

# Üriner Sistem Hastalıklarının Tanısında İdrar Enzimlerinin Önemi

Erol ÇAKIR<sup>1</sup>

## ÖZET

Bazı güçlükler nedeniyle, idrar enzimlerinin tayini ve kliniğe uyarlanabilirliği sınırlı kalmıştır. Ancak son yıllarda laktat dehidrogenaz (LDH), alkali fosfataz (ALP), lösin aminopeptidaz (LAP), gama glutamil transferaz (GGT), N-asetil-β-D-glukoz aminidaz(NAG), alanin aminopeptidaz, β-glukuronidaz, β-galaktosidaz, lizozim gibi idrar enzimlerinin tayininin, üriner sistemin bazı hastalıklarının tanısında değerli parametreler olduğu vurgulanmaktadır.

Bu derlemede, üriner sistem hastalıklarının tanısında önemi olan idrar enzimlerinin kaynakları, tayininde dikkat edilecek hususlar ve tanıdaki önemi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Üriner sistem hastalıkları, idrar enzimleri.

## SUMMARY

### DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF URINARY ENZYMES IN THE URINARY SYSTEM DISEASE.

Due to some difficulties in the determination of the urinary enzymes, the clinical application is limited. Although in the recent years determination of urinary enzymes such as lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase, gamma glutamyl transferase, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, alanin aminopeptidase, β-glucuronidase, β-galactosidase, lysozyme have become important parameters in the diagnosis of the urinary system diseases.

In this subject, the sources of urinary enzymes which important in diagnostic of urinary system diseases and pit falls in the laboratory determination.

**Keywords:** Urinary system diseases, urinary enzymes.

Enzim tayinleri, hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli parametrelerdir. Rutin biyokimyasal incelemeler çoğunlukla serumda yapılmaktadır (1). Bugüne kadar idrarda pek çok enzim bulunmuştur. Ancak gerek idrarın değişken hacmi, bileşimi, pH'sı, iyonik gücü, eritrosit, epitelyal hücreler ve bakterilerin bulunması, enzim inhibitör ve aktivatörlerinin varlığı, gerekse bazı ilaç ve metabolitlerinin interferansa neden olması gibi çeşitli etkenler ve tayinindeki güçlükler nedeniyle, idrar enzimlerinin tayininin kliniğe uyarlanabilirliği sınırlı kalmıştır (2-5). Ancak son yıllarda idrarda enzim tayinleri de önem kazanmakta ve özellikle üriner sistemin bazı hastalıklarının tanısında yararlı parametreler olduğu gözlenmektedir (2,6).

### İDRAR ENZİMLERİNİN KAYNAKLARI:

Normal olarak idrar enzimleri, serum, böbrek, ürogenital yolun epitel hücreleri ve ürogenital yoldaki bezlerin salgılarından kaynaklanabilirler (2).

İdrara, molekül ağırlığı (MW) 80.000'den küçük olan serum enzimleri çıkabilirse de, enzimin idrarda tespit edilebilmesi, aynı zamanda enzimin tübüler reabsorpsiyonuna da bağlıdır (6).

Alkali fosfataz (ALP) ve lösin aminopeptidaz (LAP) gibi enzimler, renal tübüler hücrelerin luminal kısımlarından geçerek idrarda yüksek aktivite gösterirler (6).

Ürogenital yolun epitel hücrelerinin enzim içerikleri, relatif olarak düşüktür. Bu nedenle bu

<sup>1</sup> Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, EDİRNE

kaynak, üriner enzimatik aktivite için genellikle bir anlam ifade etmez (6).

Ürogenital yoldaki bezlerin çoğu, yüksek enzimatik aktiviteye sahip olup, oluşturdukları salgılar idrarın normal enzimatik içeriğine önemli katkıda bulunurlar. Örneğin erkeklerde prostat kaynaklı asit fosfataz (ACP), seminal sıvıda bulunan izositrat dehidrogenaz (ICD) gibi (6).

Patolojik hallerde değişen idrar enzim aktiviteleri, serum, böbrek ve üriner yol tümörleri, infiltrate hücreler ve eksuda hücreleri, eritrositler, bakteriler gibi çeşitli kaynaklardan etkilenebilirler. İdrar enzim düzeylerindeki değişiklikler, azalma veya çoğunlukla artış şeklinde olup, bazen de normalde idrarda bulunmayan bir enzim idrara çıkabilir (2,6).

Glomerüler filtrasyonun (GFR) patolojik olarak arttığı ve tübüler reabsorpsiyonun bozulduğu hallerde, bazı serum enzimleri idrara çıkarlar. Bu çıkış normalde idrarda bulunan enzim miktarının (örn. amilaz) artışı veya yeni bir enzimin aktivitesinin tespiti şeklinde olabilir. Ancak GFR'de bozukluk, glomerüler permeabilitede selektif bir artmaya da neden olabilir (6).

Amilaz normal olarak idrarda bulunan tek plazma enzimidir. Çünkü böbrek glomerüllerinden geçecek kadar küçüktür ( MW:40.000-50.000) (1).

Normal olarak serum amilazının %25'i idrarla atılmasına karşın, böbrek yetmezliğinde serum amilazı aktivitesi üst referans limitinin iki katına çıkar ve bu artış böbrek haraplılığının derecesi ile orantılıdır. Serumda amilaz aktivitesinin yükselmesi idrarda amilaz aktivitesinin artması şeklinde yansır (1).

Renal tübüler hücrelerin hasarında veya tübüler permeabilite bozulduğunda renal enzim ekskresyonu belirgin bir artış gösterir ve normalde idrarda bulunmayan, renal hücrelerden kaynaklanan N-asetil-β-D-glukoz aminidaz (NAG), arjinin-ornitin transaminidaz (AOT) gibi bazı enzimler idrarda tespit edilebilen düzeylere çıkarlar (2,6).

Üriner yolların tümör hücreleri genellikle bazı enzimleri yüksek düzeylerde içerirler. Bu tümör hücreleri, idrara geçtiklerinde parçalanarak, içerdikleri enzimleri idrara verirler. Örneğin, böbrek mesane ve prostat kansinomlarında başta laktat dehidrogenaz (LDH), alkali fosfataz (ALP), β glukuronidaz olmak üzere, bazı enzimlerin idrarda düzeyleri artsa da bu artışlar spesifik bulgular göstermez (6).

Böbrek ve üriner yolların lökosit içeren inflamatuvarlı hücreleri de idrara geçerek LDH artışına neden olurlar (2,6). Piyelonefrit, renal abse gibi böbreklerin bakteriyel enfeksiyonları veya

ürogenital sistem enfeksiyonlarında, sıklıkla idrarda bakterilerin bulunması, örneğin katalaz gibi bakteriyel enzimlerin idrara çıkmasına neden olurlar (2,6).

## İDRAR ENZİMLERİNİN TAYİNİNDE DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

İdrar enzimlerinin analizinde, idrar numunelerinin toplanması ve analize hazırlanmasında bazı koşulların yerine getirilmesi gerekir.

İdrar numunelerinin bekletilmesi, enzim aktivitelerinin kısa sürede bozulmasına neden olabilir. Steril bir kaba toplanan idrar, 24 saat (+4C°)'de buzdolabında saklanabilir, ancak bazı enzimler düşük ısılarda bozulabileceğinden, idrar örnekleri uzun süre düşük ısılarda (deep freeze'de) saklanmamalıdır (7). En uygunu idrar analizlerinin hemen yapılmasıdır. İdrar enzim analizleri için, en uygunu 24 saatlik idrar toplamaktır. Ancak idrar toplama güçlüğünde kullanılan, pratik diğer bir yöntem, sabah ilk idrar atıldıktan sonra, 06.00-09.00 veya 07.00-10.00 saatleri arasında, mesanede biriken idrarın alınarak incelenmesidir (3,8,9). Gece boyunca biriken idrar numunesi ile sabah saat 06.00-09.00 arasında alınan idrar numunesindeki birim hacim başına enzim aktivitesinin sonuçları arasında istatistiksel bir fark olmadığı bildirilmiştir (10).

Üç saatlik idrarda değerlendirme yapmak hataya neden olabilir, ancak mesanede idrarın uzun süre bekletilmesi de enzim inaktivasyonuna neden olabilir (8).

Geceleyin saat 22.00 sabah 06.00 saatleri arası, 8 saatlik idrar toplanabileceği bildirilmişse de (3,6), 8 saatlik idrar hacminin değişkenliği ve üriner enzim ekskresyonunun sirkadien siklus gösterdiği de unutulmamalıdır (2).

Oligüride birim hacim başına, enzim aktivitesinde artış olurken, diürezde birim zaman başına total aktivitede artış vardır (3,11).

Renal brush border enzimleri olan ALP, AAP, LAP, ve GGT enzimlerinin total aktiviteleri diüreze bağımlı bir ekskresyon göstermektedir (4). ALP en fazla ekskresyona sahiptir. Lizozomal NAG enziminin ekskresyon hızı ise, brush border enzimlerine göre idrar akım hızından çok daha az etkilenir (4,12).

Referans sınırları tespitinde, idrar akımı yanısıra, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, biyoretim, beslenme, gebelik, fiziksel aktivite ve alışkanlıkların da dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (2,13).

İdrarda enzim analizlerinde, bazı enzimlerin inhibitör ve aktivatörlerinin varlığı da unutulmamalıdır. İnhibitör ve aktivatörlerin

kaynakları serum, böbrekler ve genital sekresyonlardır (2). LDH, ALP ve NAG'ın idrarda inhibitörleri bulunmuştur (3,14,15).

LDH'in izoenzimi LDH-1 için spesifik peptid I (MW:1700) ve LDH-4 için peptid II (MW:2500) gibi küçük moleküllü ve düşük molekül ağırlıklı inhibitörler bulunmuştur. Ancak bunlar dializ ile ayrılabilir (3).

İdrarda üre, LDH ve NAG için inhibitör etki gösterir (14,15). Pirofosfatazlar ve diğer inorganik maddeler ALP'nin, sakkarolakton ise  $\beta$  glukuronidaz'ın idrardaki inhibitörleridir. Ancak farklı patolojik hallerde, idrarın inhibitör içeriğinin değiştiği, ilaç ve metabolitlerinin de enzim inhibitörleri gibi etkide bulunabileceği, dolayısıyla enzim tayininde interferansa neden olabileceği bildirilmiştir (2,6).

Enzim tayininin idrar toplandıktan hemen sonra yapılması halinde, santrifüj işlemine gerek olmadığı (7), aksi takdirde idrar numunelerinin karıştırılarak 5-10 dakika 3.000g.'de santrifüj edilmesi gerektiği bildirilmektedir (2,8,16). Santrifüj tüpünden alınan süpernatant, sephadex G50 fine içeren bir kolondan filtre edilebilir (7,17) veya dializ edilebilir (3). Jel filtrasyonu ve dializ bazı inhibitör ve interferans yapan maddelerin büyük oranda uzaklaştırılmasını sağlar (2).

İdrarda, enzim analizlerinden önce, pH tayini yapılmalıdır. pH:5'in altında bazı enzimlerin (örn. LDH) hızla aktivitelerini kaybettiği, NAG gibi bazı enzimlerin ise pH:8'de inaktive olduğu unutulmamalıdır (14,18). Numune toplama ile biyolojik varyasyondan kaynaklanabilecek hataları en aza indirmek ve idrar akımından etkilenmemesi amacıyla, analiz sonuçlarının, idrar kreatinin gramı veya molü başına verilmesi, üriner birim kreatinin başına enzim aktivitesi ilişkisi (enzim/kreatinin oranı), üriner enzim ekskresyonunun gösterilmesinde en kabul edilen yoldur (2,19). Ancak özel durumlarda enzim ekskresyonu birim zaman başına göre ifade edilebilir (11,17,20).

### İDRAR ENZİMLERİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Üriner sistem hastalıklarının tanısında, sınırlı sayıda idrar enziminin tanı değeri vardır.

İdrarda LDH düzeyinin normalden birkaç kat fazla artışı; böbrek (renal adenokarsinom), mesane, renal pelvis ve prostat kansinomlarında (olguların büyük kısmında ürogenital sistem neoplazmi olan asemptomatik hastaları saptamak için yapılan tarama çalışmalarında ve böbrek kistlerinin ayırıcı tanısında yararlanılır), kronik glomerülonefrit (aktif), sistemik lupus eritematosus (SLE), akut tübüler nekroz,

nefrotik sendrom, malign nefroskleroz, diabetik nefroskleroz, arteriyel renal infarkt ve böbrek hipernefrozunda gözlenir (5,21,22).

Kronik glomerülonefrit, SLE, diabetik nefrosklerozis, mesane ve böbrek kanserlerinde, 3-6 kat idrarda LDH artışı bildirilmiştir (5,14).

LDH, aktif piyelonefrit (%25), sistit ve diğer enflamasyonlarda da artar. Ayrıca ürogenital sistemin aletli muayenesinde (özellikle sistoskopi ile retrograd piyelografide) geçici yükselmeler gözlenir (5,21).

Ürogenital organlardaki kanamalar ve ağır nefritlerde, glomeruluslardan eritrositlerin idrara geçmesi, eritrositlerde bulunan LDH'nin idrara çıkmasına neden olur (5,21). İdrarda eritrosit ve ya hemolize kan veya >10 bakteri/hpf bulunması, yalancı (+) LDH reaksiyonu verebilir. Bu nedenle önce idrarın mikroskopik incelemesi yapılmalıdır (21).

İdrarda LDH tayini, böbrek, renal pelvis ve mesane malignitesi için rutin tarama testi olarak fazla yararlı değildir. Artmış LDH düzeyleri genellikle klinik semptomlardan öncedir. Artmış LDH değerleri ürogenital sistem hastalığını gösterir, ancak hastalığın cinsini belirlemez (5,21).

Benign nefroskleroz, piyelonefrit (hastaların çoğunda), böbrek taşları, obstrüktif üropati, polikistik böbrek kistlerinde, idrar LDH düzeyleri normaldir (5,21).

Ürogenital tümörlerde, üriner LDH artışı, tümörün kitlesel büyüklüğü, diferensiasyonu ve infiltrasyon derecesi ile orantılıdır (22).

Üriner yol karsinomlarında, idrarda LDH yanısıra sıklıkla ALP ve  $\beta$  glukuronidaz düzeyleri de artar (2,5).

İdrar  $\beta$  glukuronidaz düzeyindeki artış, mesane ve serviks karsinomlu hastaların idrar ve vajinal sıvılarına neoplastik hücrelerin dökülmesi nedeniyle olur. Ancak üriner yol enfeksiyonları veya glomerülonefritin neden olduğu hematurî gibi etkenler de, idrarda  $\beta$  glukuronidaz artışına neden olabildiğinden, klinik yararlılık bakımından bu test oldukça nonspesifiktir (2,5).

Son yıllarda, standart böbrek fonksiyon testleri yerine, böbrek fonksiyonunun bozulmasını erken tespit edebilmek amacıyla yapılan çalışmalardan biri de, idrar enzim ekskresyonunun tayinidir (2,5,9,19). Bu amaçla yapılan çalışmalarda, çeşitli hastalıklarda bazı enzimlerin idrarda arttığı bulunmuş, özellikle idrarda NAG tayini nefroloji için teşhiste uygun bir parametre olarak önerilmiştir (12).

GGT ve AAP/LAP veya NAG ve AAP ikili testlerin, tübüler fonksiyon bozukluğunu göstermede en duyarlı testler olduğu, tek başına idrarda NAG

tayininin bile, diğer idrar enzimleri, serum kreatinini, total protein ekskresyonu ve GFR ölçme gibi testlerden daha duyarlı ve üstün olduğu iddia edilmektedir (9).

NAG, özellikle renal proksimal tüplerde bulunan geniş yayımlı bir enzimdir, intraselüler glikoprotein katabolizmasında rol oynar (2,5,12). İdrar NAG değeri, sex ve sirkadien ritmden etkilenmez (23).

İdrar NAG düzeyi ölçümünün, özellikle renal hücre nekrozisinin tespitinde kullanılabileceği, NAG ekskresyon artışının renal nekrozisi tespit için oldukça duyarlı ve spesifik bir test olduğu bildirilmektedir (24).

Renal zararların erken teşhisinde, idrar enzimlerinin ekskresyonunun oldukça duyarlı indikatörler olduğu (25,26), özellikle NAG ekskresyonunun akut tübüler zararların gösterilmesinde oldukça güvenilir bir marker olabileceği (27) ve idrarda NAG artışının, renal hastalıklarda tübüler disfonksiyonu ve nefrotik zararları erken gösterebilen bir indikatör olduğu bildirilmektedir (28,29).

Böbrek taşı hastalara, uygulanan "ekstrakorporal şok dalga litotripsi (ESWL)" işlemi, üriner NAG ekskresyonunun, renal tübüler zararı erken tespit için marker olarak kullanılabileceği (24). ESWL'den sonra 1 ve 3. günde NAG ve  $\beta$  galaktozidaz düzeylerinde anlamlı, GGT düzeyinde ise anlamlı olmayan artışların olduğu bildirilmektedir (30).

Renal transplantasyonlu kişilerde de NAG ekskresyonunun arttığı (31), ayrıca tedavi edilmemiş renovasküler hipertansiyonda NAG ve  $\beta$  galaktozidaz üriner ekskresyonunun arttığı, fakat GGT düzeyinin normal kaldığı bildirilmiştir (32).

Primer renal hasarın bulunmadığı hallerde, idrar NAG düzeyi artışının hipertansif hasarı gösterdiği (33), esansiyel hipertansiyonlu hastalarda NAG enzimünün genellikle artmadığı ve bu nedenle hipertansiyonu yeni başlayan hastalarda idrar NAG enzimünün esansiyel hipertansiyon ile renal hipertansiyon arasındaki ayırıcı tanıda bir kriter olabileceği düşünülmektedir (34-36).

Diabetik nefropatinin erken devresinde renal tübüler hasar olduğundan, buna bağlı olarak idrarda NAG düzeyi artışı, diabetik nefropatinin erken teşhisi için yararlı bir göstergedir (2,5,37,38). NAG enzimürisi, renal glomerüller ve proksimal tübüler epitelyal hücrelerde lizozomal fonksiyon bozukluğunu yansıtır ki, bunun da diabet sonucu olabileceği, diabetli hastalarda NAG enzimürisinin proteinüriden önce gözlemlendiği, proteinürinin NAG düzeyini daha da arttırdığı bildirilmiştir (2,5,37,38).

İdrarda ALP, LAP ve GGT düzeylerinin artışı ise, proksimal tüplerin hasarını yansıtır ki, bu hasar diabetik nefropatinin gelişmesi sonucu ortaya çıkabilir (2,5,37,38).

İdrarda NAG ve GGT tayininin, SLE'de tübülüs hasarını göstermeleri nedeniyle, lupus nefriti yönünden erken tayin edici bir indeks olabileceği (39), ayrıca NAG ve GGT tayininin, uzun süre siklosporin kullanan nefropatisi bulunmayan hastalarda gelişebilecek nefrotoksiteyi takibinde yararlı olabileceği bildirilmektedir (2,5,40,41).

Böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda enfeksiyon, tekrarlayan glomerülonefrit ve renal arter stenozu gibi herhangi bir renal hasar nedenlerinin bulunmadığı hallerde, idrarda AAP, ALP, GGT ve NAG ekskresyonunun arttığı ve bu nedenle adı geçen enzimlerin periyodik olarak izlenmesinin renal transplant sonrasında rejeksiyon krizini önceden haber verici parametreler olabileceği öne sürülmüş (12,17,32), özellikle AAP tayininin yararlı olabileceği ifade edilmiştir (12).

İdrarda lizozim (muramidaz) tayininde, renal hasar için duyarlı bir gösterge olduğu, ayrıca renal arter embolisinin erken ve daha doğru tanısında idrar enzimlerinin yararlı olabileceği bildirilmektedir (42,43).

## SONUÇ

Uygun şartlarda toplanan ve analize hazırlanan idrarda, uygun metodların kullanılması ile LDH, ALP, LAP, GGT, NAG, AAP,  $\beta$  glukuronidaz,  $\beta$  galaktozidaz, lizozim gibi enzimlerin idrarda analizi, üriner sistem hastalıklarının tanısında yararlı olacak parametrelerdir. Özellikle idrarda NAG enzimi tayininin, klinik nefrolojide önemi büyüktür.

## KAYNAKLAR

1. Aras K, Erşen G. Tıbbi Biyokimya. Teorik ve Klinik Enzimoloji. Beşinci baskı. Ankara: Hacettepe T.A.Ş. Kitapçılık Ltd., 1988: 163-164, 183-185.
2. Taşman S, Bilaloğlu E. İdrar Enzimlerinin Klinik Değerlendirilmesi. Doktor Genel Tıp Derleme dergisi. 1994;2(3-4):185
3. Bergmayer HU. Methods of enzymatic analysis. Academic Press. Herman Mattenheimer. Enzymes in Urine. 1974;1:63.

4. Jung K, Schulze G, Reinhold C. Different diuresis dependent excretions of urinary enzymes: N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, alanine aminopeptidase, alkaline phosphate and gamma glutamyltransferase. *Clin Chem* 1986;32:529.
5. Çakır E. *Biyokimyasal İncelemeler. Ürolojide Tanı Yöntemleri*. Ed. İnci O. Nobel Tıp Kitabevleri. 1996: 177-236.
6. Raab PW. Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem* 1972;18:5.
7. Matteucci E, Gregori G, et al. Effects of storage time and temperature on urinary enzymes. *Clin Chem* 1991;37:1436.
8. Maruhn D, Fuchs I, et al. Normal limits of urinary excretion of eleven enzymes. *Clin Chem* 1976;22:1567.
9. Jung K, Schulze EB, et al. Diagnostic significance of different urinary enzymes in patients suffering from chronic renal diseases. *Clinica Chimica Acta* 1987;168:287.
10. Barragan F, Fuentes J, et al. Specimen collection time for enzyme analysis in urine (abstract). *J Clin Chem Clin Biochem* 1985;23:213.
11. Jung K, Schulze G. Diuresis dependent excretion of multiple forms of renal brush-border enzymes in urine. *Clinica Chimica Acta* 1986;156:77.
12. Jung K, Diego J, et al. Diagnostic significance of some urinary enzymes for detecting acute rejection crises in renal transplant recipient: alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and lysozyme. *Clin Chem* 1986;32:1807.
13. Burchardt U. Physiological influences on the enzyme elimination with urine (Abst). *Z Med Lab Diagn* 1990;31:33.
14. Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*. (2nd ed.) Philadelphia. WB Saunders Co. 1994: 815-816.
15. Mueller PN, MacNeill ML, Steinberg KK. N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase assay in urine: urea inhibition. *J Analyt Toxicol* 1989;13:188.
16. Hando H, Tsuchihashi M, et al. Determination of the activity of urinary enzymes derived from renal tubulus (Abst). *Songyo İka Diaguka Zasshi*. 1991;13:39.
17. Jung K, Diego J, et al. Urinary enzyme excretion by renal transplant recipients in relation to interval after transplantation. *Clin Chem* 1982;28:1762.
18. Jung K, Pergande M, et al. Stability of enzymes in urine at 37°C. *Clinica Chimica Acta*. 1983;131:185.
19. Süleymanlar G, Ertuğ E. Kronik parankimal böbrek hastalıklarında idrar N-asetil- $\beta$ -D-Glukozaminidaz (NAG) enzimürisi. *Akdeniz Ü.Tıp Fak. Dergisi*. 1988;5(2):107.
20. Jung K. Enzyme activities in urine. How should we express their excretion? A critical literature review (Abst) *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1991;29:725.
21. Wallach J. Teşhiste laboratuvar testleri. Özet laboratuvar bilgileri. Çev. Tuzcu E, Tuzcu S. 4. baskı. İstanbul: Yüce Yayınları A.Ş., 1992: 162-163.
22. İnci O. Ürogenital Tümörler. Nobel Tıp Kitabevleri. 1995: 70-71.
23. Lakuta DJ, Blomquist CH, Haus E, Sanskett-Lundeen L, Berg H. Circadian rhythm in urinar N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) of clinically healthy subjects. *Am J Clin Path* 1982;78:69.
24. Trinchieri A, Zanetti G, Tombalini P, Mandressi A, Ruoppelo M, et al. Urinary NAG excretion after anesthesia-free extracorporeal lithotripsy of renal stones: a marker of early tubuler damage. *Urol Res* 1990;18:259.
25. Kishimoto T, Yamamoto K, Sugimoto T, Yashihara H, Maekawa M. Side effects of extracorporeal shock wave exposure in patients treated by extracorporeal shock-wave lithotripsy for upper urinary tract stone. *Eur Urol* 1986;12:308.
26. Ruiz Marcellan FJ, Ibarz Servio L. Evaluation of renal damage in extracorporeal lithotripsy by shock waves. *Eur Urol* 1986;12:73.
27. Pisani E, Zanetti GP, Trinchieri A, Mandressi A, Montanari E. Markers of tubular damage after renal surgery: an experimental study. In: Jardin A (ed) XX Congress de la Societe International d'Urologie, Paris: 1985: 350-355.
28. Price RG, The role of NAG (N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney diseases including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol*, 1992; 38(suppl 1): 14-19.
29. Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AG, DeAnglis C. Enzymuria as marker of renal injury and disease: studies of N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in general population and in patient with renal disease. *Paediatrics* 1978;62:751.
30. Assimos DG, Boyce WH, Furr EG, Espeland MA, Holmes RP, et al. Selected elevation of urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1989;142:687.
31. Welwood JM, Davies D, Leighton M, Thompson AE. Urinary N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase assay in renal transplant recipients. *Transplantation* 1978;26:396.
32. Maruhn D, Paar D, Back KD. Lysosomal and brush-border membrane enzymes in urine of patients with renal artery stenosis and with essential hypertension. *Clin Biochem* 1979;12:228.
33. Ian DAJ, Norman FJ, et al. The diagnostic value of urinary enzyme measurements in hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 1983;133:317.
34. Süleymanlar G, Sonel A, Ertuğ E. Esansiyel hipertansiyonda böbrek zedelenmesinin göstergesi olarak idrar N-Asetil- $\beta$ -D-Glukozaminidaz değeri. *Akd Ü. Tıp Fak. Dergisi*. 1988;5(2):55.
35. Johnston IDA, Jones NF, Scoble JE, Yuen CT. The diagnostic value of urinary enzyme measurements in hypertension. *Clin Chim Acta* 1983;133:317.
36. Kahn M, Kanayama Y, Yasunari K, Kawarabayahi T, Murakawa K, et al. Significance of the measurement of urinary alanine aminopeptidase and N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase activity in the evaluation of patients with essential hypertension. *Clin Exp Theory&Practice* 1985;A7:1347.

37. Minakami H. Clinical Evaluation of N-Acetyl-β-D-glucosaminidase on prediction of diabetic nephropathy (Abst). *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1992;67:234.
38. Morita E, Kaizu K, et al. Clinical significance of urinary enzymes in diabetic nephropathy (Abst) *J Diabet Complications*. 1991;5:158.
39. Delektorskaya L, Janushkevich T, Okuney D. The significance of the assay of urinary enzymes activity in patients with systemic lupus erythematosus (Abst). *Z Med Lab Diagn*. 1990;31:375.
40. Tatarini G, Zavagli G, et al. Usefulness of the assessment of urinary enzymes and microproteins in monitoring ciclosporin nephrotoxicity (Abst). *Nephron*. 1991;60:314.
41. Gibey R, Dupond JL, Henry JC. Urinary N-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) isoenzyme profiles: a tool for evaluating nephrotoxicity of aminoglycosides and cephalosporin. *Clin Chim Acta*. 1984;137:1.
42. Donadio C, Auner I, et al. Serum and urinary enzyme activities in renal artery embolism. *Clinica Chimica Acta*. 1986;160:145.
43. Severini G, Aliberti LM. Diagnostic significance of urinary enzymes: Development of a high performance liquid chromatographic method for the measurement of urinary lysozyme. *Clinica Chimica Acta*. 1987;163:97.