

SPESİFİK PROTEİNÜRİLERİN ÖNEMİ
(N- ASETİL-BETA-D-GLUKOZAMİNİDAZ, BETA-2 MİKROGLOBULİN,
MİKROALBUMİN)

THE IMPORTANCE OF SPECIFIC PROTEINURIA
(N-ACETYL-BETA-D-GLUCOSAMINIDASE, BETA-2
MICROGLOBULIN, MICROALBUMINE)

Banu AYÇA* - Fikret Vehbi İZZETTİN*

SUMMARY

In this review the sources, structures and functions of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, beta- 2 microglobulin and microalbumin were explained. The importance of these spesific proteinuria in early diagnosis and prognosis of different kidney diseases were discussed also. The high stability and absence of diurnal varition of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase indicates that this enzyme can be used as a good and sensitive indicators for kidney diseases.

ÖZET

Bu derlemede N-asetil-β-D-glukozaminidaz, β₂-mikroglobulin ve mikroalbuminin kökeni, yapısı ve fonksiyonları açıklanmıştır. Aynı zamanda bu spesifik proteinürilerin çeşitli böbrek hastalıklarının erken tanı ve seyrindeki önemi de tartışılmıştır. N-asetil-β-D-glukozaminidaz yüksek stabilitesi ve gece - gündüz atılım farklarının olmaması bakımından böbrek hastalıklarının tanı ve seyrinde iyi bir gösterge olarak kullanılabilir.

GİRİŞ

Böbrek fonksiyon bozukluklarında tesbit edilecek laboratuar bulguları idrar bulguları, kan bulguları ve böbrek fonksiyon testleri olmak üzere üç grupta toplanabilir (1,2). Böbrek fonksiyonunu ölçmek için kullanılan yaygın yöntemler serumda kreatinin ve üre düzeyleri, kreatinin klirensi ve üre klirensi'dir. Böbrek hasarının önemli göstergelerinden olan proteinüride genel olarak idrara çıkan proteinler beta-2-mikroglobulin, albumin ve mikroalbumin'dir. Ayrıca tubuler marker proteinleri olarak isimlendirilen protein yapısında birçok madde idrara çıkmakta ve bundan böbrek hastalıklarının tanısında yararlanılmaktadır. Bunlardan bazıları: Proksimal tübülüs brush-border (fırçamsı kenar)

*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, 81010 Haydarpaşa
- İSTANBUL

enzimlerinden beta-2-mikroglobulin, gamma-glutamil transpeptidaz, alkalen fosfataz, alanin aminopeptidaz, lizozomal enzimlerden N-asetil- β -D-glukozaminidaz, beta-glukuronidaz ve glukuronidaz enzimleridir. (3)

Protein yapısında ve çoğunluğu enzim olan bu maddelerin tayini yapılırken tanı açısından değer taşımaları bakımından bazı özellikleri olması istenir. Bu özellikler şunlardır:

- Parenkim hücrelerinde yüksek seviyede bulunmalı ancak aşağı idrar yollarında hiç bulunmamalı,
- Glomerüllerden süzülmemeli (molekül ağırlığı yüksek olmalı)
- Bakteri ve idrara geçen şekilli elemanlar aktivitesini etkilememeli
- İdrarda enzimatik aktivitesi stabil olmalı
- Enzim, idrardaki metabolitler tarafından aktive veya inhibe edilmemeli
- Tayin metodu kolay ve güvenilir olmalıdır.

Bu özelliklerin bir çoğunu taşıması dolayısıyla N-asetil- β -D-glukozaminidaz böbrek hastalıklarının erken tanısında iyi bir göstergedir (20). Bu derlemede N-asetil- β -D-glukozaminidaz, beta-2-mikroglobulin ve mikroalbuminin önemini açıklayacağız.

N-ASETİL- β -D-GLUKOZAMİNİDAZ

N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG; 3.2.1.30) molekül ağırlığı 130.000 - 140.000 arasında olan lizozomal bir enzimdir (4,5). Hemen hemen bütün memeli hücrelerinin lizozomlarında bulunur. Böbreklerde proksimal tübülüs hücrelerinin lizozomlarında bulunur ve böbrek hasarında idrara geçer. Molekül ağırlığının yüksekliğinden dolayı glomerüllerden geçemez ve idrarda görülen NAG böbrek tübülüs hücrelerinin hasarından ortaya çıkar. Glikoprotein, glikozaminoglikan ve glikolipid reaksiyonlarını katabolize ettiği bildirilmiştir.

Enzim alfa ve beta isimli iki değişik polipeptid zincirinin çeşitli kombinasyonları ile meydana gelir. 2 alfa ve 2 beta zincirinden A formu, 4 beta zincirinden ise B formu oluşur (6). N-asetil- β -D-glukozaminidaz'ın asidik (NAG-A) ve bazik (NAG-B) olmak üzere 2 majör formu, ayrıca 2 ara formun karışımından oluşan NAG - I ($I_1 + I_2$) ve hamilelikte serumda

görülen NAG-P olmak üzere 2 minör formu, toplam 4 tane izoenzimi vardır (7,8,11). Bu izoenzimler iyon değiştirici kromatografi, elektroforez ve ısıya dayanıklılıklarına göre tayin edilmektedirler (11). Sağlıklı kişilerin idrarında NAG-A'nın NAG-B'den daha fazla olduğu (10,12) ve dolayısıyla NAG-B'nin idrarda artmasının böbrek hasarına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (12). NAG-B formunun lizo - membranda, A formunun ise lizozomda bulunduğu NAG-I formunun ise plazmadan meydana geldiği gösterilmiştir. Tüm tübüler hücrelerden salgılanan NAG izoenzimleri değişik görüşlere yol açmıştır : NAG-B'nin sekresyonunun, zar sınırlaması olması ve nefrotoksisitenin bir göstergesi olmasından dolayı ılımlı hücre nekrozuna bağlı olabileceği, NAG-I ise glomerül ve tübülüslerde transplant reddinin neden olduğu hasara bağlı olarak plazmadan bir sızıntıyı gösterebileceğine dikkat çekilmiştir (8).

N-asetil- β -D-glukozaminidaz'ın genetik olarak eksikliğinde karşımıza 2 hastalık tablosu çıkmaktadır : Tay - Sachs hastalığı ve Sandhoff hastalığı. Otozomal ressesif bir hastalık olan Tay - Sachs (Sfingolipidoz) hastalığında NAG - A izoenzimin eksik olduğu (13,14), Sandhoff hastalığında ise NAG - A ve B izoenzimlerinin eksik olduğu bildirilmiştir (8).

Karaciğer hastalıkları (hepatosellüler nekroz ve sirozla birlikte olan), diabetes mellitus'da (15,18), hamilelikte, neoplazi ve myelomlarda, lizozomal depolama hastalıklarında, serumda NAG seviyesinin arttığı gösterilmiştir (15). Diabetes mellituslu olguların serumunda kontrol grubuna göre NAG seviyesi yüksek bulunmuştur (17,18). Pitkanen ve ark. (17), retinopati diabetli olguların serum NAG seviyesi ile kan glukoz seviyesi arasında (+) bir korelasyon görmüşlerdir.

N-asetil- β -D-glukozaminidaz'ın idrarda arttığı durumlar :

Böbrek hastalıklarında örneğin glomerülonefrit (4,19), nefrotik sendrom (4,10,20,21), interstisyel nefrit (3), idrar yolu enfeksiyonları ve tıkanıklıkları (4), akut böbrek yetmezliği (19), renal iskemi (4), mesane kanseri (4) böbrek transplant reddi (4,19,22), sistemik hastalıklarda örneğin diabetes mellitus (3,4, 23) esansiyel hipertansiyon (19,24), multipl myelom (3), hipertroidi (25), akromegali (26), enfeksiyon hastalıklarında örneğin sıtma ve AIDS (3), bazı drog ve kimyasal maddelerin alınmasında örneğin aminoglikozidler (7, 27, 31), X - ray radyoopak maddeler (3,32), bazı sitostatikler (3), analjezikler (3), lityum tuzları (3), diüretikler (3), kadmiyum nefrotoksisitesi (33) sonucu idrarda NAG seviyesi artar.

Yapılan bir çalışmada, çocuklarda aminoglikozid tedavisinde oluşabilecek nefrotoksisite riskini önceden haber vermek açısından, idrardaki NAG seviyesi bir gösterge olarak kabul edilmiş ve idrar NAG seviyesi tedavi sırasında başlangıç değerinden 1 kat daha fazla yükselmiş ise aminoglikozid kullanımında dikkatli olmak gerektiği bildirilmiştir (29) Gibey ve ark. (27), netilmisin ve dibekasin uygulanan hastaların idrarında NAG-A ve NAG-I enzim seviyesinin yüksek, gentamisin uygulananlarda ise NAG-B seviyesinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Gibey ve ark. (34), aminoglikozid grubu antibiyotiklerin alımı sonucu idrarda görülen NAG-B ve NAG-I izoenzim profillerinin, sefalosporinlerle kombinasyon halinde bu izoenzim profillerinin daha zayıf olduğunu gördüler ve bunun nedenini farklı gruplardan olan bu antibiyotiklerin toksisite mekanizmalarının farklı olması ile açıklamışlardır. Hipertiroidili hastalarda idrar NAG seviyesi kontrol grubundan ve diabetik nefropatisi olmayan diabetiklerden daha yüksek bulunmuştur (25).

Akromegalik olgularda serum ve idrarda NAG ve albuminüri seviyeleri sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (26). NAG'ın klinikte özellikle böbrek tübülüs hastalıklarının erken tanısında idrarda Tay-Sachs ve Sandhoff hastalığında antenatal tanı amacıyla amniyotik sıvı ve fetal kanda tayin edilmek suretiyle tanıya yardımcı olmaktadır.

BETA-2 MİKROGLOBULİN

Beta-2 mikroglobulin (β -2M), normal serum ve diğer biyolojik sıvılarda düşük konsantrasyonlarda bulunan, beta-kırmalı tabaka yapısına sahip, küçük bir proteindir. Molekül ağırlığı 11.800 daltondur ve 100 aminoasidin tek bir polipeptid zinciri ile birleşmesi ile oluşan karbonhidrat içermeyen ve negatif yük taşıyan bir proteindir. (35,36).

1968 yılında Berggard ve Bearn hepatolitiküler dejenerasyonlu hastaların idrarından daha önce bilinmeyen bu proteini izole etmişler ve pH = 6.8'de yapılan elektroforezde beta-2-bölgesine göçtüğü için beta-2 mikroglobulin adını vermişlerdir (35, 37, 38).

Beta-2 mikroglobulin'in elde edildiği idrarlar glomerüler permeabilitenin artması nedeniyle görülen proteinüriden farklı bir proteinüri olan tübüler proteinürili hastalardan alınan idrarlardır. Bu proteinürinin ayırıcı özelliği; glomerüler membrandan normal olarak kolaylıkla primer filtrata geçen 40.000 daltonun altında molekül ağırlığına sahip ve plazmada az miktarda bulunan küçük molekül ağırlıklı proteinlerin tübüler

hasar sonucu, proksimal tubuluslar tarafından reabsorbe edilemeyip, yüksek oranda idrarla atılmalarıdır (39,40).

Beta-2 mikroglobulin'in normal kişilerin serum ve idrarında da az miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir (39). Çekirdekli birçok hücre tarafından yapılır ve bu hücrelerin yüzeyinde bulunur. İmmunglobulinler ve hücre yüzeyi histokompatibilite antijenleri ile sıkı ilişkisi vardır (HLA-A,-B,-C) (41-43). Serumda ve diğer vücut sıvılarına salgılanır, ortalama serum konsantrasyonu 1.8 mg/L'dir (44,45). Beta-2 mikroglobulin, fonksiyonu kesin olarak bilinmeyen bir protein olup, normal serum, idrar, tükürük, serebrospinal, sinovyal, plevral ve amniyotik sıvılarda düşük miktarlarda bulunur.

Serum'daki β -2M, molekülün küçük olması nedeniyle, glomerul membranından hiçbir engel ile karşılaşmadan, primer filtrata geçer (46).

Diürenal değişiklikler ve cinsler arasında farklılık göstermez (47). Yetişkinde; normal şartlarda glomerüllerden filtre olan β -2M'in %0,1'i idrarla atılır (37,40,48). Sağlıklı kişilerde, idrarla atılan β -2M miktarının oldukça sabit olduğu ve primer glomerüler filtratta bulunan β -2M'in 1/3000'i kadar olduğu tespit edilmiştir (49).

Bütün küçük molekül ağırlıklı proteinlerde olduğu gibi, β -2M'in reabsorbsiyonu için de bir böbrek eşiği vardır ve bu değer 4.5 mg/L kabul edilmektedir (36,48). Beta-2 mikroglobulin'in sentezinin artması, serum β -2M konsantrasyonunu eşik değerinin üzerine çıkaracağından idrarla β -2M itrahi artar (36).

Proksimal tübülüs fonksiyon bozukluğunda, glomeruler filtrattaki β -2M reabsorbe edilemediği için tubuluslardaki bozuklukla orantılı olarak idrar β -2M konsantrasyonu artar (37). Tübüler bozuklukların sözkonusu olduğu durumlarda örneğin Balkan nefropatisi (50,51), kronik kadmiyum zehirlenmesi (33,52), antikanser ilaçlar (53), aminoglikozidler ve antiinflamatuvar ilaçlarla tedaviden sonra (54,55) günlük β -2M atılımı artar. Beta-2 mikroglobulin aynı zamanda üst üriner sistem enfeksiyonunda tübüler hasar olduğundan idrarda artar (57). Glomerüler hasara sahip hastalarda ise idrar β -2M düzeyi normal veya hafifçe yükselmiştir (40). İdrarda β -2M tayini, renal tubuler disfonksiyonlarda büyük öneme sahiptir (48).

Fizyolojik olarak, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde idrar β -2M konsantrasyonu yüksek olup, 3 ay civarında normal düzeye iner. Bunun nedeni, doğumda glomerüler fonksiyona oranla daha az gelişmiş

durumda olan tübüler fonksiyonun postnatal süreyle gelişmesi olabilir (37).

Ayrıca cerrahi müdahalelerden sonra, geniş yanıklarda, pankreatisin akut fazlarında, büyük doku harabiyetleri sonucu serbestleşen düşük molekül ağırlıklı maddelerin böbreklerin yükünü arttırmaları sonucu, tubuler fonksiyonun bozulmasına bağlı olarak, geçici ve önemli ölçülerde beta - 2 mikroglobulinüri görülür (37).

Kan dolaşımının bozulması da tubuler iskemiye neden olarak β -2 M'nin tubuler reabsorbsiyonunu azaltır (37).

β -2M normal idrarda pH: 5.5. civarında nisbeten stabil olduğu halde, daha düşük pH'larda dayanıksızdır. 24 saatlik süre içinde, idrar pH'sı önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (58). Bu nedenle düşük pH'lı idrarların mesane birikimi sırasında içerdikleri β -2M'in bir kısmı yıkılır (48).

Serum β -2 mikroglobulin düzeyinin arttığı hastalıklar renal ve ekstrarenal hastalıklar olarak 2 gruba ayrılabilir (37,38).

Özellikle, glomerül filtrasyon hızının (GFH) azalmasına neden olan kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklar serum β -2M düzeylerini yükseltir (59 - 61). Nefrotik sendrom ve diğer fonksiyon bozukluklarında ise idrar β -2M konsantrasyonu yüksek olmasına karşın, serum β -2M değerleri düşüktür (60).

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, ilk devrede yükselmiş olan serum β -2M seviyesinde görülecek düşüş iyiye gidişin göstergesidir (37). Ancak serumda veya serumla birlikte idrarda görülen artışlar akut reddin erken belirticisidir (46,62,63).

Böbrek dışı nedenli hastalıklarda normal olan GFH'ında görülebi-
lecek azalma serum β -2M konsantrasyonunun artmasına sebep olur (37).
Bu hastalıklar sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, viral hepa-
tit, multipl myelom ve malign lenfoma'dır (36, 37, 61, 64 - 72).

MİKROALBUMİNÜRİ

Proteinüri (albuminüri); fonksiyonel veya anatomik bir bozukluk sonucu ortaya çıkabilir. Normalde, rutin metodla idrarda protein bulunmaz. Çok hassas metodlarla günde en çok 150 mg proteinin idrarda bulunduğu bildirilmektedir. Mekanizma tamamen aydınlatılmamış olmak-

la beraber, esas faktörün, bazal membrana ait olduğu düşünülmektedir. Normal idrarda ancak elektroforetik ve immunolojik olarak eser miktarda albumin, antitripsin, transferrin, glikoprotein, IgA ve G, seruloplazmin, haptoglobulin fragmanarı bulunduğu tespit edilmiştir. Lipoprotein, IgM, fibrinojen bulunmamıştır. Klinikte en pratik olarak Esbach metoduyla 24 saatlik idrar protein miktarı kantitatif olarak tayin edilebilmektedir.

Albuminüri diabetik nefropatinin karakteristik bulgularındandır. Fakat son zamanlarda özellikle nefropati komplikasyonunun erken tanısında mikroalbuminüri üzerinde durulmaktadır. Albumin aramaya yönelik, bilinen testlerle (sülfosalisilik asit, ısıtma, kağıt, şerit) mikroalbuminüri bulgusu belirlenmez (44).

Mikroalbuminüri miktarıyla ilerde nefropati oluşması olasılığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Viberti (73), mikroalbuminüri miktarı 30-40 µg/dak. olan diabetiklerde mikroalbuminüri miktarı 30 µg/dak. veya daha az olan diabetiklerden 24 defa daha fazla nefropati geliştiğini belirtmiştir. Howey ve ark. (74), 20 mg/L düzeyindeki mikroalbuminürinin albumin atılım hızının bozukluğunu çok iyi yansıttığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, böbrek hasarlarının önemli göstergesi olan spesifik proteinüriler (N-Asetil-β-D-glukozaminidaz, β-2-mikroglobulin ve mikroalbumin), böbrek hastalıklarında, serumda kreatin yükselmeden önce idrara çıkarlar. Bu nedenle böbrek hastalıklarının erken tanı ve seyrinde bu spesifik proteinürilerin izlenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Erek, E. : *Nefroloji*. 3.baskı. Emek Matbaası, İstanbul, 1988 s. 1-393.
2. Yenson, M. : *Klinik Biyokimya Laboratuvar Çalışmaları*, 6. baskı, Sermet Matbaası, İstanbul, 1986 s. 126-248.
3. Scherberich, J.E. : *Am. J. Nephrol.*, 10 (Supp 1), 43-51, 1990.
4. Kunin, C. M., Chesney, R.W., Craig, W.A., England, A.C., De Angelis, C. : *Pediatrics*, 62 (5), 751 - 760 (1978).
5. Sherman, R.L., Drayer, D.E., Leyland-Jones, B.R., Reindenberg.: *Arch. Intern. Med.*, 143, 1183-1185, 1983.
6. Moss, D.W., Henderson, A.R. Kachmar, J.F. : "Enzymes," *Textbook of Clinical Chemistry*, Tiets. N. W., (ed), W.B., Saunders Company, Philadelpiha, 1985, s. 763-771.
7. Langhendries, J.P., Battisti, O., Bertrnad, J.M. : *Biol. Neonate.*, 53, 253-259 (1988).

8. Orlacchio, A., Emiliani, C., Di Renzo, G.C., Cosmi, E.V. : *Clin. Chim. Acta*, **159**, 279-289, (1986).
9. Ellis, B.G., Tucker, S.M., Thompson, A. E., Price, R.G. : *Clin. Chim. Acta*, **64**, 195-202 (1975).
10. Dance, N., Price, G., Robinson, D., Stirling, J.L. : *Clin. Chim. Acta*, **24**, 189-197 (1969).
11. Marchewka, Z., Kuzniar, J., Jacyszyn, K. : *Int. Urol. Neph.*, **21** (6), 649-657 (1989).
12. Paraire, M., Bourbouze, R., Baunman, F.C., Percheron, F. : *Clin. Chim. Acta*, **129**, 233-238 (1983).
13. İkonne, J.U., Ellis, R.B. : *Biochem. J.*, **135**, 457-462 (1973).
14. O'kada, S., O'Brien, J.B.S. : *Science*, **165**, 698-700 (1969).
15. Severini, G., Aliberti, L.M., Koch, M., Capurso, L., Tarquini, M. : *Biochem. Med. Metab. Biol.*, **44**, 247-251 (1990).
16. Belfiore, F., Vecchio, L.L., Napoli, E. : *Clin. Chem.*, **19** (5), 447-452 (1973).
17. Pitkanen, E., Kyllastinen, M., Koivula, T., Hormila, P. : *Diabetologica*, **18**, 275-278 (1980).
18. Belfiore, F., Napoli, E., Vecchio, L. L. : *Diabetes*, **21** (2), 1168-1172 (1972).
19. Mansell, M. A., Jones, N. F., Ziroyannis, P. N., Tucker, S. M. : *Br. Med. J.*, 18 Feb, 414-415 (1978).
20. Shibasaki, T., Gomi, H., İshimoto, F., Miyahara, T. : *Clin. Chem.*, **36** (1), 102-103, (1990).
21. Tsau, Y.K., Chen, C.H., Yang, L.F., Sheu, J.N. : *Acta Paediatr. Sin.*, **32** (5), 286-290, (1991).
22. Wejwood, J.M., Ellis, B.G., Hall, J.H., Robinson, D. R., Thamson, A.E. : *Br. Med.J.*, **2**, 261-265 (1973).
23. Morita, E., Kaizu, K., Uru, K., Hashimoto, O., Komine, N., Eto, S. : *J. Diabetic Compl.*, **5** (2-3), 158-159 (1991).
24. Maruhn, D., Paar, D., Bock, K. D. : *Clin. Biochem.*, **12**, 228-230 (1979).
25. Tominaga, M., Fujiyama, K., Hoshino, T., Yanaka, Y., Takeuchi, T., Honda, M., Mokuda, O., Ikeda, T., Mashiba, H. : *Horm. Metabol. Res.*, **21**, 438-440 (1989).
26. Skrha, J., Marek, J., Srakova, J., Stolba, P. : *Horm. Metab. Res.*, **23** (6), 285-287 (1991).
27. Gibey, R., Dupond, J.L., Peltier, H., Iehl-Robbert, M., Henry, J.C. : *Path Biol.*, **34** (5), 342-345 (1986).
28. Flandrois, C., Flandrois, J.P., Coullioud, D., Marie : *Path. Biol.*, **37** (5), 657-663 (1989).
29. Assadamangkol, K., Tapaneya -Olarn, W., Chatasingh, S. : *J. Med. Assoc. Thai.*, **72** (Suppl 1), 42-46 (1989).
30. Langhendries, J.P., Mattot, M., François, A., Deprez, D., Battisti, O., Bertrand, J.M., Schoos, S. : *Biol. Neonate*, **56**, 76-82 (1989).
31. Wellwood, J. M., Lovell, D., Thompson, A.E., Tighe, J.R. : *J. Path.*, **118**, 171-182 (1976).

32. Hofmeister, R., Bhourgava, A.S. : *Toxicol. Lett.*, **50**, 9-15 (1990).
33. Bernard, A., Lauwerys, R. : *Br. J. İnd. Merd.*, **46**, 679-680 (1989).
34. Gibey, R., Dupont, J.L., Henry, J.C. : *Clin. Chim. Acta*, **137**, 1-11 (1984).
35. Berggard, B., Björck, R., Lögdberg C. and L. : *Scand. J. Clin. Lab. İvest.*, **40**, 13-25 (1980).
36. Gauthier - C., Nguyen - Simmonet, H., Vincent., Revillard, J.P., Pellet, M.V. : *Kidney Int.*, **26**, 170-175 (1984).
37. Karlsson, F.V., Wibell, L., Evrin, P.E. : *Scand. J. Clin. Lab. İvest.*, **40**, 27-37 (1980).
38. Bjerrum, O.W., Plesner, T. : *Scand. J. Haematol.*, **35**, 22-25, (1985).
39. Bernier, G.M., Cohen, R.J., Conrad, M.E. : *Nature*, **218**, 598-599 (1968).
40. Peterson, P.A., Evrin, P.E., Berggard, I. : *J. Clin. İvest.*, **48**, 1189-1197 (1969).
41. Grey, H.M., Kubo, R.T., Colon, S.M., Poulik, M.D., Cresswell, P., Springer, T., Turner, M., Strominger, J.L. : *J. Exp. Med.*, **138**, 1608-1612 (1973).
42. Peterson, P.A., Rask, L., Lindblom, J.B. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 35-39 (1974).
43. Becker, J.W., Recke, G.N. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 4225-4229 (1985).
44. Schardijn, G.H.C., Stadius, L.W., Swaak, A.J.G. : *The Lancet*, April 14, 805-807 (1979).
45. Sheldon, C.A., Gonzales, R. : *Med. Clin. North Am.*, **68**, 321-322 (1984).
46. König, P., Spielberger, M., Kathrein, H., Margreiter, R. : *Immunobiol.*, **173**, 56-62, (1986).
47. Wibell, L., Eurin, P.E., Berggard, I. : *Nephron*, **10**, 320-331 (1973).
48. Evrin, P.E., Wibell, L. : *Scand. J. Clin. -Lab. İvest.*, **29**, 69-74 (1972).
49. Bernard, A.M., Vyskocil, A., A., Lauwerys, R.R. : *Clin. Chem.*, **27** (6), 832-837 (1981).
50. Berggard, I., Bearn, A.G. : *J. Biol Chem.*, **243**, 4095-4103 (1968).
51. Wall, P.W., Vasiljevic, M. : *J. lab. Clin. Med.*, **81** (6), 897-904 (1973).
52. Bernard, A., Buchet, Jp., Roels, H., Masson, P., Lauwerys, R. : *Eur. J. Clin. İvest.*, **9**, 11-22, (1979).
53. Fleming, J.J., Parapia, L., Morgan, D.B., Child, J.A. : *Canser Treat. Rep.*, **64**, 581-588 (1980).
54. Schentag, J.J., Sutfin, T. A., Plaut, M.E., Jusko, W. J. : *J.M.*, **9**(3), 201-210 (1978).
55. Merle, L.J., Rainerberg, M.M., Camacho, M.T. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 216-222 (1980).
56. Schentag, J.J., Plaut, M.E. : *Kidney Int.*, **17**, 654-661 (1980).
57. Aydınlı, N. : *Üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının ayrılmasında serumda C-reaktif protein ve idrarda beta-2 micraglobulinin yeri*. Uzmanlık tezi. İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, 1990.

58. Davey, P.G., Goslling, P. : *Clin. Chem.*, **28** (6), 1330-1333 (1982).
59. Gorevic, P.D., Casey, T.T., Stone, W.J., Diraimondo, C.R., Prelli, F.C., Prangione, B. : *J.Clin. Invest.*, **76**, 2425-2429, (1985).
60. Katzman, J.A., Greipp, P.R., O'Fallon, W.M., Kyle, R.A. : *Mayo Clin. Proc.*, **61**, 752-753 (1986).
61. Kithier, K., Cejka, J., Belamaric, J., Al-Sarraf, Peterson, W.D. : *Clin. Chim. Acta*, **52**, 293-299 (1974).
62. Light, J.A., Biggers, J.A., Alijani, M.B. : *Proc. Dialysis Transplant. Forum.*, **10**, 67-72 (1980).
63. Schweizer, R.T., Moore, R., Bartus, S.A. : *Transplant Proc.*, **13**, 1620-1623 (1981).
64. Shirahama, T., Skinner, M., Cohen, A.S., Gejyo, F., Arakwa, M., Suzuki, M. Hirasawa, Y. : *Lab. Invest.*, **53**, 705-709 (1985).
65. Shuster, J., Gold, Poulik, M.D. : *Clin. Chim. Acta*, **67**, 307-313 (1976).
66. Maury, C.P.J., Helve, T., Sjöblom, C. : *Rheumatol. Int.*, **2**, 145-149 (1982).
67. Manicourt, D., Brauman, H., Orloff, S. : *Ann. Rheum. Dis.*, **37**, 328-332 (1978).
68. Beorchia, S., Vincent, C., Revillard, J.P. : *Clin. Chem. Acta.*, **109**, 255-255 (1981).
69. Mornex, J.F., Revillard, J.P., Vincent, C. : *Biomedicine.*, **31**, 210-213 (1979).
70. Child, J.A., Spati, B., İllingworth, S. : *Cancer*, **45**, 318-326 (1980).
71. Norfolk, D., Child, J.A., Cooper, E.H., Kerruish, S., Ward, A.M. : *Br. J. Cancer*, **39**, 510-515 (1979).
72. Ssimonsson, B., Wibell, L., Nilsson, K. : *Scand. J. Heamatol.*, **24**, 174-180 (1980).
73. Viberti, G.C., Jarrett, R.J., Mahmud, U., Hill, R.D., Argyropoulou, A., Keen, H. : *Lancet*, **1**, 1430 (1982).
74. Howey, J.E.A., Browning, M.C.K., Fraser, C.G. : *Clin. Chem.*, **33**, 2034-2038, (1987).