

Renal transplantasyon sonrası greft fonksiyonlarının takibinde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin önemi

Selime AYAZ¹, Gül SAYDAM¹, Hüseyin GÜLAY², Ahmet SARICA¹,
Mevhibe BALK¹, Doğan YÜCEL¹, Mehmet TÜRKVAN¹

¹T.Y.İ.H. Biyokimya Laboratuvarı, ANKARA

²T. Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi, ANKARA

Renal transplantasyon sonrasında greft fonksiyonlarının takibi ve rejeksiyon ataklarının erken tanısı için renal transplantasyon uygulanan 25 hastanın serum ve idrarlarında belirli aralıklarla retinol bağlayıcı protein (RBP), beta-2-mikroglobulin ($\beta_2 M$), kreatinin düzeyleri ölçüldü, kreatinin klirensi hesaplandı. Transplantasyon sonrasında greft fonksiyonları stabil olan hasta grubu (Grup 1, n=15) ile greft fonksiyonları azalmış olan hasta grubu (Grup 2, n=10) incelendi. Grup 1'de serum RBP düzeyi 72.5 ± 15.6 mg/l, serum $\beta_2 M$ düzeyi 6.2 ± 4.0 mg/l iken Grup 2'de serum RBP düzeyi 84.5 ± 36.0 , serum $\beta_2 M$ düzeyi 13.4 ± 9.1 mg/l idi. Transplantasyon sonrasında bu iki grubun serum RBP, $\beta_2 M$ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ayrıca sırası ile fraksiyonel RBP klirensi (FCRBP), serum $\beta_2 M$ /üriner $\beta_2 M$ oranı (SUR $\beta_2 M$), kreatinin klirensi (CCT) ve total idrar protein değerleri (TİP), Grup 1'de 2.6 ± 2.0 , 9.7 ± 20.1 , 63 ± 40 ml/dak ve 1.3 ± 2.9 g/gün; Grup 2'de 6.2 ± 6.0 , 14.5 ± 10.5 , 34 ± 31 ml/dak, 0.4 ± 0.6 g/gün idi. Aynı şekilde, CCT, TİP, FCRBP ve SUR $\beta_2 M$ açısından gruplar arasında fark önemliydi ($p < 0.05$, $p < 0.001$). Transplantasyon sonrasında akut tübüler nekroz (ATN) görülen hastalarda serum RBP ve $\beta_2 M$ düzeylerinin greft fonksiyonları iyi olan hastalara göre daha az düştüğü saptandı (sırasıyla Grup 1 için %51.3 ve %79.4, Grup 2 için %33.7 ve %37.7).

Sonuç olarak serum RBP ve $\beta_2 M$ düzeylerinin ölçümü renal transplantasyonda greft fonksiyonlarının takibi açısından büyük önem taşır. [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(6):324-328]

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, Retinol bağlayıcı protein, Beta-2-mikroglobulin

Renal transplantasyon sonrasında greft fonksiyonlarının takibinde rejeksiyon ataklarının erken belirlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametreler, serum kreatinin düzeyi ölçümü ve kreatinin klirensi tayinidir. Ancak son zamanlarda bu amaca yönelik olarak serum ve idrarda düşük molekül ağırlıklı (LMW: Low molecular weight) proteinler önem kazanmıştır. Bu proteinlerin başlıcaları retinol bağlayıcı protein (RBP: Retinol binding protein) ve beta-2-mikroglobulin ($\beta_2 M$)'dir (1,2).

Renal transplantasyonda üzerinde en çok çalışılan LMW'li protein $\beta_2 M$ 'dir. $\beta_2 M$, tek polipeptit zincirinden ibaret 11800 dalton ağırlığında bir proteindir (3,4). Renal transplantasyondan sonra greft fonksiyonlarının izlenmesinde kullanılan diğer LMW'li protein RBP'dir (1). RBP'de tek polipeptit zincirinden oluşmuş 21200 daltonluk bir proteindir. RBP, RBP-prealbumin

kompleksi halinde vücut sıvılarında vitamin A'nın taşınımında görev alır. Vitamin A'nın hedef hücrelere alınmasından sonra RBP molekülünün prealbumine olan afinitesi azalır, küçük molekülü RBP glomerüllerden süzülür, proksimal tübül hücrelerinden geri emilir ve bu hücrelerde yıkılır (1,5,6).

Böbrek hastalıklarında renal tübüler geri emilimin azalmasına bağlı olarak RBP ve $\beta_2 M$ itrahında artış görülür (7-9). RBP ve $\beta_2 M$, renal transplantasyonda greft fonksiyonlarının takibinde rejeksiyonun belirlenmesi açısından önemlidir (1,7,10-12).

Biz bu çalışmada renal transplantasyon yapılan hastalarda serum ve idrar RBP, $\beta_2 M$ ve kreatinin düzeylerini ölçerek ve kreatinin klirensi değerlerini hesaplayarak bu parametrelerin greft fonksiyonlarının kontrolü ve rejeksiyon olaylarının erken belirlenmesindeki nispi önemlerini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda hasta grubunu 8.7.1989-8.12.1989 tarihleri arasında Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi'nde renal transplantasyon yapılan, 17-

Geliş Tarihi: 4.5.1992

Kabul Tarihi: 2.7.1992

Yazışma Adresi: Selime AYAZ
T.Y.İ.H. Biyokimya Lab. Başasıstani
Sihhiye-ANKARA

52 yaşları arasında (ortalama=34) 17'si erkek, 8'i kadın, 25 hasta oluşturdu. Transplantasyondan sonra hastalar iki gruba ayrılarak incelendi.

Grup 1: Başlangıçta greft fonksiyonları iyi olan hasta grubu (n-15).

Grup 2: Başlangıçta akut tübüler nekroz (ATN) gelişenler.

Grup 2'deki 2 hastada hiperakut rejeksiyon, geri kalan 8'inde ise akut rejeksiyon söz konusu idi. Grup 1'deki hastalardan birinde sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu gelişti, geri kalan 14'ünde herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Çalışmada kontrol grubunu ise hiçbir hastalığı olmayan 20 sağlıklı kişi oluşturdu.

Transplantasyon sonrasında hastalara düşük dozda immünoşüpresif tedavi uygulandı: Başlangıç dozları ile steroid 1.5 mg/kg/gün, siklosporin A 4.5 mg/kg, azathioprin 2-2.5 mg/kg.

Biyokimyasal tahliller için her hastadan 5 ml venöz kan alındı. Serum ayrılarak -70°C'de, derin dondurucuda saklandı. Her hastadan 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Koruyucu kullanılmadan -70°C'de 4 ay saklandı.

Bu örneklerde RBP, radyal immüno-diffüzyon yöntemi ile (Behring-VVerke, VVarburg, Almanya) tayin edildi. P₂M düzeyi ise yarışmalı enzimimmünoassay yöntemi ile (Enzygnost P₂M, Behring) tayin edildi. Serum ve idrar kreatininini, DACOS analizöründe modifiye kinetik Jaffe reaksiyonu ile tayin edildi. Kreatinin ve RBP kli-

rensine ek olarak (RBP klirensi/kreatinin klirensi)x100 formülüyle fraksiyonel klirens hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmada hasta grubunda pretransplant ve posttransplant serum RBP, P₂M ve kreatinin değerleri sırasıyla 158±52.8 mg/l, 31.9±15.4 mg/l, 8.8±4.9 mg/dl ve 87.5±10.2 mg/l, 11.8±22.5 mg/l, 3.3±8.1 mg/dl olarak bulundu. Pretransplant ve posttransplant değerler arasında istatistiksel olarak çok önemli farklar bulundu (p<0.0001). Sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur.

Kontrol ve hasta gruplarının serum ve idrarlarında tüm biyokimyasal parametreler istatistiksel olarak önemli farklar ortaya koydu (p<0.0001). Ancak en büyük farklar RBP ve p₂M değerlerinde görüldü (Tablo 2). Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının serum ve idrar değerlerinden elde edilen SURP₂M ve FCRBP değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak önemliydi (p<0.0001) (Tablo 2).

Transplantasyon sonrasında kreatinin klirens ile serum RBP, P₂M ve kreatinin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu (sırasıyla r=-0.57, r=-0.64, r=-0.55). Buna karşılık serum kreatinin düzeyi ile serum RBP ve P₂M düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardı (sırasıyla r=0.93 ve r=0.92). Aynı şekilde serum RBP ve serum P₂M düzeyleri arasındaki korelasyon da güçlü idi (r=0.98) (Tablo 3).

Kreatinin klirensi ile idrar RBP ve P₂M düzeyleri arasında çok güçlü olmayan, negatif bir korelasyon bulundu (sırasıyla r=-0.45 ve r=-0.40). Aynı şekilde serum

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif serum RBP, P₂M ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Transplantasyon Öncesi (X±2SD)	Transplantasyon Sonrası (X12 SD)	İstatistiksel önem
RBP, mg/l	158.9±52.8	87.5110.2	p<0.0001
β ₂ M, mg/l	31.9±15.4	11.8122.5	p<0.0001
Kreatinin, mg/dl	8.8±4.9	3.318.1	p<0.0001

RBP Retinol bağlayıcı protein

β₂M Beta-2-mikroglobulin

Tablo 2. Renal transplant hastalar ile kontrol grubunda çalışan çeşitli biyokimyasal parametreler

Parametre	Sağlıklı Kişiler (X±2SD)	Transplant Hastalar (X12 S D)	İstatistiksel önem
Serum RBP, mg/l	48.5116.6	87.5140.2	p<0.0001
Serum p ₂ M mg/l	1.8810.82	11.7140.2	p<0.0001
Serum kreatinin, mg/dl	1.2710.50	3.318.1	p<0.0001
İdrar RBP, mg/gün	0.1110.08	156.51144	p<0.0001
İdrar p ₂ M, mg/gün	0.0710.06	9.116.8	p<0.0001
CCT	91138	53145	p<0.0001
FCRBP	0.00110.004	3.815.1	p<0.0001
TİP, g/gün	0.1410.32	0.711.9	p<0.0001

^CT: Kreatinin Klirens

FCRBP: Fraksiyonel RBP Klirens

TİP: Total Protein

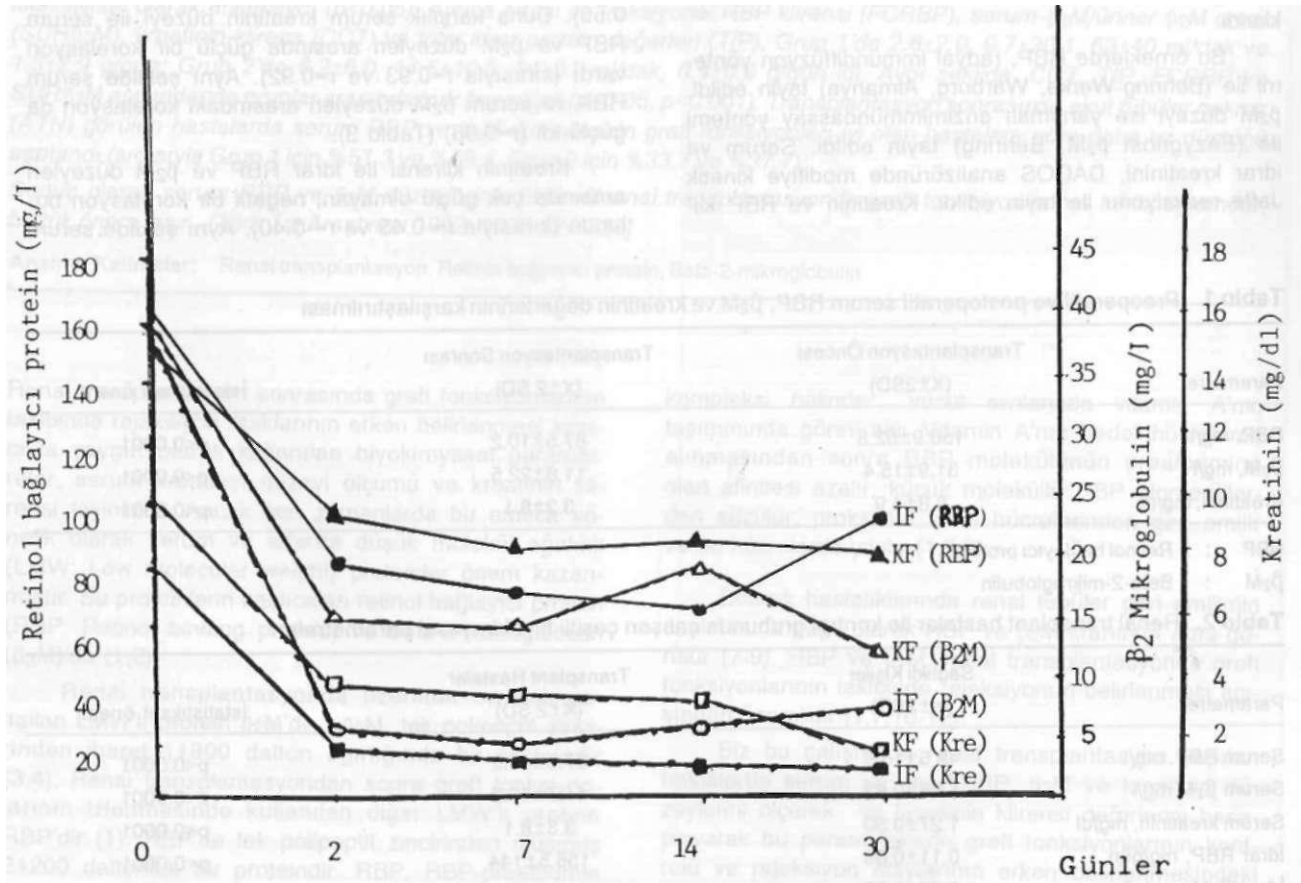
Tablo 3. Transplantasyon yapılan hastalarda çalışan biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Karşılaştırılan Parametreler	Korelasyon Katsayısı	İstatistiksel önem
Serum RBP ve P ₂ M'i	0.98	p<0.001
Serum RBP ve kreatinini	0.93	p<0.001
Serum P ₂ M ve kreatinini	0.92	p<0.001
Serum RBP'i ve CCT	-0.57	p<0.01
Serum p ₂ M'i ve CCT	-0.64	p<0.01
Serum kreatinini ve CCT	-0.55	p<0.02
İdrar p ₂ M'i ve RBP'i	0.86	p<0.001
İdrar RBD'i ve CCT	-0.45	p<0.05
İdrar p ₂ M'i ve CCT	-0.40	p<0.05
İdrar p ₂ M'i ve serum kreatinini	0.40	p<0.05
İdrar RBP'i ve serum kreatinini	0.56	p<0.05

CCT : Kreatinin Klirens

kreatinin düzeyi ile idrar RBP ve P₂M düzeyleri arasındaki korelasyon da güçlü değildi (r=0.56 ve r=0.40). İdrar RBP ve P₂M düzeyleri arasında ise güçlü bir korelasyon saptandı (pH değerleri göz önüne alınmadığında r=0.86) (Tablo 3).

Transplantasyondan sonra serum RBP, P₂M ve kreatinin düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü görüldü. Serum RBP ve P₂M düzeylerindeki düşüş ve yükselişlerin paralel olduğu, ancak kreatinin düzeyindeki değişimlerle paralellik göstermediği bulundu (Şekil 1).



Şekil 1. Renal transplantasyondan sonra greft fonksiyonları iyi olan 15 hastada serum RBP (•), beta-2-mikroglobulin (o), kreatinin (•), ve başlangıçta ATN ve 2. hafta rejeksiyon geçiren 10 hastada serum RBP (•), beta-2-mikroglobulin (A) ve kreatinin (**-•) prepostoperatif (0., 2., 7., 14., 30. gün) değerleri.

İF: iyi fonksiyone greftli transplant hastalar (Grup 1)

KF: Kötü fonksiyone greftli transplant hastalar (Grup 2)

Transplantasyon sonrasında greft fonksiyonları kötü olan hastalarda serum RBP ve P₂M düzeylerinin Grup 1'e oranla daha az düştüğü görüldü. Grup 1'de transplantasyon sonrası RBP'de %51.3, P₂M'de %79 düşme, Grup 2'de ise RBP'de %33, P₂M'de %38 düşüş görüldü.

Transplantasyondan sonra idrarla RBP ve P₂M itrahının azaldığı görüldü. İdrar RBP, P₂M değerleri sırasıyla Grup 1'de 1. gün 147±160 mg/gün, 8.7±8.8 mg/gün iken 14. gün 115±120 mg/gün, 9.5±8.6 mg/gün idi. Grup 2'de ise 1. gün 260±250 mg/gün, 10±12 mg/gün 14. gün 150±116 mg/gün, 8.3±10 mg/gün olarak bulundu. İtrahdaki azalma RBP için istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0.05) P₂M için anlamsız bulundu (p>0.05). Aynı şekilde FCRBP, SURP₂M açısından gruplar arasındaki fark önemliydi (p<0.001, p<0.05) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Düşük molekül ağırlıklı proteinler (insülin, glukagon, parathormon, alfa-1-mikroglobulin), albumin veya daha büyük molekül ağırlıklı proteinlere göre glomerüllerden daha fazla filtre olurlar, daha sonra proksimal tübül-lerde geri emilerek burada katabolize edilirler. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve proksimal tübüllerin fonksiyonlarından değişimler LMVV'lı proteinlerin ekskresyonlarını ve plazma düzeylerini etkiler (1, 13-17). Transplantasyondan sonra ATN veya rejeksiyon nedeniyle anüri, oligüri ya da greft fonksiyonlarında azalma olabilir. Bu nedenden ilk postoperatif günlerdeki ya da daha sonraki rejeksiyon ataklarının belirlenmesinde serum ve idrar LMVV'lı protein düzeylerinin ölçümü yararlıdır. Transplantasyondan sonra ilk postoperatif dönemde, anürik veya oligürik periyotta serum LMVV düzeyinin düşmesi tübüllerin fonksiyonel olduğunu gösterir. Çalışmamızda gerek hasta ve kontrol gruplarında çalışılan testler açısından bulunan farklar, gerekse hasta gruplarında transplantasyondan hemen sonra serum RBP, P₂M ve kreatinin düzeylerindeki belirgin düşme, bu bilgileri doğrulamaktadır (1,2, 18-20)

Transplantasyondan sonra idrar hacminde büyük değişiklikler olduğundan, yalnızca idrarda LMVV'lı proteinlerin düzeyini ölçmek yeterli olmaz. Çalışmamızda transplantasyondan sonra başlangıçta ATN gelişen hastalarda serum LMVV'lı protein konsantrasyonundaki düşüşün stabil hastalara oranla daha az olduğu sap-

landı. Dolayısıyla serum LMVV'lı protein düzeyini de ölçmek transplantasyon sonrası gidişi değerlendirmek açısından önemlidir. Öte yandan FCRBP'nin tübüler hasar için iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir. Çünkü fonksiyon gösteren nefronların itrah ettiği protein miktarının 24 saatlik idrar örneklerinde saptamak, renal transplantasyon hastaları için oldukça önemlidir (21). Çalışmamızda, Grup 2 hastalarında FCRBP düzeylerinin Grup 1 hastalarından yüksek oluşu bu görüşleri doğrulamaktadır.

Rejeksiyon ataklarının belirlenmesinde serum kreatinin düzeyi genellikle histopatolojik değişimlerin gerisinde kalır. Ayrıca, kreatinin tübüllerden sekrete edilmesinden kreatinin klirensi de glomerüler filtrasyon hızını tam olarak göstermez. Rejeksiyon ataklarının erken belirlenmesinde LMVV'lı proteinler daha yararlıdır. Nitekim çalışmamızda rejeksiyon atağı geçiren hastalarda RBP ve P₂M düzeyleri, kreatinin artışından 48 saat önce yükseldi. İki hastada serum RBP yükselişi ile paralellik gösterdi. Serum P₂M düzeyi ise tüm hastalarda serum kreatinin artışından 48 saat önce yükseldi. Transplantasyondan sonra rejeksiyon atakları sırasında FCRBP'de belirgin bir artış gözlemlendi. Bu artış olayın şiddetiyle ve serum kreatinin düzeyindeki artışla paraleldi. Bu sonuçlar RBP ve P₂M'in akut rejeksiyon ataklarındaki önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda kronik rejeksiyon vakaları yer almadı. Ancak RBP ölçümü kronik rejeksiyon vakalarında FCRBP ile birlikte, yararlı bilgiler ortaya koyabilir.

Transplantasyon sonrasında LMVV'lı protein itrahının greft fonksiyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,20). Bununla birlikte LMVV'lı proteinlerin idrardaki stabiliteyi ve sensitiviteyi ve spesifiteyi farklı olabilir. Greftin tübüler fonksiyonu ile ilgili tarama testi seçileceğinde bu kriterler gözönüne alınmalıdır (14,16). Sözcüğü P₂M'in idrarda stabil olmaması araştırmacılar arasında tartışma konusu olmuştur. RBP, asit idrarlarda P₂M'den daha stabil olduğundan tübüler fonksiyonların izlenmesinde daha değerlidir (22,27).

Çalışmamızda renal transplantasyondan sonra ilk 48 saatte RBP ve P₂M serum düzeylerinde görülen belirgin düşüş, greftin fonksiyonel oluşunun bir göstergesi olduğu idi. Ayrıca, fraksiyonel RBP klirensinin, tübüler fonksiyonunun bir göstergesi olduğu ve bunun rejeksiyon ataklarının şiddetiyle paralellik gösterdiği açık-tır.

Tablo 4. Posttransplant dönemde idrar RBP, FCRBP, P₂M, ve SUR P₂M değerleri

Parametre	Grup 1		Grup 2		istatistiksel önem
	1.gün (X±2SD)	14.gün (X±2SD)	1.gün (X±2SD)	14.gün (X±2SD)	
•drar RBP (mg/gün)	147±160	115±120	260±250	150±116	p<0.05
FCRBP	2.512.6	2.514.2	8.6111	3.912.7	p<0.015
İdrar p ₂ M (mg/gün)	8.7±8.8	9.5±8.6	10112	8.3110	p<0.05
SURP ₂ M	4.2±10	4.7111	6.319.5	9.7120	p<0.05

FCRBP Fraksiyonel RBP klirens

SURP₂M : Serum p₂M / İdrar β₂M

Tu* J Med Res 1992; 10 (6)

Greft fonksiyonlarının düzelmesine paralel olarak SURp₂M'deki yükselme idrar P₂M atılımının azalmasından ileri gelir. Bu bulgular FCRBP'nin yanısıra SURp₂M'nin da greft fonksiyonun takibinde yararlı bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, renal fonksiyon ile serum RBP ve P₂M konsantrasyonları arasında oldukça anlamlı bir korelasyon vardır. Greft fonksiyonlarının izlenmesinde RBP ve P₂M kreatinden daha önce değişmeye başlaması nedeniyle, noninvasiv parametre olarak alınabilir.

Monitoring of the graft functions after renal transplantation: The value of low molecular weight proteins

We determined retinol binding protein (RBP), Beta-2-microglobulin (P₂M), and creatinine levels, and calculated creatinine clearance from the sera and urines of 25 renal transplantation patients after transplantation for the monitoring of allograft function and for detection of rejection attacks. Two groups, one with stable graft functions (Group 1, n=15) and a second group with bad graft function (Group 2, n=10) were investigated. Serum RBP level was 72.5±15.6 mg/l and serum P₂M level was 6.2±4.0 mg/l in Group 1, whereas serum RBP and P₂M levels were 84.5±36 mg/l and 13.4±9.1 mg/l in Group 2, respectively. Differences between the RBP and P₂M values of these two groups were statistically significant in posttransplantation period (p<0.05). The values, fractional clearance of RBP (FCRBP), serum P₂M/urinary P₂M ratio (SURP₂M), creatinine clearance (CCT) and total urinary protein were 2.6±2.0, 9.7±20.1, 63±40 ml/min, 1.3±2.9 g/day respectively in Group 1; and 6.2±6.0, 14.5±10.5, 34±31 ml/min, and 0.4±0.6 g/day in Group 2, respectively. There was also a statistically significant difference between FCRBP, SURP₂M, CCT and total urinary protein values of two groups (p<0.05, p<0.001). In patients with acute tubular necrosis after transplantation the falling in serum RBP and P₂M values was smaller than in patient whose graft functions were better (%51.3 and %79.4 for Group 1, and %33.7 and %37.7 for Group 2, respectively. In conclusion serum RBP and P₂M values are valuable in monitoring graft function after renal transplantation.

[Turk J Med Res 1992, 10(6):324-328]

Key Words: Renal transplantation, Retinol binding protein, Beta-2-mikroglobulin

KAYNAKLAR

1. Miller P, Varghese Z. Measurement of retinol binding protein in the assessment of renal allograft function. Med Lab Sci 1986; 43:335-9.
2. Johansson GB, Ravnskov U. The serum level and urinary excretion of beta-2-globulin and lyozyme in renal disease. Scand J Urol Nephrol 1972; 6:249-56.

3. Pirsh JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, et al. Living-unrelated renal transplantation. Am J Kidney 1988; 12:499-503.
4. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, Canafax DM. Prospective trial of cyclosporine versus azathioprine-ALG for immunosuppression in renal allograft recipients. Ann Surg 1985; 210:142-57.
5. Koene RAP. The role of adaptation in allograft acceptance. Kidney Int 1989; 35:1073-86.
6. Fellström B, Larsson E, Tufveson G. Strategies in chronic rejection of transplanted organs: A current view on pathogenesis, diagnosis and therapy. Trans Proc 1989; 21:1435-39.
7. Bernard AM, Vyskocil A, Mahleu P, Lauwerys R. Effect of renal insufficiency on the concentration of free retinol binding protein in urine and serum. Clin Chim Acta 1988; 171:85-94.
8. Scarpionu I, Dallaglio PP, Poisetti PG. Retinol binding protein in serum and urine of glomerular and tubular nephropathies. Clin Chim Acta 1976; 68:107-13.
9. Bankson D, Rifai N, Silverman LM. Serum retinol binding protein and recovery from acute renal failure. Clin Chem 1987; 33:1942-47.
10. Kelleher J, Humprey CS, Homer D. Vitamin A and its transport proteins in patients with chronic renal failure receiving maintenance hemodialysis and after renal transplantation. Clin Sci 1983; 65:619-26.
11. Ravnskov U. Proteinuria after human renal transplantation. Scand J Urol Nephrol 1974; 8:37-44.
12. Kelly GE, Yow D, Meikle W. The retinoid status of kidney transplant recipients. Nephron 1988; 50:68-69.
13. Bourdeau JE, Sarone FA. Protein handling by renal tubule. Nephron 1974; 13:22-34.
14. Carone PA, Peterson DK, Oparil S, Pullman TN. Renal tubular transport and catabolism of proteins and peptides. Kidney Int 1979; 16:271-8.
15. Guder WG. Proteinuria: Causes, forms and methods of determination. Clin Diag Lab Med 1988; 1:49-55.
16. Christenses EI. Rapid protein uptake and digestion in proximal tubule lysosomes. Kidney Int 1976; 10:3301-10.
17. Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Siquem D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular weight proteins. Kidney Int 1979; 16:251-70.
18. Berggrad I, Beam AG. Isolation and properties of a low molecular weight p₂-globulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 1968; 243:4095-103.
19. Schardyn GHC, Satius VELW. Microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. Kidney Int 1987; 32:635-41.
20. Sardaş O, Koç H, Konuk N. p₂-Microglobulin: Yapısı, fonksiyonu, klinik anlam ve önemi. Türkiye Klinikleri 1984; 4:208-9.
21. Killingsworth LM. Clinical applications of protein in biological urine. Clin Chem 1982; 28:1330-35.
22. Davey PG, Gosling P. p₂-Microglobulin instability in pathological urine. Clin Chem 1982; 28:1330-35.
23. Bernard AM, Lauwerys RR. Retinol binding protein in urine: a more practical index urinary p₂ Microglobulin for the routine screening of renal tubular function. Clin Chem 1981; 27:1781-82.
24. Bastable M. p₂-Microglobulin in urine: not suitable for assessing renal tubular function. Clin Chem 1983; 29:996-7.
25. Bosin E, Monji M. Analysis of serum and urinary retinol binding protein in hepato-renal syndrome. Clin Biochem 1987; 20:47-51.
26. Bernard AM, Moreau D, Lauwerys R. Comparison of retinol binding protein and p₂-Microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. Clin Chim Acta 1982; 126:1-7.
27. Rove DJF, Antony P, Polak A, Shaw K, Ward C. Retinol binding protein as a small molecular weight marker of renal tubular function in diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1987; 24:477-82.