

## بررسی مقایسه‌ای سطح N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase و β2 Microglobulin در بیماری‌های مختلف کلیوی در اطفال

دکتر علیرضا مریخی<sup>۱</sup>، ریحانه نادری<sup>۲</sup>، دکتر دیانا طاهری<sup>۳</sup>، دکتر آذر برادران<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** در این مطالعه با انجام بررسی مقایسه‌ای سطح N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) و β2-microglobulin (β2M) ادرار در انواع بیماری‌های کلیوی در اطفال، یافتن بهترین نشانگرها برای تشخیص زودهنگام آسیب کلیوی در مراحل ابتدایی و پیشنهاد کاربرد این نشانگرها به جای نشانگرهای کنونی مانند کراتینین خون مدنظر بوده است.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۸۰ نفر از کودکان ۳ تا ۱۶ ساله مبتلا به ۳ گروه بیماری کلیوی اعم از گلومرولی، توبولی و مشکلات ارولوژیک انجام شد. میزان NAG، β2M و Creatinine (Cr) در ادرار به صورت تصادفی اندازه‌گیری و از نسبت‌های NAG به Cr و β2M به Cr جهت مقایسه‌ی بین گروه‌ها استفاده شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه، Post hoc LSD،  $\chi^2$  و منحنی ROC تجزیه و تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** میانگین نسبت‌های NAG به Cr و β2M به Cr در گروه گلومرولی به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود و دو گروه ارولوژیک و توبولی با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند و در این دو گروه بیشتر از گروه شاهد بود. در هر سه گروه ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr بیشتر از نسبت β2M به Cr بود و تنها در گروه بیماری‌های گلومرولی، نسبت β2M به Cr ارزش تشخیصی داشت که از نسبت NAG به Cr کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه، اندازه‌گیری نسبت NAG به Cr به عنوان یک روش ساده، ارزان و غیرتهاجمی برای تشخیص آسیب کلیوی در مراحل ابتدایی بیماری اعم از گلومرولار، توبولار و مشکلات ارولوژیک می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** N-Acetyl-β-D-glucosaminidase، β2-microglobulin، بیماری‌های گلومرولی، بیماری‌های توبولی، بیماری‌های ارولوژیک

**ارجاع:** مریخی علیرضا، نادری ریحانه، طاهری دیانا، برادران آذر. بررسی مقایسه‌ای سطح N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase و

β2 Microglobulin در بیماری‌های مختلف کلیوی در اطفال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۹): ۳۱۴-۳۲۲

اندازه‌گیری دفع ادراری آنزیم‌های توبولی و Low molecular weight protein (LMWP) ها در بیماری‌های مختلف کلیوی مانند نکروز توبولی و گلومرولونفریت‌ها هم برای تشخیص و هم برای پیش‌بینی پیامد بیماری قابل استفاده است. آنزیم‌ها و

#### مقدمه

بیماری کلیوی یکی از علل مهم مرگ و میر است؛ تشخیص و درمان زودرس این بیماری در اطفال، در پیش‌گیری از نارسایی کلیه و ESRD (End stage renal disease) بسیار مهم می‌باشد (۱-۶).

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای به شماره‌ی ۲۹۰۲۲۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- استادیار، گروه کودکان و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: azarbaradaran@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر آذر برادران

$\alpha 2$ -microglobulin اشاره کرد که در مکان‌های مختلفی ساخته می‌شوند. یکی از بهترین پروتئین‌های توبولی برای تشخیص آسیب توبولی پروگزیمال،  $\beta 2M$  است (۱۶-۱۰).

$\beta 2M$ ، پلی‌پپتیدی با وزن مولکولی ۱۱۸۰۰ دالتون است و زنجیره‌ای سبک از مولکول HLA class I را تشکیل می‌دهد؛ همچنین، در سطح اغلب سلول‌های هسته‌دار و اغلب مایعات بیولوژیک مانند سرم، ادرار و مایع سینوویال یافت می‌شود (۱۷-۱۲).

$\beta 2M$  به آسانی از غشای پایه‌ی گلومرول‌ها عبور می‌کند و از توبول‌های پروگزیمال بازجذب و کاتابولیزه می‌شود؛ ولی توسط سلول‌های توبولی پروگزیمال ترشح نمی‌گردد (۱۹-۱۴).

در حالت طبیعی، تنها مقادیر بسیار جزئی از  $\beta 2M$  از طریق ادرار دفع می‌شود ولی این مقدار، در اختلالات توبولی - بینابینی به طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد (۲۲-۲۰، ۱۷).

در این مطالعه، با انجام بررسی مقایسه‌ی سطح  $\beta 2M$  و NAG ادرار در انواع بیماری‌های کلیوی در اطفال، یافتن بهترین نشانگر برای تشخیص زودهنگام بیماری‌های کلیوی در مراحل ابتدایی و پیشنهاد کاربرد این نشانگر به جای نشانگرهای کنونی مد نظر بود.

### روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی، بر روی ۸۰ نفر از کودکان ۱۶-۳ ساله‌ی مراجعه کننده به درمانگاه نفرولوژی اطفال بیمارستان الزهراء (س) اصفهان از تیرماه تا دی‌ماه ۱۳۹۱ که بیماری کلیوی (گلومرولار یا توبولار) و یا مشکلات ارولوژیک آن‌ها توسط پزشک مربوط و با کمک روش‌های تخصصی پاراکلینیک (آزمایشگاه و

LMWP‌های ادراری، که به عنوان نشانگرهای اولیه‌ی توکسیسیته‌ی نفرون مورد استفاده قرار می‌گیرند، برای تشخیص تغییرات اندک در عملکرد سلول‌های اپی‌تلیال توبولی در شرایط پاتولوژیک قابل استفاده‌اند و دفع ادراری آن‌ها بسیار زودتر از سایر نشانگرهای عملکرد کلیوی (مانند کراتینین) افزایش می‌یابد (۶-۵).

مطالعات زیادی نشان داده است که مقادیر افزایش یافته‌ی آنزیم‌ها برای تشخیص آسیب توبولی در مراحل بسیار ابتدایی قابل استفاده است؛ همچنین، افزایش آنزیم‌های ادراری ممکن است با یک اختلال عملکرد خفیف و قابل برگشت، و نه همیشه با یک آسیب غیر قابل برگشت، همراه باشد (۹-۶).

سه منشأ اصلی برای ترشح این آنزیم‌ها شناخته شده است: لیزوزوم‌ها، Brush border membrane و سیتوپلاسم سلول‌ها؛ NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) نمونه‌ی بارزی از آنزیم‌های لیزوزومی است و اغلب در توبول پروگزیمال یافت می‌شود (۱۲-۶).

NAG وزن مولکولی بالایی (۱۴۰۰۰۰-۱۳۰۰۰۰ دالتون) دارد که اجازه‌ی فیلتراسیون آن را از طریق غشای پایه‌ی گلومرولی نمی‌دهد؛ بنابراین، ترشح ادراری آن به نسبت ثابت است و تغییرات جزئی در شبانه‌روز دارد. NAG در مقابل تغییرات pH و دما پایدار است و ادرار افراد سالم، شامل مقادیر جزئی از آن است که حاصل فرآیند آگروسیتوز طبیعی می‌باشد (۱۲-۴).

از LMWP‌های توبولی، که به عنوان شاخص شناخته شده برای تشخیص آسیب توبولی پروگزیمال مطرح هستند، می‌توان به Retinal binding protein، Cystatin  $\beta 2$ -microglobulin ( $\beta 2M$ ) و C

## یافته‌ها

آزمون  $\chi^2$  نشان داد که توزیع فراوانی جنسیت (جدول ۱) بین ۴ گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = 0/426$ ).

آزمون One-way ANOVA نشان داد که میانگین سن (جدول ۲) در ۴ گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار با هم نداشت ( $P = 0/243$ ).

جدول ۱. توزیع فراوانی جنس کودکان در ۴ گروه مورد مطالعه

جنس	توبولی	گلوپرولی	ارولوژیک	شاهد
دختر	۴	۱۰	۱۰	۱۴
پسر	۱۰	۱۰	۱۱	۱۱
جمع	۱۴	۲۰	۲۱	۲۵

جدول ۲. میانگین سن (سال) کودکان در ۴ گروه مورد مطالعه

گروه	میانگین	انحراف معیار	حداکثر و حداقل
ارولوژیک	۷/۷	۲/۶	۳ و ۱۳
گلوپرولی	۸/۵	۳/۹	۳/۵ و ۱۶
توبولی	۷/۵	۲/۶	۳ و ۱۳
شاهد	۹/۴	۳/۷۵	۳ و ۱۵

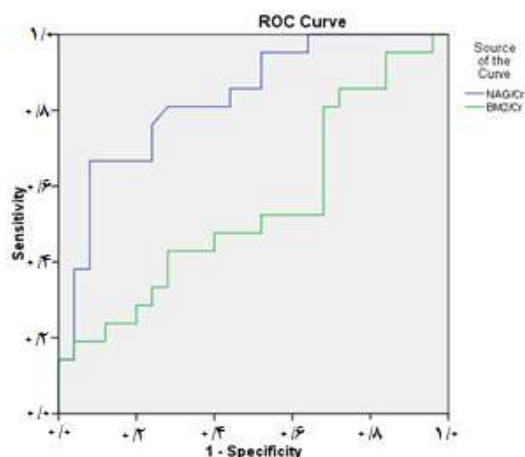
آزمون One-way ANOVA نشان داد که میانگین نسبت NAG به Cr در ۴ گروه یکسان نبود. ضمن این‌که، آزمون تعقیبی LSD (Post hoc Fisher's least significant difference) بیانگر آن بود که، میانگین نسبت NAG به Cr در گروه گلوپرولی ( $95/2 \pm 343/1$ ) به طور معنی‌داری بیشتر از بقیه‌ی گروه‌ها بود ( $P < 0/01$ ) و دو گروه ارولوژیک ( $18/9 \pm 44/8$ ) و توبولی ( $26/0 \pm 45/7$ ) با هم اختلاف معنی‌دار نداشتند ( $P = 0/99$ )؛ البته، میانگین نسبت NAG به Cr در این دو گروه، بیشتر از گروه شاهد ( $2/2 \pm 8/6$ ) بود ( $P = 0/03$ ).

رادیولوژی) به اثبات رسیده بود، انجام شد.

۲۰ نفر در گروه بیماری‌های گلوپرولی شامل Focal segmental glomerulonephritis (FSGS)، Minimal change disease، Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)، ۲۱ نفر در گروه بیماری‌های ارولوژیک شامل عفونت مکرر ادراری، سنگ ادراری و Uretropelvic junction obstruction (UPJO)، ۱۴ نفر در گروه بیماری‌های توبولی شامل Cystinosis و Hypercalciuria و ۲۵ کودک سالم نیز در گروه شاهد قرار داشتند. سپس بیماران توسط پزشک معالج به آزمایشگاه معرفی و یک نمونه‌ی ادرار تصادفی از آن‌ها گرفته شد و میزان کراتینین (Cr)،  $\beta 2M$  و NAG مورد سنجش قرار گرفت. Cr و NAG به روش کالری‌متری و  $\beta 2M$  به روش نفلومتری اندازه گرفته شد.

با توجه به این که در این مطالعه، نمونه‌ی تصادفی ادراری مورد ارزیابی قرار گرفت از نسبت‌های NAG و  $\beta 2M$  به Cr استفاده شد؛ چرا که، اندازه‌گیری  $\beta 2M$  و NAG بدون در نظر گرفتن Cr زمانی ارزشمند خواهد بود که نمونه‌ی ادراری، ادرار ۲۴ ساعته‌ی بیمار باشد.

جهت آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۰ (version 10, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. مقایسه‌ی میانگین نسبت‌ها بین چهار گروه با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و بررسی ارزش تشخیصی نسبت‌ها در گروه‌های مختلف، با منحنی ROC (Receiver operating characteristic) انجام شد.



شکل ۱. منحنی (Receiver operating characteristic)

ROC جهت بررسی ارزش تشخیصی نسبت NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) به Cr (کراتینین)، نسبت  $\beta 2$ M ( $\beta 2$ -microglobulin) به Cr در تمایز مبتلایان به بیماری‌های ارولوژیک با گروه شاهد

در نگاهی به شکل ۲، با توجه به این که ACU برای نسبت NAG به Cr برابر ۰/۹۳۶ و برای نسبت  $\beta 2$ M به Cr برابر ۰/۷۶۲ بوده است، نتیجه می‌گیریم که در بیماری‌های گلوبروولی، ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr بهتر از نسبت  $\beta 2$ M به Cr می‌باشد. نقطه‌ی برش برای نسبت NAG به Cr در بیماری‌های گلوبروولی، ۱۵ به ۹۵ به دست آمد که بر این اساس، حساسیت (Sensitivity) ۸۹/۵ درصدی و اختصاصیت (Specificity) ۷۲ درصدی دارد (شکل ۲). یعنی اگر در فردی، نسبت NAG به Cr بیشتر از ۱۵ به ۹۵ باشد و وی را بیمار قلمداد کنیم، ۸۹/۵ درصد بیماران را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم؛ همچنین، اگر در فردی نسبت NAG به Cr کمتر از ۱۵ به ۹۵ باشد و وی را سالم قلمداد کنیم، ۷۲ درصد افراد سالم را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم.

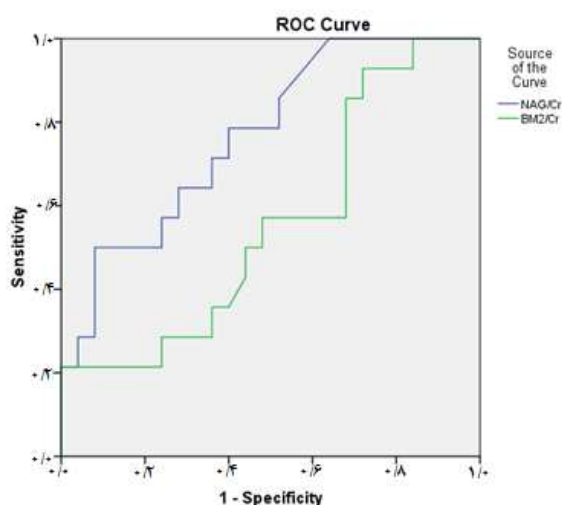
برای نسبت  $\beta 2$ M به Cr نیز در بیماری‌های

آزمون One-way ANOVA نشان داد که میانگین نسبت  $\beta 2$ M به Cr در ۴ گروه یکسان نبود ( $P = ۰/۰۲$ )؛ آزمون تعقیبی LSD نیز حاکی از آن بود که، میانگین نسبت  $\beta 2$ M به Cr در گروه گلوبروولی بقیه‌ی گروه‌ها بود ( $P = ۰/۰۲$ ) و میانگین نسبت  $\beta 2$ M به Cr در ۲ گروه توبولی ( $۰/۰۲۷ \pm ۰/۰۰۲۰$ ) و ارولوژیک ( $۰/۰۲۶۶ \pm ۰/۰۱۸۰$ ) تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۹۸$ )؛ البته، میانگین نسبت  $\beta 2$ M به Cr در این دو گروه، بیشتر از گروه شاهد ( $۰/۰۰۱۷ \pm ۰/۰۰۰۵$ ) بود ( $P = ۰/۰۴$ ).

نگاهی به شکل ۱ نشان می‌دهد که با توجه به این که سطح زیر منحنی ROC (Area under curve) یا AUC برای نسبت NAG به Cr برابر ۰/۸۳۳ و برای نسبت  $\beta 2$ M به Cr برابر ۰/۵۴۷ بوده است، در بیماری‌های ارولوژیک، ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr بهتر از نسبت  $\beta 2$ M به Cr می‌باشد. همچنین، با توجه به این که AUC برای نسبت  $\beta 2$ M به Cr کمتر از ۰/۷ است، این متغیر نمی‌تواند ارزش تشخیصی داشته باشد.

نقطه‌ی برش برای نسبت NAG به Cr ۱ به ۱۰ به دست آمد که بر این اساس، حساسیت (Sensitivity) ۸۱ درصدی و اختصاصیت (Specificity) ۷۲ درصدی دارد (شکل ۱). به این معنی که در گروه بیماری‌های ارولوژیک، اگر در فردی نسبت NAG به Cr بیشتر از ۱ به ۱۰ باشد و وی را بیمار قلمداد کنیم، ۸۱ درصد بیماران را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم؛ همچنین، اگر در فردی نسبت NAG به Cr کمتر از ۱ به ۱۰ باشد و وی را سالم قلمداد کنیم، ۷۲ درصد افراد سالم را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم.

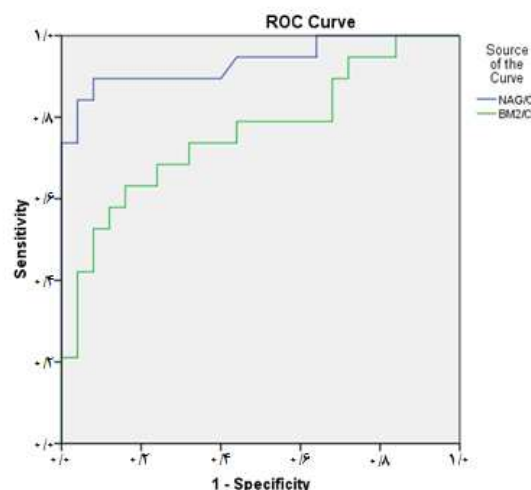
Cr می‌باشد؛ همچنین، با توجه به این که سطح زیر منحنی برای نسبت  $\beta 2M$  به Cr کمتر از  $0/7$  به دست آمد، این متغیر نمی‌تواند ارزش تشخیصی داشته باشد. نقطه‌ی برش در بیماری‌های توبولی، برای نسبت NAG به Cr  $2$  به  $6$  به دست آمد که بر این اساس، حساسیت (Sensitivity)  $78/6$  درصدی و اختصاصیت (Specificity)  $60$  درصدی دارد (شکل ۳). یعنی اگر در فردی نسبت NAG به Cr بیشتر از  $2$  به  $6$  باشد و وی را بیمار قلمداد کنیم،  $78/6$  درصد از بیماران را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم؛ همچنین، اگر در فردی نسبت NAG به Cr کمتر از  $2$  به  $6$  باشد و وی را سالم قلمداد کنیم،  $60$  درصد افراد سالم را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم.



شکل ۳. منحنی (Receiver operating characteristic)

جهت بررسی ارزش تشخیصی نسبت NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) به Cr (کراتینین)، نسبت  $\beta 2M$  ( $\beta 2$ -microglobulin) به Cr در تمایز مبتلایان به بیماری‌های توبولی با گروه شاهد

گلوبولینی، نقطه‌ی برش برابر  $0/0013$  به دست آمد که بر این اساس، حساسیت (Sensitivity)  $73/7$  درصدی و اختصاصیت (Specificity)  $68$  درصدی دارد (شکل ۲). یعنی اگر در فردی نسبت  $\beta 2M$  به Cr بیشتر از  $0/0013$  باشد و وی را بیمار قلمداد کنیم،  $73/7$  درصد بیماران را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم؛ همچنین، اگر در فردی نسبت  $\beta 2M$  به Cr کمتر از  $0/0013$  باشد و وی را سالم قلمداد کنیم،  $68$  درصد افراد سالم را به طور صحیح تشخیص می‌دهیم.



شکل ۲. منحنی (Receiver operating characteristic) جهت بررسی ارزش تشخیصی نسبت NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) به Cr (کراتینین)، نسبت  $\beta 2M$  ( $\beta 2$ -microglobulin) به Cr در تمایز مبتلایان به بیماری‌های گلوبولینی با گروه شاهد

با در نظر گرفتن شکل ۳، با توجه به این که سطح زیر منحنی برای نسبت NAG به Cr برابر  $0/769$  و برای نسبت  $\beta 2M$  به Cr برابر  $0/556$  بوده است، نتیجه می‌گیریم که در بیماری‌های توبولی، ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr بهتر از نسبت  $\beta 2M$  به

### بحث

در این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای نتایج نسبت NAG

حساسیت  $78/6$  و اختصاصیت  $60$  درصدی داشت. در نتیجه، در هر یک از گروه‌های مورد بررسی، نسبت NAG به Cr نشانگری حساس‌تر و اختصاصی‌تر از نسبت  $\beta 2M$  به Cr بود؛ تنها در گروه بیماری‌های گلومرولی، نسبت  $\beta 2M$  به Cr ارزش تشخیصی داشت که آن هم، از ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr کمتر بود.

محکم و همکاران در بررسی بر روی  $72$  کودک  $4$  تا  $82$  ماهه‌ی مبتلا به پیلونفریت، دریافتند که سطح ادراری NAG در این کودکان افزایش یافته است (۲۳).

در پژوهش Skalova و همکاران بر روی  $22$  کودک  $2$  تا  $3$  ساله‌ی مبتلا به Vesicouretral reflux نیز نسبت NAG به Cr، یک نشانگر بسیار مفید برای تشخیص آسیب توبولی بود (۲۴).

Sundaram و همکاران نیز با مطالعه بر روی  $116$  بیمار مبتلا به Sick cell anemia به این نتیجه رسیدند که، رابطه‌ی قوی بین میزان NAG ادرار و آلبومینوری در این بیماران وجود دارد (۲۵).

در بررسی Lim و Hong بر روی  $52$  کودک با بیماری مزمن کلیوی در زمینه‌ی بیماری‌های مختلف، یک همبستگی بسیار قوی بین Cr سرم و NAG ادرار و همچنین، بین GFR (Glomerular filtration rate) و NAG ادرار وجود داشت (۲۶).

Shokeir و Taha  $30$  کودک مبتلا به Uretropelvic junction narrowing بررسی و نتیجه‌گیری کردند که NAG یک بیونشانگر غیرتهاجمی برای پی‌گیری طولانی مدت این بیماران است (۲۷). این نتایج در مطالعات دیگری نیز تأیید شده است (۲۸-۲۹).

و  $\beta 2M$  به Cr در بیماری‌های مختلف کلیوی در اطفال، مد نظر بود. سن و جنس به عنوان متغیرهای زمینه‌ای در نظر گرفته شد. میانگین سن کودکان و نیز توزیع فراوانی جنسیت بین چهار گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار نداشت؛ بنابراین، می‌توان به این نتیجه رسید که اثر مخدوش‌کننده‌ی این عوامل بر نشانگرهای مورد مطالعه، حذف گردید.

هر یک از دو نشانگر نسبت NAG به Cr و نسبت  $\beta 2M$  به Cr در گروه گلومرولی سطح بالاتری از دو گروه ارولوژیک و توبولی قرار داشت؛ این معنی که، بیماری‌های گلومرولی با افزایش بالاتری در سطح این نشانگرها نسبت به سایر موارد همراه است. با توجه به این که، میانگین هر یک از این دو نشانگر، در گروه بیماری‌های ارولوژیک و توبولی اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت، می‌توان به این نتیجه رسید، که این دو گروه بیماری با افزایش به نسبت یکسانی در این نشانگرها همراهند.

طبق نتایج به دست آمده از منحنی ROC جهت مقایسه‌ی ارزش تشخیصی نسبت‌های NAG و  $\beta 2M$  به Cr در تمایز مبتلایان به هر یک از سه گروه بیماری با گروه شاهد، در گروه ارولوژیک ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr بیشتر از  $\beta 2M$  به Cr بود و حساسیت  $81$  و اختصاصیت  $72$  درصدی داشت.

در گروه گلومرولی نیز ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr بیشتر از  $\beta 2M$  به Cr بود و حساسیت  $89/5$  و اختصاصیت  $92$  درصدی داشت. این در حالی است که برای نسبت  $\beta 2M$  به Cr، حساسیت  $73/7$  و اختصاصیت  $68$  درصدی به دست آمد.

در گروه بیماری‌های توبولی نیز ارزش تشخیصی نسبت NAG به Cr بیشتر از  $\beta 2M$  به Cr بود و

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری این دانشگاه، سپاسگذارند.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب طرح پژوهشی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

### References

1. Assadi F. The epidemic of pediatric chronic kidney disease: the danger of skepticism. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 61-4.
2. Gheissari A, Hemmatzadeh S, Merrikhi A, Fadaei Tehrani S, Madihi Y. Chronic kidney disease in children: A report from a tertiary care center over 11 years. *J Nephropathology* 2012; 1(3): 177-82.
3. Nasri H. Acute kidney injury and beyond. *J Ren Inj Prev* 2012; 1(1): 1-2.
4. Kari J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *J Nephropathology* 2012; 1(3): 162-3.
5. Solati M, Mahboobi HR. Paraoxonase enzyme activity and dyslipidemia in chronic renal failure patients. *J Nephropathology* 2012; 1(3): 123-5.
6. Kam-Tao Li P, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: Global health alert. *J Nephropathology* 2013; 2(2): 90-7.
7. Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Ren Inj Prev* 2013; 2(2): 61-5.
8. Gheissari A, Mehrasa P, Merrikhi A, Madihi Y. Acute kidney injury: A pediatric experience over 10 years at a tertiary care center. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 101-8.
9. Gheissari A. Acute kidney injury and renal angina. *J Ren Inj Prev* 2013; 2(2): 33-4.
10. Alhamad T, Blandon J, Meza AT, Bilbao JE, Hernandez GT. Acute kidney injury with oxalate deposition in a patient with a high anion gap metabolic acidosis and a normal osmolal gap. *J Nephropathology* 2013; 2(2): 139-43.
11. Trof RJ, Di MF, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26(3): 245-53.
12. Yoon SJ, Shin JI, Lee JS, Kim HS. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta 2-microglobulin in children with various renal diseases. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008; 12(2): 143-9.
13. Skalova S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2005; 48(2): 75-80.
14. Sanchez-Nino MD, Ortiz A. Is it or is it not a pathogenic mutation? Is it or is it not the podocyte? *J Nephropathology* 2012; 1(3): 152-4.
15. Spasovski D, Latifi A, Marina N, Calovski J, Kafedziska I, Bozinovski G, et al. Symmetric dimethyl arginine and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase lysosymyria of proximal renal tubules as a target for nephrotoxicity in patients with rheumatoid arthritis treated with disease modifying antirheumatic drugs. *J Nephropathology* 2013; 2(1): 36-52.
16. Drueke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin. *Semin Dial* 2009; 22(4): 378-80.
17. IKWAN Co. LTD. Nephelometry instruments and reagents [Online] 2013. Available from: URL: <http://www.ikwan.co.th/nephelometry.html>.
18. Nasri H. On the occasion of the world diabetes day2013; diabetes education and prevention; a nephrology point of view. *J Ren Inj Prev* 2013; 2(2): 31-2.
19. Behradmanesh S, Derees F, Rafieian-kopaei M. Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients. *J. Ren Inj Prev* 2013; 2(2): 51-5.
20. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy--a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc* 2004; 96(11): 1445-54.
21. Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79(9): 3024-7.
22. Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Ginger and diabetic nephropathy. *J Ren Inj Prev* 2012; 2(1): 9-10.
23. Mohkam M, Karimi A, Habibian S, Sharifian M. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a diagnostic marker of acute pyelonephritis in children. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2(1): 24-8.
24. Skalova S, Rejtar P, Kutilek S. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (U-NAG) activity in children with vesicoureteral reflux. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(2): 69-72.
25. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, Kim MO, Atweh G, Devarajan P, et al. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. *Am J Hematol* 2011; 86(7): 559-66.
26. Hong JD, Lim IS. Correlation between glomerular filtration rate and urinary N acetyl-beta-D glucosaminidase in children with persistent proteinuria in chronic glomerular

- disease. Korean J Pediatr 2012; 55(4): 136-42.
27. 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.
28. Gobe GC, Morais C, Vesey DA, ohnson DW. Use of high-dose erythropoietin for repair after injury: A comparison of outcomes in heart and kidney. J Nephropathology 2013; 2(3): 154-65.
29. Tavafi M. Inhibition of gentamicin-induced renal tubular cell necrosis. J Nephropathology 2012; 1(2): 83-5.



## Comparing the Urinary Value of N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) and $\beta$ 2-Microglobulinuria ( $\beta$ 2M) in Acute Kidney Damage in Children

Alireza Merrikhi MD<sup>1</sup>, Reihane Moradi<sup>2</sup>, Diana Taheri MD<sup>3</sup>, Azar Baradaran MD<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** At this study, we aimed to compare the urinary value of N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) with  $\beta$ 2-microglobulinuria ( $\beta$ 2M) to find the best marker for early diagnosis of acute kidney damage in children. These markers were used instead of routine evaluations of renal function tests such as creatinine (Cr).

**Methods:** This study was conducted on 80 pediatric patients with the age range of 3 to 16 years old. They were categorized into patients with glomerular disease, tubular disease, and finally patients who had urological problems. Urinary NAG,  $\beta$ 2M and Cr were measured. The ratio of NAG/Cr and  $\beta$ 2M/Cr was compared between the groups. For analysis, one way ANOVA, chi-square, post-hoc least significant difference (LSD) and receiver operating characteristic (ROC) curve were used.

**Findings:** The mean of NAG/Cr in glomerular disease group was significantly more than the other groups ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference of NAG/Cr between two groups of tubular disease and urological disease patients' group ( $P > 0.05$ ). The mean of NAG/Cr in two groups of patients with tubular and urological disease was more than control group ( $P > 0.05$ ). In patients with glomerular disease group, the mean of  $\beta$ 2M/Cr ration was more than other groups. Besides, the mean of  $\beta$ 2M/Cr in two groups of patients with tubular and urological disease was more than control group ( $P > 0.05$ ). In all groups, the diagnostic value of NAG/Cr was more than  $\beta$ 2M/Cr.

**Conclusion:** Urinary measurement of NAG/Cr is a simple, cost benefit and non-invasive method which can be used to detect early stages of renal injury such as glomerular, tubular or urological problems.

**Keywords:** N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG),  $\beta$ 2-microglobulinuria, Acute kidney injury, Glomerular disease

**Citation:** Merrikhi A, Moradi R, Taheri D, Baradaran A. **Comparing the Urinary Value of N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) and  $\beta$ 2-Microglobulinuria ( $\beta$ 2M) in Acute Kidney Damage in Children.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(229): 314-22

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 290220 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Assistant Professor, Department of Pediatric Nephrology, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Azar Baradaran MD, Email: azarbaradaran@yahoo.com