

Preeklampsili Gebelerde Üriner Enzimler ile Tübüler Hasarın Değerlendirilmesi

Evaluation of Tubular Lesion in Preeclampsia by Measuring Urinary Enzymes

Oya Sayın*

Sezer Uysal**

Banu Önvural**

Rengin Börekci***

*Dokuz Eylül Üniversitesi, ARLAB, İzmir

**Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir

***Ege Doğumevi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İzmir

ÖZET

Amaç: Preeklampsia; ödem, proteinüri ve hipertansiyon ile karakterize, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve sadece gebelikte görülen bir hastalıktır. Preeklampside beyin, karaciğer ve böbrek infarktüsüne kadar gidebilen vazospastik iskemik ve hipertansiyon oluşmaktadır. Preeklampside renal tübüler hasar göstergelerinden biri tübüler enzimlerin artan ekskresyonudur. Bu çalışmada amacımız preeklampsili gebelerde tübüler hasarın bir göstergesi olarak alanin amino peptidaz, N-asetil-beta-D-glukozaminidaz, gama-glutamil transferaz ve alkalen fosfataz enzimlerinin aktivitelerini sağlıklı gebelerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 40 preeklampsili ve 40 sağlıklı gebeden alınan porsiyon idrarda, üriner enzimlerden alanin amino peptidaz, N-asetil-beta-D-glukozaminidaz, alkalen fosfataz ve gama-glutamil transferaz enzim aktiviteleri ile protein ve kreatinin düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Preeklampsili gebelerde sağlıklı gebelere göre alanin amino peptidaz, N-asetil-beta-D-glukozaminidaz, alkalen fosfataz ve gama-glutamil transferaz enzim aktivitelerinde anlamlı artış gözlenmektedir ($p < 0.001$). Sağlıklı gebelerde gebelik haftaları ile enzim aktiviteleri arasında korelasyon saptanmadı. Preeklampsili gebelerde gebelik haftaları ile alanin amino peptidaz ve gama-glutamil transferaz arasında negatif korelasyon bulundu.

Sonuç: Preeklampsili gebelerde alanin amino peptidaz, N-asetil-beta-D-glukozaminidaz, alkalen fosfataz ve gama-glutamil transferaz aktivitelerinde izlenen artış tübüler hasarı yansıtmaktadır. Daha sonraki çalışmalarla tübüler hasarın erken indikatörü olarak bu enzimlerin kullanımlarının değerlendirilmesi amacıyla rutin gebelik kontrollerinde ölçümlerinin yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsia; Alanin Amino peptidaz; N-Asetil-beta-D-Glukoz Aminidaz; Alkalen Fosfataz; Gama-glutamil Transferaz

ABSTRACT

Objective: Preeclampsia is characterized with edema, proteinuria and hypertension and develops after the 20th week of pregnancy and seen only in pregnancy. In preeclampsia vasospastic ischemia and hypertension can lead to brain, liver and renal infarction. One of the renal tubular damage indicators is increased excretion of the tubular enzymes. We aimed to compare the tubular damage indicators -alanine aminopeptidase, N-acetyl beta-D-glucosaminidase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase levels in preeclamptic pregnancies with healthy pregnancies.

Materials and Methods: In this study alanine aminopeptidase, N-acetyl beta-D-glucosaminidase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase enzyme activities and protein and creatinin levels were measured in 40 preeclamptic and 40 healthy pregnant women urine samples.

Results: When compared with healthy pregnancies alanine aminopeptidase, N-acetyl beta-D-glucosaminidase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase enzyme activities were increased significantly in preeclamptic pregnancies ($p < 0.001$). There wasn't any correlation between the gestational age and enzyme activities. In preeclamptic women there was a negative correlation between gestational age and alanine aminopeptidase and gamma-glutamyltransferase.

Conclusion: The increase in alanine aminopeptidase, N-acetyl beta-D-glucosaminidase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase enzyme activities reflects tubular damage in preeclamptic pregnant. It will be appropriate to measure these enzymes in routine visits to control the tubular damage in early phase.

Key Words: Pre-Eclampsia; Alanine Aminopeptidase; N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase; Alkaline Phosphatase; Gamma-Glutamyltransferase

GİRİŞ

Preeklampsia multisistem bir hastalık olup, maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Preeklampsinin temel klinik özelliği önceden hipertansiyonu olmayan kadınlarda gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri ve hipertansiyonun ortaya çıkmasıdır. Diğer semptomlar ödem ve baş ağrısıdır. Şiddetli durumlarda pıhtılaşma bozukluğunun yanı sıra karaciğer, böbrek fonksiyon kaybı ve eklampsia birlikteliği görülmektedir (1,2). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Anne kaynaklı risk faktörleri ileri gebelik yaşı, aile hikayesi ve daha önceden kadında var olan hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Fakat dünyada bu riskleri taşıyan ancak preeklampsia gelişmeyen milyonlarca kadın bulunmaktadır. Preeklampsinin nedeni anlaşılmasa da plasenta neden olarak tanımlanmaktadır. Çünkü preeklampsia yalnızca hamilelerde meydana gelmektedir. Bilinen tek tedavi fetus ve plasentanın alınmasıdır (3-5). Preeklampsinin patogeneğinde endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve büyüme faktörleri, plasental iskemi ve vasküler direnç kaybı renal faktörler ve bozukluğu ve fetoplasental endokrinolojik fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir (6).

Gebelikte idrarda üriner enzimlerin atılımı gebe olmayan kişilere göre daha fazla olmaktadır (7-10). Preeklampside beyin, karaciğer

ve böbreğin infarktüsüne kadar gidebilen vazospastik iskemi, hipertansiyon ve böbrekte glomeruler endotelyozis oluşmaktadır. Gebelikte renal hasarın saptanması ve izlenmesi renal enzimlerin atılımı ile ilişkilendirilmektedir. Tübüler enzimler tübüler hasar olduğunda ultrafiltrata geçer ve idrarda enzim aktiviteleri artar (10). Alanin amino peptidaz (AAP; EC 3.4.11.2), gama- glutamil transferaz (GGT; EC 2.3.2.2) ve alkalen fosfataz (ALP; EC 3.1.3.1) nefronların fırçamsı kenarında yer almaktadır (11,12). N-asetil-beta-D-glucosaminidazın (NAG; EC 3.2.1.30) moleküler kütlesi 130 kDa olup lizozomal bir enzimdir. NAG enzimi epitelial hücrelerin pinositoz ve ekzositoz aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Yüksek molekül ağırlığından dolayı filtre edilmemektedir (12). Enzim ekskresyonu tübüler hasar olduğunda artmaktadır (13). AAP, NAG, ALP ve GGT gibi üriner enzimlerin saptanması subsellüler hasarın (lizozomal, sitoplazmik, fırçamsı kenar gibi) farklı paternlerini yansıtabilmektedir (14,15). Üriner enzimlerin atılımında artış sıklıkla nefrotoksisite ve renal hastalıkların saptanmasında kullanılmaktadır (16-20). İdrar enzim aktivitelerinin ölçülmesi klinik bulgular ortaya çıkmadan renal tübüler hücre hasarının sensitif olarak saptanmasını sağlar (21-23).

Preeklampsili gebelerin iyi takibi ile maternal ölümden azalma sağlanacağından, sağlıklı gebelerde preeklampsie geçiş ve tübüler

hasarın oluşup oluşmadığının bilinmesi izlemde olabilir. Bu nedenle çalışmamızda preeklampsili ve sağlıklı gebelerde renal fonksiyon bozukluğu göstergesi olan bu enzimlerin aktivitelerindeki olası değişiklikleri saptamayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 19-37 yaşları arasında 40 preeklampsili gebe ve 40 sağlıklı gebe dahil edildi. Doğum sayısı, gebelik haftası kaydedildi ve kan basınçları ölçüldü. Gebelerden sabah 0800 ve 1200 saatleri arasında idrar örnekleri alınarak 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj yapıldıktan sonra analiz edilinceye kadar -70°C'de saklandı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD'da gerçekleştirildi. Preeklampsili gebe grubunda, hekim tarafından daha önce konulmuş bir böbrek hastalığı tanısı söz konusu değildi.

AAP enzim aktivitesi Klaus ve arkadaşlarının (11,24) yöntemiyle çalışıldı. İdrar örneklerindeki inhibitörlerin etkisini gidermek için 2 mmol/L'lik yüksek substrat konsantrasyonu kullanıldı. Reaksiyon sırasında p-nitroanilidin serbestleşmesi sonucu oluşan absorbans artışının, 410 nm ve 37°C'de ölçülmesiyle değerlendirildi. Reaksiyon karışımı olarak litrede 2 mmol/L alanin-4-nitroanilid ve 50 mmol Tris.HCl (pH 7.8) final konsantrasyonları kullanıldı.

NAG (Roche-Almanya), GGT (BioMerieux-Fransa) ve ALP (BioMerieux-Fransa) enzim aktiviteleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik metotla ölçüldü. İdrar kreatinin değerleri Hitachi 747-200 analizörde deproteinizasyonsuz Jaffe yöntemi ile otomatik olarak çalışıldı. İdrar örneklerinde protein tayini idrar stripi ile yapıldı. Enzim aktiviteleri, sıvı alım ve atılımından doğabilecek değişiklikleri azaltmak amacıyla U/mmol kreatinin olarak ifade edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 programı ile yapıldı. Parametrelerin değerleri ortalama ve standart sapma olarak verildi. Grup orta-

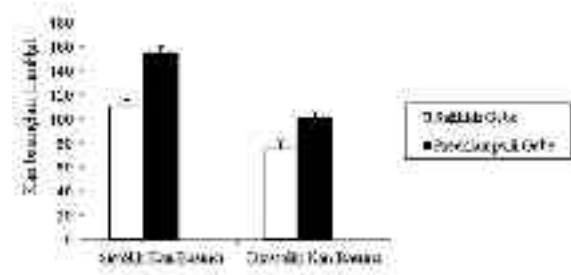
lamalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlılık saptandığında, anlamlılığın nereden kaynaklandığını saptamak için t testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gebelik haftaları sağlıklı gebelerde 24 ve 34 arasında, preeklampsili gebelerde ise 21 ve 38 arasında idi. Gebelik haftaları açısından normal ve preeklampsili grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Preeklampsili gebelerde tanısal kriter olan sistolik ve diastolik kan basınçları (mmHg) sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 1). Sağlıklı gebelerde idrarda protein atılımı gözlenmezken, preeklampsili gebelerin hepsinin idrarında proteinüri (++, +++) saptandı.

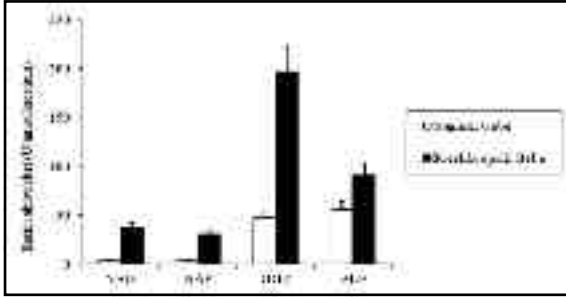
Sağlıklı gebelerin ve preeklampsili gebelerin üriner enzim aktiviteleri karşılaştırıldığında preeklampsili gebelerde, sağlıklı gebelere göre AAP, NAG, ALP ve GGT aktivitelerinde (U/mmol kreatinin) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 1, Şekil 2).



Şekil 1. Sağlıklı ve preeklampsili gebelerin sistolik ve diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması.

Tablo 1. Sağlıklı ve preeklampsili gebelerin üriner enzim aktiviteleri değerleri.

	Sağlıklı Gebe	Preeklampsili Gebe	p Değeri
AAP	42.1 ± 4.1	347 ± 35.2	$p < 0.001$
NAG	43.8 ± 3.1	417.6 ± 68.2	$p < 0.001$
ALP	637.6 ± 96.5	1026.9 ± 153.0	$p < 0.001$
GGT	538.2 ± 77.3	2227.8 ± 311.7	$p < 0.001$



Şekil 2. Sağlıklı ve preeklampsili gebelerin üriner enzim aktivitelerinin karşılaştırılması.

Tablo 2. Sağlıklı gebelerde enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon.

	AAP	GGT	NAG
AAP		$r^2 = 0.382$ $p = 0.015$	
GGT	$r^2 = 0.382$ $p = 0.015$		$r^2 = 0.501$ $p = 0.001$
NAG		$r^2 = 0.501$ $p = 0.001$	

Tablo 3. Preeklampsili gebelerde enzim aktiviteleri arasındaki korelasyon.

	AAP	GGT	ALP
AAP		$r^2 = 0.460$ $p = 0.003$	$r^2 = 0.493$ $p = 0.001$
GGT	$r^2 = 0.382$ $p = 0.015$		$r^2 = 0.778$ $p = 0.000$
ALP	$r^2 = 0.493$ $p = 0.001$	$r^2 = 0.778$ $p = 0.000$	
Gebelik haftaları	$r^2 = 0.424$ $p = 0.006$	$r^2 = 0.427$ $p = 0.006$	

Sağlıklı gebelerde GGT ile NAG ve AAP aktiviteleri (U/mmol kreatinin) arasında pozitif korelasyon bulundu. (sırasıyla $r^2=0.501$, $p=0.001$; $r^2=0.382$, $p=0.015$). Gebelik haftaları ile enzim aktiviteleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 2).

Preeklampsili gebelerde AAP, ALP ve GGT aktiviteleri (U/mmol kreatinin) arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r^2=0.493$, $p=0.001$; $r^2=0.460$, $p=0.003$; $r^2=0.778$, $p=0.000$). Ayrıca gebelik haftaları ile AAP ve GGT aktiviteleri (U/mmol kreatinin) arasında negatif korelasyon bulundu (sırasıyla $r^2=-0.424$, $p=0.006$. $r^2=-0.427$, $p=0.006$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

İdrar enzim aktivitelerinin ölçümü böbrek patolojilerinin izlenmesinde güvenli bir yöntemdir. Tübüler hasarın tespitinde rutin rena fonksiyon testlerinden daha fazla duyarlı olduğu bildirilmektedir (25). Gebelerde enzimlerin ve diğer proteinlerin üriner atılımı belirgin olarak değişmektedir (8-10). Enzim atılımındaki değişiklikler böbrek fonksiyonlarının gebeliğe adaptasyonu ile ilgili olabileğinden, enzimlerin atılımı için farklı eşik değerler saptanmalıdır. Böylece gebelik sürecinde patolojik durumların başlangıç döneminde saptanabilmesi sağlanabilir. Örneğin preeklampsisi proksimal tübüler epitel hücrelerir hasarı ile böbreğin iskemi ve mikro infarktüsünü kapsamakta, böylece idrara enzimlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu tip hastalıkların erken saptanması tedavinin başarılı olmasında önemlidir (7,19).

Literatürde çeşitli çalışmalarda üriner NAG/kreatinin oranlarının sağlıklı gebelerde (7, 18,25) ve preeklampsili gebelerde (19,26) arttığı gösterilmiştir. Capodicasa E ve arkadaşları (27) NAG aktivitesinde, Jacob ve arkadaşları (7) ise AAP ve NAG aktivitesinde gebe olmayan kontrol grubuna göre sağlıklı gebelerde anlamlı yükseklik bulmuşlardır. Goren ve arkadaşları (19) NAG ve AAP enzimlerinin sağlıklı gebelerde üçüncü trimestirde ilk trimestire göre arttığını göstermişlerdir. Adı geçen yayında gebeler üç trimestirde de çalışmaya alınmıştır. Hayashi ve arkadaşları (8) normotensif gebelerde 20, 30 ve 37. gestasyonel haftalar arasında NAG atılımının en fazla 30. gestasyonel haftada olduğunu belirtmişlerdir. Makuyana ve arkadaşları (28) preeklampsili gebelerde serumda GGT enzim aktivitesinde artış gözlemlemişlerdir. Literatür taraması yaptığımızda, fırçamsı kenar enzimi olan ALP aktivitesinin preeklampsili gebelerde değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda preeklampsili gebelerin idrarında diğer enzimlerle beraber ALP aktivitesinde de artış olduğunu saptadık. Farklı subsellüler lokalizasyonları olan dört enzimin de yüksek olması ve düzeyle-

rinin birbiriyle korele bulunması preeklampsiye bağlı gelişen tübüler hasarı yansıtmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise sadece preeklampsi gelişen gebelerin gebelik haftalarına uygun haftalarda (24-34) normotensif gebe grubu oluşturulmuştur. Bu nedenle enzim aktivitelerindeki tedrici artışı saptayamamış olmamız doğaldır. Ayrıca, çalışmamızda Goren ve arkadaşlarının bulduğu değerlerden daha yüksek değerler saptanmıştır. Goren ve arkadaşları sağlıklı gebelerle karşılaştırdıkları preeklampsili gebe grubundaki bazı gebelerde sağlıklı gebelerdeki değerleri saptamışlar ve bunu da hastalıkta zaman zaman olabilecek dalgalanmalara bağlamışlardır. Yani, vazospazmın olmadığı bir dönemde preeklampsili gebelerden idrar almış olabileceklerini ileri sürmektedirler. Bizim grubumuzdaki hastalar kesin preeklampsi tanısı alıp izlenmekte olan ve hepsinde vazospazma bağlı hipertansiyon bulunan hastalardır. Farklılık bu nedenden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda preeklampsili gebe grubunda gebelik haftaları ile AAP ve GGT enzim aktiviteleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Enzim aktivitelerindeki bu değişikliklerin idrarın akış hızındaki dalgalanmalardan kaynaklanabileceği gösterilmiştir (19). Enzim aktiviteleri idrar kreatinine oranlanarak ifade edildiğinde bu farklılık büyük oranda giderilmektedir. Biz de enzim aktivitelerini kreatinin düzeylerine oranladığımız için, bu farklılığın idrar akışı ile ilgili olmayıp idrar enzim aktivitesinde preeklampsi gelişimine bağlı gerçek bir değişiklik olduğunu söyleyebiliriz. Saptadığımız negatif korelasyonun nedeni çalışma grubumuzdaki gebelik haftalarının daha dar bir aralıkta olması olabilir.

İdrarda NAG ve AAP enzimlerinin atılımının diüurnal ritmi olduğu gösterilmiştir (17,29). Son zamanlarda kısa periyotlu idrar toplama şekilleri önerilmektedir. Çünkü idrar toplama periyodu uzadıkça idrar enzimlerinin inaktivasyonunun gerçekleştiği saptanmıştır. Çalış-

mamızda diüurnal ritmin enzim atılımı etkilerinden ve toplama esnasındaki inaktivasyondan kaçınmak için spot idrar örnekleri sabah saatlerinde alınmıştır.

Gebelerden idrar toplamak oldukça kolay ve enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi basittir. Bu nedenle üriner enzimlerin aktivitelerinin belirlenmesi, subklinik renal patolojilerin tespitinde basit yol olarak ümit vaat edicidir. Preeklampsi olma riski taşıyan sağlıklı gebelerin gebe kontrollerine, idrarda enzim aktivitesi ölçümünün eklenmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz. Bu durum patolojinin erken yakalanmasına ve tedaviye erken başlanmasına katkıda bulunabilir. Gebelerde böbrek fonksiyon bozukluğunun erken belirleyicisi olarak enzimlerin klinik kullanımının prospektif çalışmalarla değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Cornelis T, Odotayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31(1): 4-14.
2. Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney. *Semin Perinatol* 2009; 33(3): 173-8.
3. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18(5): 186-94.
4. Moslemizadeh N, Yousefnejad K, Moghadam TG, Peyvandi S. Urinary protein assessment in preeclampsia: which sample is more suitable? *Pak J Biol Sci* 2008; 11(22): 2584-8.
5. Rigourd V, T Chelbi S, Vaiman D. (Preeclampsia). *Med Sci (Paris)* 2008; 24(12): 1017-9.
6. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6): 1367-91.
7. Jacob M, Balasubramaniam N. Excretion of urinary enzymes in normal pregnancy. *Clin Biochem* 2006; 39(7): 754-7.
8. Hayashi M, Tomobe K, Hirabayashi H, Hoshimoto K, Ohkura T, Inaba N. Increased excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta2-microglobulin in gestational week 30. *Am J Med Sci* 2001; 321(3): 168-72.

9. Hayashi M, Ueda Y, Hoshimoto K, Ota Y, Fukasawa I, Sumori K, et al. Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 392-400.
10. Cheung CK, Lao T, Swaminathan R. Urinary excretion of some proteins and enzymes during normal pregnancy. *Clin Chem* 1989; 35(9): 1978-80.
11. Holdt B, Peters E, Nagel HR, Steiner M. An automated assay of urinary alanine aminopeptidase activity. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(4): 537-40.
12. Shokeir AA, Taha MA. Role of urinary tubular enzymes in evaluation of children with ureteropelvic junction narrowing under conservative management. *Urology* 2009; 73(5): 1016-20.
13. Hsu WS, Kao JT, Chen JS. Clinical significance of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and alanine aminopeptidase. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 88(4): 407-9.
14. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007; 33(7): 1285-96.
15. Xu X, Fang Y, Ji J, Jiang S, Xing D, Fei S, Ding X. Clinical value of urinary kidney biomarkers for estimation of renal impairment in elderly Chinese with essential hypertension. *J Clin Lab Anal* 2008; 22(1): 86-90.
16. Semczuk-Sikora A, Sikora P, Biadun U, Semczuk M. (Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) excretion in women with pregnancy complicated with hypertension). *Ginekol Pol* 2003; 74(10): 1269-75.
17. Semczuk-Sikora A, Sikora P, Semczuk M. (Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in women with preeclampsia). *Ginekol Pol* 2000; 71(3): 141-5.
18. Strigini F, Melis GB, Gasperini M, Ronca G, Palmieri L, Fioretti P. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and alanine aminopeptidase during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28(1): 9-12.
19. Goren MP, Sibai BM, el-Nazar A. Increased tubular enzyme excretion in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(4 Pt 1): 906-8.
20. Jung K, Pergande M, Graubaus HJ, Fels LM, Endl U, Stolte H. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium. *Clin Chem* 1993; 39(5): 757-65.
21. Jung K, Pergande M, Schimke E, Ratzmann KP. Urine enzymes and low molecular weight proteins as indicators of diabetic nephropathy. *Klin Wochenschr* 1989; 67 Suppl 17: 27-30.
22. Jung K, Pergande M, Schimke E, Ratzmann KP, Ilius A. Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy. *Clin Chem* 1988; 34(3): 544-7.
23. Jung K, Scholz D. An optimized assay of alanine aminopeptidase activity in urine. *Clin Chem* 1980; 26(9): 1251-4.
24. Donadio C, Tramonti G, Lucchesi A, Giordani R, Lucchetti A, Bianchi C. Tubular toxicity is the main renal effect of contrast media. *Ren Fail* 1996; 18(4): 647-56.
25. Yoshida M, Furiya K, Takakuwa Y. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase during normal pregnancy. *Clin Chim Acta* 1995; 235(1): 113-5.
26. Paternoster DM, Stella A, Babbo GL, Pignataro R, Mussap M, Plebani M. Markers of tubular damage in pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 1999; 51(10): 373-7.
27. Capodicasa E, Angelini A, Tassi C. Isoenzyme A and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in normal pregnancy. *Ren Fail* 2011; 33(6): 650-3.
28. Makuyana D, Mahomed K, Shukusho FD, Majoko F. Liver and kidney function tests in normal and pre-eclamptic gestation—a comparison with non-gestational reference values. *Cent Afr J Med* 2002; 48(5-6): 55-9.
29. Jung K. Enzyme activities in urine: how should we express their excretion? A critical literature review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29(11): 725-9.

Yazışma adresi:

Dr. Oya Sayın
Dokuz Eylül Üniversitesi, ARLAB, İzmir
E-posta: oya.sayin@deu.edu.tr
