı, gen polimorfizm çalışmaları özetlenmektedir[21].

KAYNAKLAR:

1. Danpure CJ: Genetic disorders and urolithiasis. Urol Clin North Am 2000; 27:287-299.
2. Danpure CJ, Jennings PR. Peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type 1. FEBS Lett 1986; 201: 20.
3. Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G, et al. A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hyperoxaluria type 1: Lack of relationship between genotype, enzymic phenotype and disease severity. Am J Kidney Dis 1997; 29:36.

4. Watts RW, Morgan SH, Danpure CJ, et al. Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type 1. Clinical report of nine cases. *Am J Med* 1991; 90:179.
5. Watts RW, Calne RY, Rolles K, et al. Successful treatment of primary hyperoxaluria type 1 by combined hepatic and renal transplantation. *Lancet* 1987; ii:474.
6. Scheinman JI. Recent data on results of isolated kidney or combined kidney/liver transplantation in the USA for primary hyperoxaluria. *J Nephrol* 1998; (S-1):42.
7. Williams HE, Smith LH Jr. L-glyceric aciduria: A new genetic variant of primary hyperoxaluria. *N Eng J Med* 1968; 278:233.
8. Dent CE, Friedman M. Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* 1964; 39:240.
9. Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: Is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom?. *Nephron* 1995; 69:242.
10. Lloyd SE, Gunther W, Pearce SH, et al. Characterisation of renal chloride channel, *CLCN5*, mutations in hypercalciuric nephrolithiasis (kidney stones) disorders. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1233.
11. Chen WC, Chen HY, Lu HF, Hsu CD, Tsai FJ. Association of the vitamin D receptor gene start codon Fok I polymorphism with calcium oxalate stone disease. *BJU Int* 2001; 87:168-171.
12. Rossiter BJ, Caskey CT. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: Lesch-Nyhan syndrome and gout. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1995, p 1679.
13. Becker MA, Smith PR, Taylor W, et al. The genetic and functional basis of purine nucleotide feedback-resistant phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity. *J Clin Invest* 1995; 96:2133.
14. Becker MA, Heidler SA, Bell GI, et al. Cloning of cDNAs for human phosphoribosylpyrophosphate synthetases 1 and 2 and X chromosome localization of *PRPS1* and *PRPS2* genes. *Genomics* 1990; 8:555.
15. Dent CE, Philpot GR. Xanthinuria: An inborn error of metabolism. *Lancet* 1954; i:182.
16. Simmonds HA, Reiter S, Nishino T. Hereditary xanthinuria. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1995, p 1781.
17. Barratt TM, Simmonds HA, Cameron JS, et al. Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase: A third case presenting as renal stones in a young child. *Arch Dis Child* 1979; 54:25.
18. Kamatani N, Terai C, Kuroshima S, et al. Genetic and clinical studies on 19 families with adenine phosphoribosyltransferase deficiencies. *Hum Genet* 1987; 75:163.
19. Rosenberg LE. Cystinuria: Genetic heterogeneity and allelism. *Science* 1966; 154:1341.
20. Wartenfeld R, Golomb E, Katz G, et al. Molecular analysis of cystinuria in Libyan Jews: Exclusion of the *SLC3A1* gene and mapping of a new locus on 19q. *Am J Hum Genet* 1997; 60:617.
21. Tefekli A, Karadağ M, Müslümanoğlu H: Üriner sistem taş hastalığı ve genetik. *Üriner sistem taş hastalığı, Nobel Kitabevleri*, 2007
22. Mittal RD, Bid HK, Kumar A, Bhandari M. Association of urokinase gene 3'-UTR polymorphism with calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 2006; 20(2): 157-160.
23. Gunes S, Bilen CY, Kara N, Asci R, Bagci H, Yilmaz AF. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34(1):47-52.
24. Huang SH, Chen RH, Wan L, Tsai FJ, Chen WC. *Tap 2* gene *Msp-1* polymorphism might be associated with calcium oxalate stone disease. *Urol Int* 2005; 75(3):264-268.
25. Gao B, Yasui T, Okada A, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. A polymorphism of the osteopontin gene is related to urinary calcium stones. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1):1472-1476.
26. Bid HK, Chaudhary H, Mittal RD. Association of vitamin-D and calcitonin receptor gene polymorphism in paediatric nephrolithiasis. *Paediatr Nephrol* 2005; 20(6):773-776.
27. Bid HK, Kumar A, Kapoor R, Mittal RD. Association of vitamin D receptor-gene (Fok I) polymorphism with calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 2005; 19(1):111-115.
28. Liu J, Chen J, Wang T, Wang S, Ye Z. Effects of urinary prothrombin fragment 1 in the formation of calcium oxalate calculus. *J Urol* 2005; 173(1):113-116.
29. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, Sorrentino M, Castaldo R, Mano G, Guadagno V, Strazullo P, Nunziata V. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urol* 2004; 64(4):833-838.
30. Ozkaya O, Soylemezoglu O, Misirlioglu M, Gonen S, Buyan N, Hasanoglu E. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the risk of calcium nephrolithiasis in children. *Eur Urol* 2003; 44(1): 150-154.
31. Tsai FJ, Wu HC, Chen HY, Lu HF, Hsu CD, Chen WC. Association of E-cadherin gene 3'-UTR C/T polymorphism with calcium oxalate stone disease. *Urol Int* 2003; 70(4):278-281.
32. Chen WC, Chen HY, Wu HC, Wu MC, Hsu CD, Tsai FJ. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism is associated with calcium oxalate stone disease. *Urol Res* 2003; 31(3):218-222.

33. Chiang D, Chiang HC, Chen WC, Tsai FJ. Prediction of stone disease by discriminant analysis and artificial neural Networks in genetic polymorphisms: a new method. *BJU Int* 2003; 91(7):661-666.
34. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, Soldati L, Bianchin C, Franceschelli F, Malentacchi C, Porfirio B, Adamo D, Terranegra A, Falchetti A, Cusi D, Bianchi G, Brandi ML. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(10):2517-2523.
35. Tsai FJ, Lin CC, Lu HF, Chen HY, Chen WC. Urokinase gene 3'-UTR T/C polymorphism is associated with urolithiasis. *Urol* 2002; 59(3):458-461.
36. Chen WC, Wu HC, Chen HY, Wu MC, Hsu CD, Tsai FJ. Interleukin-1beta gene and receptor antagonist gene polymorphisms in patients with calcium oxalate stones. *Urol Res* 2001; 29(5):321-324.
37. Chen WC, Chen HY, Hsu CD, Wu JY, Tsai FJ. No association of vitamin D receptor gene Bsm1 polymorphisms with calcium oxalate stone formation. *Mol Urol* 2001; 5(1): 7-10.
38. Chen WC, Wu HC, Lin WC, Wu MC, Hsu CD, Tsai FJ. The association of androgen and oestrogen-receptor gene polymorphism with urolithiasis in men. *BJU Int* 2001; 88(4):432-436.
39. Chen WC, Wu HC, Lu HF, Chen HY, Tsai FJ. Calcitonin receptor gene polymorphism: a possible genetic marker for patients with calcium oxalate stones. *Eur Urol* 2001; 39(6):716-719.
40. Chen WC, Chen HY, Wu JY, Chen YT, Tsai FJ. Osteocalcin gene Hind III polymorphism is not correlated with calcium oxalate stone disease. *Urol Res* 2001; 29(2):98-101.
41. Chen WC, Chen HY, Lu HF, Hsu CD, Tsai FJ. Association of the vitamin D receptor gene start codon Fok I polymorphism with calcium oxalate stone disease. *BJU Int* 2001; 87(3):168-171.
42. Jackman SV, Kibel AS, Ovuworie CA, Moore RG, Kavoussi LR, Jarrett TW. Familial calcium Stone disease: TaqI polymorphism and the vitamin D receptor. *J Endourol* 1999; 13(4):313-316.
43. Sanjad SA, Hariri A, Habbal ZM, Lifton RP. A novel PCLN-1 gene mutation in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and atypical phenotype. *Pediatr Nephrol* 2006; epub ahead of print.