

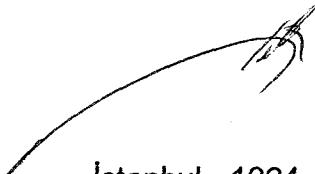
60944

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

**SAĞLIKLI TERM ve PRETERM
YENİDOĞANLARIN KORDON KANI
β2-MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİ**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Hilmi Apak



İstanbul - 1994

**T.C. YÜKSEK İBBETLİ MÜSÜD
DOKÜMAN TASVİRLİ MERKEZİ**

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, başta eski ve yeni Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Lamia ULUKUTLU ve Sayın Prof.Dr.Özdemir İLTER olmak üzere bütün hocalarımı, tezimin yürütülmesinde bana yol gösteren, deneyim ve bilgisini esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Nil ARISOY'a, asistanlığımın ilk gününden beri dostluk ve yardımlarını gördüğüm, tezimin her aşamasında katkıları bulunan ve bana destek veren Sayın Doç.Dr.Lale SEVER'e ve Uzm.Dr.Salim ÇALIŞKAN'a, çalışmam sırasında yardımlarını gördüğüm Doğum ve Yenidoğan servisi doktor ve ebelerine, başta Sayın Kim.Müh.Münire HACİBEKİROĞLU olmak üzere Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuari çalışanlarına, çocuk kliniğinde birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, anıları ve dostlukları paylaştığım sevgili başasistan, asistan, hemşire ve laborant dostlarımı, dört yıl boyunca desteğini esirgemeyen eşim Aynur'a candan teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	4
İntrauterin Dönemde Böbrek Fonksiyonları	4
Yenidoğanda Böbrek Fonksiyon Bozuklukları	5
β2-mikroglobulin	7
β2-mikroglobulin'ın Yapısal Özellikleri	7
β2-mikroglobulin'ın Biyosentezi ve Salgılanması	8
β2-mikroglobulin'ın Fonksiyonu	9
β2-mikroglobulin'ın Yarılanması	9
β2-mikroglobulin'ın Serum Konsantrasyonu	9
β2-mikroglobulin'ın Böbreklerden Atılması	10
β2-mikroglobulin'ın Prenatal ve Postnatal Ekskresyonu	12
Klinikte β2-mikroglobulin	14
Şekil 1: İnülin kiltrensi ile β2-mikroglobulin serum düzeyi arasındaki ilişki (63)	15
Glomerüler Filtrasyon Hızı ve β2-mikroglobulin	16
Yenidoğanda Glomerüler Fonksiyonun Göstergesi Olarak β2-mikroglobulin	19
GEREÇ VE YÖNTEM	21
Olgular	21
Yöntem	22
Prensip	23
İşlemin Hassasiyeti	23
İşlemin Özgüllüğü	23
Deney	23
İstatistiksel Değerlendirme	24
BULGULAR	25
Tablo 1: Grup 1'de yer alan olgular	27
Tablo 2: Grup 2'de yer alan olgular	27
Tablo 3: Grup 3'te yer alan olgular	28
Tablo 4: Grup 4'te yer alan olgular	29
TABLO 5: Çalışma dışı bırakılan olgular ve nedenleri	32
Şekil 2: Grupların kordon kanı β2-mikroglobulin düzeylerinin ortalama ve standart sapmaları	33
Şekil 3: Kordon kanı β2-mikroglobulin düzeyi ile doğum boyu ile arasındaki ilişki	34
Şekil 4: Kordon kanı β2-mikroglobulin düzeyi ile doğum ağırlığı ile arasındaki ilişki	35
Şekil 5: Kordon kanı β2-mikroglobulin düzeyi ile gestasyon haftası ile arasındaki ilişki	36
TARTIŞMA	37
SONUÇ	43
ÖZET	45
KAYNAKLAR	47

GİRİŞ ve AMAÇ

Fetal ve neonatal dönemde böbrek fonksiyonlarının ölçülmesi zordur (10, 11, 27, 29, 42, 49, 53, 57, 65, 66). Gebelik süresince normal miktarda amniotik sıvı bulunması, yenidoğanda yeterli postnatal diürez, sıvı yüklenmesi bulgularının olmayacağı, kabaca normal böbrek fonksiyon göstergesi olarak kabul edilebilir (42). Ancak, prenatal incelemelerde böbrek anomalileri (özellikle çift taraflı), veya oligohidramnios saptanırsa, ya da doğumdan sonra, uzun süren anüri gibi bir durum ortaya çıkarsa glomerüler filtrasyon hızının bilinmesi önem kazanmaktadır. Fetal böbreğin fonksiyonları klirens metodları ile saptanamaz. İn utero ve postnatal ilk saat ve günlerde serum kreatinin ve üre değerleri fazla değer taşımaz, çünkü bu değerler daha ziyade annenin böbrek fonksiyonunu gösterir (29, 42, 49, 66).

Daha önce erişkinlerde yapılmış çalışmalarda serum β 2-mikroglobulin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile iyi bir korelasyon içinde olduğu saptanmıştır (12, 15, 20, 30, 38, 42, 43, 51, 57, 63). Kordon kanında ve erken yenidoğan döneminde ölçülen serum β 2-mikroglobulin seviyelerinin kreatinin ve ürede olduğu gibi annenin serum düzeylerinden etkilenmediği ve yenidoğanın glomerüler fonksiyonunu yansıttığı öne sürülmüştür (11, 42).

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı term ve farklı gestasyon haftalarında doğan preterm yenidoğanların kordon kanında, β 2-mikroglobulin düzeylerini saptayarak, bu testi yenidoğanın böbrek fonksiyonlarının araştırılmasında günlük kullanıma sokmaktır.

GENEL BİLGİLER

Intrauterin Dönemde Böbrek Fonksiyonları

Ürogenital sistemin embriyolojik gelişmesi postkonsepsiyonel üçüncü haftada başlar (6, 10, 11). İlk nefron postkonsepsiyonel 8. haftadan itibaren gelişir (5, 10, 11, 42, 49, 52, 54, 56, 65, 66). Amnios sıvısının en önemli kısmını fetal idrar oluşturur. Fetusun ortalama idrar üretimi 30. gebelik haftasında 12 ml/saat iken miadında 28ml/saat olarak bildirilmiştir (5).

Glomerüler filtrasyon hızı, çalışan nefron sayısıyla ilişkilidir (6). Nefronlar gelişikçe ve sayıları arttıkça glomerüler filtrasyon hızı da artış gösterir. Nefronogenez 34-36. gebelik haftasında tamamlanır ve bu dönemde glomerüler filtrasyon hızı süratle artar (10, 49). Yenidoğanda glomerüler filtrasyon hızı tek başına gebelik haftasına veya doğum

sonrası yaşına değil, konsepsiyonel yaşa, yani gebelik yaşıyla doğum sonrası yaşın toplamına bağlıdır. Örneğin 28. gestasyonel haftada doğan bir pretermde glomerüler filtrasyon hızı, postnatal 2. haftanın sonunda 30 haftalık bir fetusun glomerüler filtrasyon hızı kadardır ve nefronların tamamlandığı yaş olan 34-36 konsepsiyonel haftalar civarında, yani postnatal 6-8. haftalarda birden artış gösterir. Brocklebank (10), 39 preterm yenidoğanda inülin klirensi yöntemiyle böbrek fonksiyonlarını araştırmış ve 26 gebelik haftasında 0.6 ml/dak olan glomerüler filtrasyon hızının 33. haftada 1.4 ml/dak'ya yükseldiğini saptamıştır. Zachello ve arkadaşları (66), 5 term yenidoğanda kreatinin klirensini ortalama 20.5 ml/dak/ $1.73m^2$ olarak saptamışlardır. Schwartz ve arkadaşları (49) ise, 5-7 günler arasındaki 9 yenidoğanda kreatinin klirensini 40.6 ± 14.8 ml/dak/ $1.73m^2$ olarak bildirmiştirlerdir. Heilborn (29), bir haftalık yenidoğanlarda normal glomerüler filtrasyon hızının 39 ml/dak/ $1.73m^2$ olduğunu yayinallyamıştır.

Yenidoğanda Böbrek Fonksiyon Bozuklukları

Yenidoğan döneminde, üriner sistem anomalileri ve böbrek yetersizliği tablosu ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Bu hastalıkların erken tanısı ve uygun tedavisi ile ölümler ve kronik böbrek hastalığına gidiş engellenebilir. Bütün konjenital anomaliler arasında

üriner sistem anomalileri en önemli yeri tutar ve en sık rastlanır (26). Ultrasonografinin kullanıma girişinden sonra üriner sistem malformasyonlarının antenatal tanısı mümkün olmuştur. İlk kez 1970 yılında Garett (27), polikistik böbrek hastlığını prenatal dönemde tespit etmiş ve bu konuda öncü olmuştur. Bu şekilde erken tanı konulan üriner sistem anomalili bebeklerin 1-2 yaşında tanı konulanlara göre daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.

Prenatal olarak tanınabilecek üriner sistem anomalileri başta renal agenezi olmak üzere infantil tip polikistik böbrek, multikistik displastik böbrek ve obstruktif üropatidir (5, 12, 31, 42).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan yenidoğanların % 8'inde başta renal iskemi olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı akut böbrek yetersizliği saptanır (5, 7, 54).

β2-mikroglobulin

β2-mikroglobulin, ilk kez 1964 yılında Berggård ve Bearn (8) tarafından tübüler hasarın söz konusu olduğu Waldenström makroglobulinemili ve kadmium zehirlenmesi olan hastaların idrarlarında izole edildi ve 1968'de tanımlandı. Bundan sonra β2-mikroglobulin'in yapısı, fonksiyonu, metabolizması ve patolojik durumlardaki yerile ilgili olarak geniş araştırmalar yapılmıştır.

β2-mikroglobulin'in Yapısal Özellikleri

β2-mikroglobulin, ultrasantrifüje göre 11.680; aminoasit kompozisyonuna göre 11.815 molekül ağırlığıyla düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Karbonhidrat içermeyen 100 aminoasitten oluşan tek bir polipeptid zinciridir (55). Elektroforezde pH 8.6'da beta-2 bölgесine göctüğü için bu ad verilmiştir (16, 15). Negatif yük taşımakta olup 5° C'de izoelektrik noktası 5.8'dir. β2-mikroglobulin IgG1'in Fc kısmının bir parçası olan CH₃ 'e önemli derecede benzerlik gösterir. Ayrıca diğer immunoglobulinlerin ağır ve hafif zincirlerinin sabit parçalarına da benzemektedir (16, 55).

β2-mikroglobulin'in bütün çekirdekli hücrelerde yapıldığı ve hücre duvarında bulunduğu düşünülmektedir (16).

β2-mikroglobulin'in Biyosentezi ve Salgılanması

β2-mikroglobulin bütün çekirdekli hücrelerde sentez edilmesine rağmen başta lenfosit ve monosit olmak üzere bazı hücrelerde büyük miktarda oluşturulabilir. Ayrıca bazı tümör hücrelerinde de hücre yüzeyinde saptanmıştır (55, 63). β2-mikroglobulin canlı hücrelerin aktif sekresyonudur ve ölü hücrelerden salınmaz. HLA'nın metabolizması ve parçalanması sonrası β2-mikroglobulin ağır zincirden ayrılarak serbest şekilde ekstrasellüler sahaya çıkar. Bu "dökülme" olayı dışında β2-mikroglobulin'in serbest halde salgılanması da mümkündür(8, 12, 16, 55, 57, 63). Lenfosit hücre kültürleriyle yapılan *in vitro* çalışmalar ve *in vivo* gözlemler β2-mikroglobulin'in %95'inin idrar ve plazmada serbest monomer halinde bulunduğu, sadece çok az bir kısmının HLA gibi moleküllere bağlı olduğunu göstermiştir (55). β2-mikroglobulin eritrositlerde ve trofoblastik hücrelerde bulunmaz (16).

β2-mikroglobulin, plazma ve idrar yanında beyin-omurilik sıvısı, tükrük ve plevral sıvıda da saptanmıştır (16) Özellikle kolostrum ve seminal sıvıda diğer vücut sıvılarından daha yüksek oranda bulunmaktadır (16, 55).

β2-mikroglobulin'in Fonksiyonu

β2-mikroglobulin'in fonksiyonu bilinmemektedir. Hücre yüzeyinde antijen ekspresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (8, 14, 16, 55).

β2-mikroglobulin 'in Yarılanması

Sağlam erişkinlerde I^{131} ile yapılan çalışmalarla günlük β2-mikroglobulin yapımının 150-200 mg olduğu gösterilmiştir (55). Buradaki sonuçlara göre normal şahıslarda yapım hızı 0.13 mg/saat/kg (0.11-0.18 mg/saat/kg) olmaktadır. Bu da 3 kg'lık bir yenidoğanda yaklaşık 9.4 mg/gün β2-mikroglobulin üretildiği anlamına gelir. Böbrek yetmezliğinde durumunda aynı miktarda biyosentez olduğu halde azalan glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle bu proteinin serum düzeyleri yüksek bulunur. Glomerüler filtrasyon hızı normal kişilerde yapım veya salınım artışına bağlı olarak da β2-mikroglobulin düzeyi yüksek bulunabilir (55).

β2-mikroglobulin'in Serum Konsantrasyonu

β2-mikroglobulin, basit radial immunodifuzyon yöntemi veya daha hızlı olan radioimmunassay (RIA) ve enzimatik yöntemler ile ölçülür. β2-mikroglobulin'in serum konsantrasyonu radio-immunoassay ile ölçüldüğünde normal erişkinlerde ortalama 2.0 mg/l (1.0-2.7mg/l) 'dir (16).

Gekle ve arkadaşları (25), yaşları 1-14 olan 34 normal çocukta serum β 2-mikroglobulin konsantrasyonunu 1.2 ± 0.4 mg/l olarak bulmuşlardır. Bu olgulardan 8 sağlam yenidoğanda serum β 2-mikroglobulin seviyeleri 1.6 ± 0.4 mg/l olarak saptanmıştır. Van Oort (60), ise yenidoğan döneminde 3.54 mg/l olarak bulduğu serum β 2-mikroglobulin değerinin 10-14 yaş gurubunda 1.54 mg/l değerine düşüğünü bildirmiştir. Nolte, (42) yaptığı ölçümlerde ortalama 29.5 gebelik haftasında doğan prematürelerde 3.87 mg/l olan serum β 2-mikroglobulin düzeyinin term yenidoğnlarda 2.6 mg/l'ye düşüğünü bildirmiştir. Ceran, (15) sağlam ve terminde doğan 20 yenidoğanda serum konsantrasyonlarını 3.79 mg/l ± 0.89 olarak saptamıştır.

β 2-mikroglobulin 'in Böbreklerden Atılımı

β 2-mikroglobulin molekülü, çapının küçük olması nedeniyle kolayca intra ve ekstravasküler sahaya geçer. Buna karşılık proksimal renal tubulus hücreleri dışında intraselüler sahaya geçemez. Glomerülden süzüldükten sonra proksimal renal tubulus hücreleri tarafından endositoz ile geri emilen ve aminoasitlerine parçalanan β 2-mikroglobulinin yalnızca %0.1 kadarı idrarla atılır (55).

Mogensen ve arkadaşlarının (41) yaptığı deneyerde, yüksek dozda ornitin, arginin ve lizin'in intravenöz yolla infüzyonu sonrasında

tübüler proteinüri saptanmış ve bundan tübüler membran reseptörlerinin geçici blokajı sorumlu tutulmuştur. Burada albumin ekskresyonu ve daha fazla oranda da β 2-mikroglobulin ekskresyonu gözlenmiş ve protein ekskresyonunun bir saat içinde tekrar normale döndüğünü bildirilmiştir. β 2-mikroglobulin 'in ekskresyonuna en etkili madde lizindir ve diğerlerinden 3 ile 6 kat daha fazla etkilidir. Lizin konsantrasyonu arttıkça idrara kaçan β 2-mikroglobulin konsantrasyonu de % 60 artar. Büyük miktarlarda lizin verilerek plazma proteinlerinin tübüler transport hızı ölçülebilir (55).

Normal kişilerde idrarda β 2-mikroglobulin değerleri ilk kez Peterson ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (45). Bu araştırmacılar yaptıkları çalışmada 20 sağlam erişkinde 24 saatlik idrarda ortalama β 2-mikroglobulin düzeyini 120 mikrogram olarak saptamışlar ve cinsiyet farkı olmadığını bildirmiştirlerdir. Daha sonra Evrin ve arkadaşları (24) 58 erkek ve 61 kadında ve değişik yaş gruplarında yaptıkları çalışmada günlük β 2-mikroglobulin atılımını 50-200 mikrogram bulmuşlardır. Bu çalışmada idrar β 2-mikroglobulin değerlerinin yaş ilerledikçe yükselmeye eğilimli olduğu gösterilmiştir.

Wibell ve Karlsson'a göre (34, 62, 63) β_2 -mikroglobulin idrarla atılım hızı, idrar akım hızı ve sodyum ve diğer osmollerin atılımı ile ilgisizdir.

β_2 -mikroglobulin idrarda 37 derecede pH 6.0'in altında ise irreversibl olarak 2 saatte parçalanır (16, 55).

β_2 -mikroglobulin'in Prenatal ve Postnatal Ekskresyonu

β_2 -mikroglobulin 'in amniyotik sıvıdaki konsantrasyonları birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir (5, 16, 28, 32, 66). Bu incelemelerden çıkan sonuca göre konsantrasyon anneden çok fetus idrarı tarafından sağlanmaktadır. Amniyotik sıvıdaki β_2 -mikroglobulin miktarı, 24. gebelik haftasına kadar yapım hızına bağlı olarak artar. Daha sonra fetal tubuluslardan geri emilimin artması nedeniyle 35. gebelik haftasına kadar azalır (12, 42, 55). Karlson'a göre (34), sağlam yenidoğanlarda, doğumdan itibaren ilk birkaç günde β_2 -mikroglobulin 'in idrardaki miktarı yükselir. Üçüncü aya kadar yavaş yavaş erişkin seviyesine iner. Postnatal ilk günlerde idrarda β_2 -mikroglobulin yüksekliğinin nedeni, doğumda tübüler matürasyonun glomerüler filtrasyondan daha geri olması ile açıklanabilir (35).

Aperia ve Broberger (2), idrarda β_2 -mikroglobulin'i renal tübüler matürasyon indeksi olarak 32 ila 41 gestasyon haftaları arasında doğan preterm ve term yenidoğanlarda incelemişlerdir. Üriner β_2 -mikroglobulin ekskresyonu, ortalama 32.4 gestasyonel haftada doğan bebeklerde ortalama 35. gebelik haftasında doğanlara göre daha yüksek bulunmuştur. β_2 -mikroglobulinin idrarla atılımı 35-40.5 gebelik haftasındakilerde ise yeniden yükselmeye başlar. Bunun sebebi gestasyon yaşının artışıyla birlikte filtre edilen β_2 -mikroglobulin miktarının da düzenli bir artış göstermesi olarak düşünülmektedir. β_2 -mikroglobulinin fraksiyonel reabsorbsiyonu ise 32. haftada doğanlarda %87 iken 40. haftada %98'e yükselmektedir.

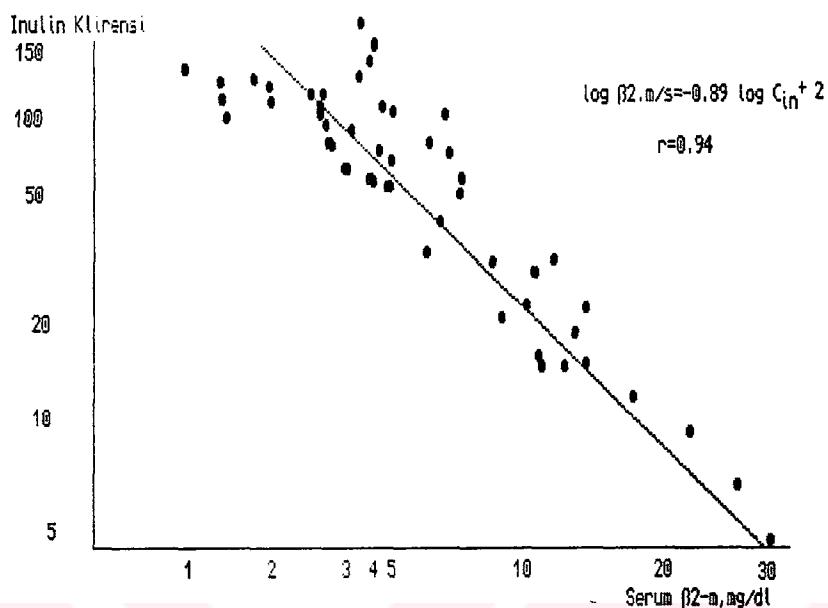
Van Oort ve arkadaşları (60), β_2 -mikroglobulin klirensi/kreatinin klirensi oranını yeni doğanlarda ve erken çocukluk döneminde proksimal tübüler fonksiyonun maturasyonunu göstermede invaziv olmayan ve hassas bir test olarak değerlendirmiştir. Doğumda 2.0 olan oranın bir yaşında 1.0 'e inmesi progresif tübüler matürasyonun göstergesi olarak düşünülmektedir (55). β_2 -mikroglobulin 'in fraksiyonel reabsorbsiyonu 21. ayda %98.32' den %99.95 olan erişkin değerine ulaşır.

Klinikte β_2 -mikroglobulin

β_2 -mikroglobulin, böbrek fonksiyonlarını göstermek için kullanılabilecek uygun bir maddedir. Normalde β_2 -mikroglobulin'in sadece %1 kadarı böbrek dışı yollardan atılır (63). Vücudu hemen hemen sadece böbrekler yoluyla terkettiği için serum β_2 -mikroglobulin seviyeleri glomerüler filtrasyon hızı ile ilişki gösterir. Bu yüzden glomerüler filtrasyon hızı düştükçe serum β_2 -mikroglobulin ve kreatinin düzeyleri birlikte artış gösterir. Tübüller reabsorbsiyon bozulursa β_2 -mikroglobulin'in idrara salınımı artar ve bazen %50'sinden fazlası idrarla atılır. β_2 -mikroglobulinin idrar düzeyi proksimal tubulus fonksiyonlarının, serum düzeyi de glomerüler filtrasyon hızının göstergesi olarak kullanılabilir.

Wibell (63), 61 erişkin hastada yaptığı incelemede glomerüler filtrasyon hızı ile serum β_2 -mikroglobulin düzeyi arasında kreatinin klorinsinden daha yüksek bir ilişki saptamıştır. Bu çalışmada inulin

kirensi ile β 2-mikroglobulin arasındaki ilişki şekil 1'de gösterilmiştir:



Şekil 1: İnulin kirensi ile β 2-mikroglobulin serum düzeyi arasındaki ilişki (63)

Glomerüler filtrasyon hızının normal olduğu, ancak β 2-mikroglobulin yapımının arttiği lösemi, lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi, multipl myeloma, ve Hodgkin Hastalığı gibi durumlarda β 2-mikroglobulin glomerüler filtrasyonun iyi bir göstergesi olamaz (56, 63).

Maligniteler dışında poliklonal lenfosit aktivasyonunun sözkonusu olduğu romatoid artrit, Sjögren hastalığı, sistemik lupus eritematosus, sarkoidoz, Crohn hastalığı anjiyoimmunoblastik lenfadenopati gibi kronik

inflamatuar hastalıklarda da yapım artışına bağlı yüksek β 2-mikroglobulin seviyeleri saptanır (13, 16).

Akut ve kronik hepatitte de serum β 2-mikroglobulin düzeylerinde artış saptanır. Kronik aktif hepatitte kronik persistan hepatite nazaran daha yüksek seviyeler ölçülür. Alkole bağlı karaciğer sirozu ve primer bilyer sirozda %80 hastada yüksek değerler bildirilmiştir (15).

Gebelik toksemisinde serum β 2-mikroglobulin düzeyi yükselir (42). Ayrıca sitomegalovirus, C tipi hepatit ve infeksiyöz mononükleozda da yapım artışı nedeniyle serum β 2-mikroglobulin düzeyi artar (8, 15, 43). Yenidoğanlarda steroid tedavisinde ve amniotik enfeksiyonda da glomerüler filtrasyon bozulmadığı halde artış beklenir (42). Solunum sıkıntısı sendromlu yenidoğanlarda plazma β 2-mikroglobulin konsantrasyonu yüksektir ve bu hastaların böbrek tubuluslarında sağlıklı yenidoğanlara göre daha az β 2-mikroglobulin reabsorbe edildiği gösterilmiştir (2).

Glomerüler Filtrasyon Hızı ve β 2-mikroglobulin

Glomerül filtrasyon hızı ölçümünde prensip, glomerülden sabit hızda ve tamamen filtre edilen ve tubulardan geri emilmeden ve sekrete edilmeden idrarla atılan bir maddenin klirensinin hesaplanmasıdır.

Bu amaçla inulin, polifruktozan-S, polietilenglikol,üre, kreatinin, vitamin B12 etilendiamintetraasetik asit, dietilentriaminpentaasetikasit, iotalamat, diatrizoat ve mannitol gibi maddeler kullanılmıştır (6) .

İnulin, 5200 molekül ağırlığında, moleküller çapı 15 Å olan bitkisel kaynaklı bir fruktoz polimeridir. İnulin klirensi glomerüler filtrasyonunun hesaplanması standart olarak kabul edilmiştir. Ancak eksojen kaynaklı olması nedeniyle klinikte özel çalışmalar dışında pratik kullanımı yoktur (4).

Kreatinin ise, tamamen kas kreatini ve fosfokreatini kökenlidir. Sağlam şahıslarda yıkım ve yapımı, böbreklerden atılımı sabittir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda oluşan kreatininin %60'ı ekstrarenal yollardan elimine edilmektedir (6). Ayrıca kreatininin bir kısmı proksimal tubulustan sekrete edilmektedir. Bu sekresyon glomerüler fonksiyon bozukluğu arttıkça daha da artar. Simetidin, trimetoprim, probenecid gibi maddeler de kreatinin sekresyonunu etkiler. Bunun dışında nonkreatinin kromojenler (protein, glukoz, asetoasetat, pirüvat, ürik asit, askorbik asit, sefalosporin ve bilirübinler) kan kreatininin ölçümünde hatalara neden olmaktadır. Bütün bunlara karşın kreatinin klirensi glomerüler filtrasyonunu ölçmek amacıyla en sık kullanılan ve güvenilir olduğu kabul edilen yöntemdir (29, 49). Ancak uzun süreli idrar toplamayı gerektirdiğinden pediatride uygulanması güçtür. Bu nedenle

çocuklarda glomerüler filtrasyon hızının daha kolay saptanması amacıyla çeşitli yöntemler araştırılmıştır. Schwartz ve arkadaşları (49, 50), kreatinin klirensinin serum kreatinini ile lineer bir korelasyon gösterdiğini saptamış ve pratik olarak idrar toplamaya gerek kalmaksızın kan kreatinini de¤eriyle saptanabildi¤ini bildirmi‰lerdir:

$$\text{GFR}(\text{ml}/1.73\text{m}^2) = k \times \text{boy(cm)} / \text{serum kreatinini (mg/dl)}$$

0-1 ya¤ için $k= 0.45$

1 ya¤ından sonra $k=0.55$

pretermlerde $k=0.34$

Glomerüler filtrasyon hızı göstergesi olarak kullanılacak ideal maddenin serum konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızı yarı yarıya azaldığı zaman iki katına ¢ıkmalıdır. Buradan hareketle ideal maddenin serum konsantrasyonunun logaritması = $a * \log(\text{inulin klirensi}) + b$ olmaktadır (63). Eğer maddenin ba¤ka bir ekskresyon yolu olursa veya ba¤ka bir yerde katabolize edilirse (a) de¤eri azalır. ¤ayet madde tamamen inulin gibi filtre edilirse yani klirensi inulin klirensi ile eşit olursa $a=-1$ olur. Aynı ¢ekilde maddenin yapımında bir de¤işiklik veya serum seviyesinde artma olursa bu katsayı benzer ¢ekilde etkilendir. Wibell ve arkadaşlarının (63) yaptığı bir çalışmada kreatinin için ölçülen a de¤eri -0.70 bulunmu‰ken, aynı çalışmada $\beta 2$ -mikroglobulin için bu de¤er -0.89 olarak saptanmıştır. Bu nedenle $\beta 2$ -mikroglobulin, kreatinine göre

glomerüler filtrasyonun gösterilmesinde daha ideale yakın bir maddedir (52, 63).

β_2 -mikroglobulin, tubuluslardan emilmekte oluşu nedeniyle direkt olarak klirensinin hesaplanmasımda kullanılamaz, ancak serum düzeylerinin ölçülmesi, glomerüler fonksiyonun göstergesi olarak klirens yöntemlerine iyi bir alternatiftir (38, 63).

Yenidoğanda Glomerüler Fonksiyonun Göstergesi Olarak β_2 -mikroglobulin

Prenatal dönemde ultrasonografik incelemelerde oligohidramnios saptanmışsa veya üriner sistem anomalisi şüphesi mevcutsa, doğumdan sonra uzun süren anüri veya akut böbrek yetersizliği söz konusuysa glomerüler fonksiyonlarının doğum sırasındaki durumunu bilmek gereklidir (5, 42). Hamilelik boyunca fetusa anne tarafından adeta hemodializ uygulanmaktadır (42, 43). Bu yüzden fetal böbrek fonksiyonları klirens yöntemleriyle ölçülemez (7, 10, 42, 49). Üre ve kreatinin plasenta yoluyla anneden fetusa geçtiği için ilk birkaç gün içinde yenidoğanın böbrek fonksiyonları hakkında doğru bilgi vermez (42). Doğumdan sonraki birkaç gün içinde anneden geçen kreatinin tamamen atılincaya kadar yenidoğan kanındaki kreatinin düzeyi klirens ölçümü için öngörülen sabit düzeye ulaşmamıştır (42).

Bu nedenle fetal ve erken yenidoğan döneminde glomerüler fonksiyonları göstermek için plasentayı geçmeyen bir maddenin ölçülmesine gereksinim vardır. Kullanılacak madde mümkün olduğu kadar glomerüler filtrasyon dışındaki olaylardan etkilenmemeli, ayrıca invaziv metodlara gerek kalmaması yönünden endojen kökenli olmalıdır. Bu kritereye uyan maddeler arasında en güvenilir olanı β 2-mikroglobulindir (63). β 2-mikroglobulin protein yapısındadır ve plasentayı geçemez; dolayısıyla fetusta ve yenidoğanda kan değerleri annenin değil, yenidoğanın glomerüler fonksiyonu ile ilgilidir (5, 6, 42, 55). Kordon kanından alınacak örnekteki β 2-mikroglobulin yenidoğan kanındaki düzeyin indirekt bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Aralık 1992 ve Haziran 1993 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 26.5 ve 41.5 gebelik haftaları arasında normal yolla veya sectio ile doğan 171 yenidoğandan kordon kanı örmekleri alınarak β 2-mikroglobulin düzeyleri ölçüldü.

Olgularda gebelik haftaları son adet tarihlerine göre hesaplandı. Son adet tarihi bilinmeyen veya şüpheli olan olgular için Dubowitz kriterlerine göre gebelik haftası saptandı (21). Tüm yenidoğanların ilk saatte ve 24 saatten sonra fizik muayeneleri yapıldı.

Bilinen veya sonradan tespit edilen böbrek yetersizliği ya da fonksiyon bozukluğu saptanan, sepsis düşünülen, intrauterin infeksiyon bulgusu saptanan, erken membran rüptürü, amnionitis, plasentitis olan

veya gestasyonel haftaya göre düşük doğum ağırlıklı 6 olgu çalışma dışı bırakıldı. Bu olgular ayrıca değerlendirildi. Diğer yenidoğanlar gebelik haftalarına göre 4 gruba ayrıldı:

Grup 1: 25-31 gebelik haftasında doğanlar (n=6)

Grup 2: 32-34 gebelik haftasında doğanlar (n=7)

Grup 3: 35-37 gebelik haftasında doğanlar (n=15)

Grup 4: 38-41.5 gebelik haftasında doğanlar (n=137)

Yöntem

Kordon kanları bekletilmeden plastik tüplere alındı ve hemen santrifuje edildi. Ayrılan serum -20°C'de derin dondurucuya konularak biriktirildi. Bunun mümkün olmadığı durumlarda 72 saat geçmemek kaydıyla buz dolabında saklandı ve daha sonra derin dondurucuya nakledildi.

β_2 -mikroglobulin düzeyleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarında radioimmunoassay metoduyla Diagnostic Products Corporation' dan Coat-A-Count IRMA kitleri kullanılarak ölçüldü.

Prensip

I^{125} ile işaretlenmiş anti- $\beta 2$ -mikroglobulin antikorları ile kaplanmış polistren tüplerde $\beta 2$ -mikroglobulin bağlanır. Bağlanmamış radyoaktif antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra gamma sayıcı ile radyoaktivite ölçülür ve standart ayıraçlar için çizilen semilogaritmik grafikten hesaplanır.

İşlemin Hassasiyeti

İşlem ile 1.8 mg/l gibi düşük değerler ölçülebilmektedir.(16)

İşlemin Özgüllüğü

Kullanılan RIA kiti ile yüksek IgG konsantrasyonlarında bile (20.0 ng/ml) çapraz reaktivite olmadığı, ayrıca yüksek serum bilirübini ve hemolizin etkisiz olduğu ve sonuçları etkilemediği bildirilmiştir (16).

Deney

16 adet tüp işaretlendikten sonra bunlara standardizasyon ayıraçları konuldu. Ölçümü yapılacak serumlar 1/21 oranında sıfır kalibratörü ile sulandırıldıktan sonra bütün tüplere 10 mikrolitre ilave edildi. Standardizasyon tüplerine ve serum tüplerine 200'er mikrolitre $\beta 2$ -mikroglobulin tampon çözeltisi ilave edildi. Uygun çalkalayıcı ile dakikada 200 kez 30 dakika çalkalanarak karıştırıldıktan sonra tüpler tamamen boşaltıldı ve 2 ml yıkama çözeltisi ilave edildikten sonra tekrar boşaltıldı.

Her tübe 200 mikrolitre $^{125}\text{-}\beta 2\text{-mikroglobulin}$ antikoru içeren sıvı konuldu. Tekrar 30 dakika karıştırıldı ve iki kez yıkama solusyonu konularak yıkanan tüpler boşaltıldı. Gamma- sayıcı ile ölçüme başlandı. Serum örneklerinin sonuçları sulandırma faktörü olan 21 ile çarpıldı. Semilogaritmik kağıt üzerine standardizasyon tüplerinden elde edilen sonuçlar işaretlenerek 7 nokta birleştirildi ve kalibrasyon eğrisi elde edildi. Bu eğri üzerinde serum sonuçları işaretlenerek karşılıklarına gelen mg/l cinsinden sonuçlar kaydedildi.

Bu kitin kullanılmasıyla bir olguda kordon kanında $\beta 2\text{-mikroglobulin}$ düzeyinin ölçümünün maliyeti 30000.- TL idi. ($1\$=10000\text{.- TL}$)

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiki olarak değerlendirilmesi ve grafiklerin çizilmesi amacıyla "SPSS for Windows ver. 5.0" istatistik programı kullanıldı. Bu program yardımıyla standart sapma ve ortalamalar hesaplandı. $\beta 2\text{-mikroglobulin}$ değerleri ile gestasyon haftası, boy, ağırlık arasında ayrı ayrı korelasyon arandı. Olgular gestasyonel haftalarına göre gruplandı. Bu gruplar arasında eşlenmemiş seriler için Fisher'in student t-testi yardımıyla ortalamaların farkının istatistiksel anlamlılığı araştırıldı.

BULGULAR

Kordon kanında β 2-mikroglobulin düzeyi ölçülen toplam 171 yenidoğanın 6'sı çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan 165 yenidoğandan 82'si (%49.7) kız ve 83'ü (%50.3) erkekti. Bu yenidoğanlardan 144'ü (% 87) vaginal yolla, 21'i (%13) ise sectio ile doğdu.

Çalışmaya alınan olguların gebelik haftaları, doğum şekilleri, ağırlıkları, boyları, kordon kanındaki β 2-mikroglobulin değerleri sırasıyla grup 1 için tablo 1'de, grup 2 için tablo 2'de, grup 3 için tablo 3'te ve grup 4 için tablo 4'de sunulmuştur. Grup 1'de kordon kanı β 2 mikroglobulin düzeyi ortalama 10.7 ± 2.89 mg/l; grup 2'de 8.10 ± 2.89 mg/l; grup 3'te 4.18 ± 2.33 mg/l ve grup 4'de 3.29 ± 1.24 mg/l bulundu.

Çeşitli nedenlerle çalışma dışına çıkartılan olgular da tablo 5'te gösterilmiştir.

Şekil 2'de gestasyon haftasına göre grupların kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeylerinin ortalama ve standart sapmaları grafik ile ifade edilmiştir. Bu gruplar eşlenmemiş serilerde t-testi yardımıyla karşılaştırıldı. Grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($t=1.62$, $p=0.13$). Aynı şekilde grup 3 ile grup 4 arasında da fark bulunamadı ($t=1.46$, $p=0.16$). Grup 2 ile grup 3 arasındaki fark ise istatistikî olarak anlamlı idi ($t=3.15$, $p<0.01$).

Şekil 3'te tüm olgularda β 2-mikroglobulin ile boy, şekil 4'te tüm olgularda β 2-mikroglobulin ile ağırlık ve şekil 5'te ise tüm olgularda β 2-mikroglobulin ile gestasyonel hafta arasındaki korelasyon ve regresyon çizgisi grafik olarak gösterilmiştir. Kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyinin gebelik haftası ile ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı -0.68; boy ile ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı -0.47; ağırlık ile ilişkisi incelendiğinde ise korelasyon katsayısı -0.47 bulundu. Bu değerler istatistikî olarak anlamlıdır.

Tablo 1: Grup 1'de yer alan olgular

No	Soyadı	Gebelik Haftası	Doğum Şekli	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Kordon kanı B2-Mikroglobulin düzeyi (mg/l)
1	N	31	N	2200	46	11.5
2	S	31	SC	1300	39	10.0
3	S	31	SC	1440	40	9.3
4	F	30	N	1470	42	12.0
5	A	30	SC	1745	30	6.4
6	F	27	N	1050	36	15.0
Ortalama		29.92		1534	38.8	10.7
Standart sapma		1.7		398	5.46	2.89
Standart hata		0.08		39	0.16	1.18

Tablo 2: Grup 2'de yer alan olgular

No	Soyadı	Gebelik Haftası	Doğum Şekli	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Kordon kanı B2-Mikroglobulin düzeyi (mg/l)
1	A	35	N	2050	45	5.4
2	M	35	N	2000	44	5.7
3	G	34	SC	2276	44	11.4
4	N	34	SC	2500	47	9.0
5	H	32	N	1960	45	9.0
6	A	32	SC	2600	44	4.6
7	I	36	N	2600	48	11.6
Ortalama		33.93		2284	45.29	8.10
Standart sapma		1.43		285	1.60	2.89
Standart hata		0.12		98	0.53	1.09

Tablo 3: Grup 3'te yer alan olgular

No	Soyadı	Gebelik Haftası	Doğum Şekli	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Kordon kanı B2-Mikroglobulin düzeyi (mg/l)
1	H	37	N	3150	49	4.6
2	A	37	N	3700	52	3.3
3	K	37	N	3300	50	4.9
4	M	37	N	2900	50	1.7
5	K	37	N	2700	48	1.6
6	A	37	N	3000	52	8.6
7	G	36	SC	3470	49	2.0
8	H	36	N	3200	50	7.2
9	S	36	N	2500	48	3.5
10	G	36	N	2550	49	6.5
11	H	36	N	2700	48	2.9
12	B	36	N	2800	50	5.3
13	M	36	SC	2543	45	2.2
14	M	36	SC	2450	45	2.1
15	T	36	N	2650	47	5.3
Ortalama		36.37		2908	48.8	4.18
Standart sapma		0.48		383	2.1	2.33
Standart hata		0.54		107	0.61	0.60

Tablo 4: Grup 4'te yer alan olgular

No	Soyadı	Doğum Şekli	Gebelik Haftası	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Kordon kanı B2-Mikroglobulin düzeyi (mg/l)
1	Ö	SC	42	3600	51	3.7
2	L	N	42	3750	52	3.7
3	N	N	42	3650	50	4.7
4	R	N	42	3200	49	2.9
5	N	N	41	3050	48	3.0
6	S	N	41	3800	52	3.0
7	A	N	41	3450	49	2.2
8	G	SC	41	3800	52	2.3
9	T	N	41	3750	53	3.1
10	E	N	41	3500	50	3.6
11	H	N	41	4150	52	3.7
12	R	SC	41	2950	50	2.4
13	F	SC	41	3350	51	5.7
14	A	N	41	4450	50	2.1
15	M	N	41	3700	53	2.9
16	S	N	41	4050	52	4.1
17	T	N	41	3200	49	3.9
18	T	SC	41	3000	48	2.9
19	N	N	41	3550	51	1.7
20	S	N	41	3350	52	2.0
21	S	N	41	3350	52	1.1
22	O	N	41	3700	52	2.4
23	N	N	41	3400	50	4.7
24	G	N	41	3750	51	4.4
25	F	N	41	3400	50	3.9
26	N	N	41	3950	52	3.5
27	M	N	41	3550	50	2.5
28	E	N	40	3150	51	2.2
29	K	N	40	3150	51	2.2
30	A	SC	40	3800	51	2.4
31	G	N	40	3700	50	3.8
32	N	N	40	3150	50	4.9
33	F	N	40	3150	50	4.9
34	F	N	40	3350	50	3.6
35	B	N	40	3000	50	2.3
36	H	N	40	4850	55	3.5
37	H	N	40	3250	50	3.7
38	N	N	40	3480	50	4.6
39	S	N	40	4200	52	3.5
40	N	N	40	3500	51	2.6
41	H	N	40	3500	51	2.6
42	H	N	40	3250	44	1.6
43	H	N	40	3250	50	4.4
44	N	N	40	3750	51	2.6
45	S	N	40	3400	50	5.7
46	S	N	40	3650	50	4.7

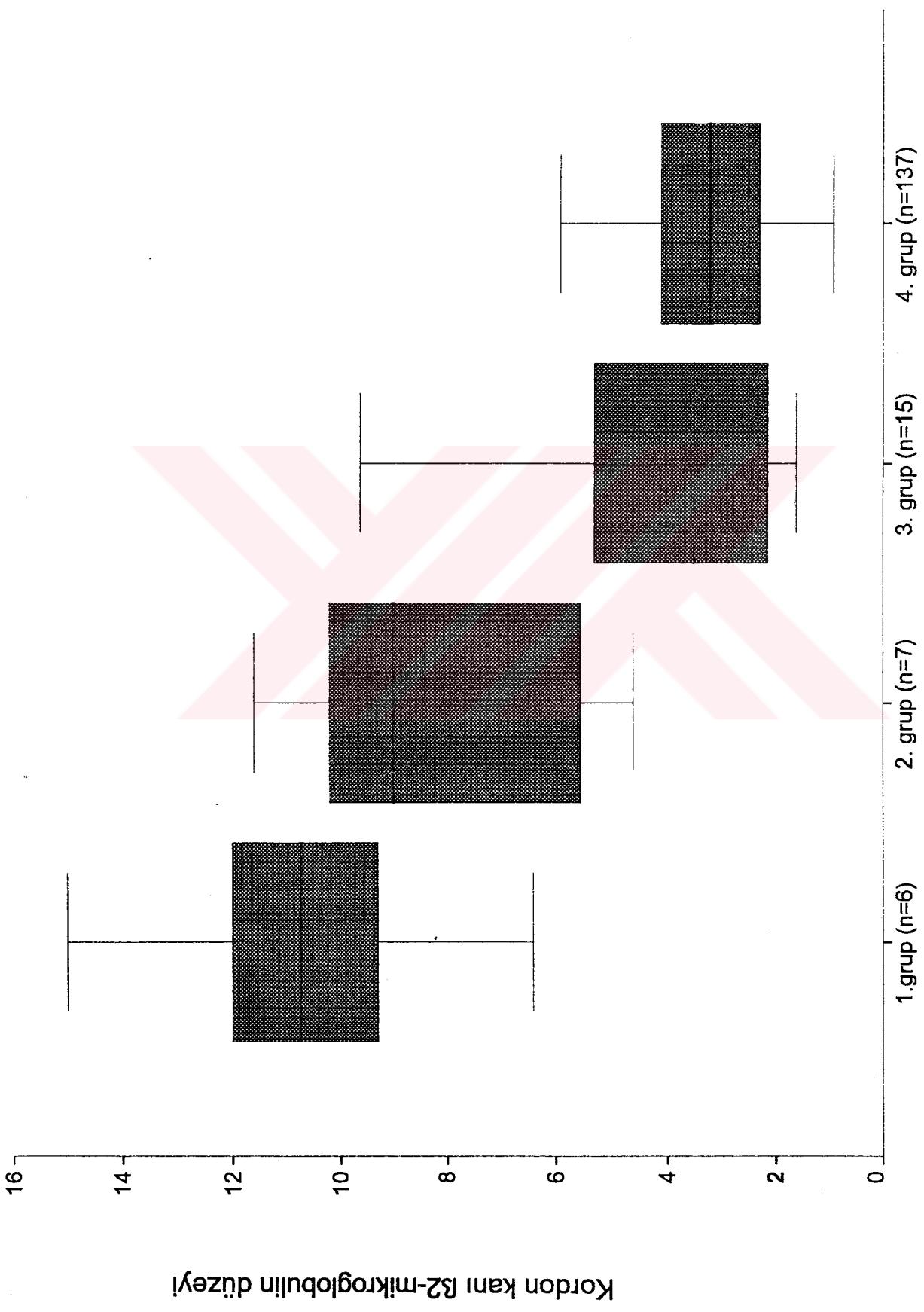
47	G	N	40	3700	52	4.8
48	A	NN	40	4200	53	3.2
49	G	NN	40	3350	49	2.9
50	A	NNN	40	3350	50	4.8
51	K	NN	40	3850	55	2.5
52	S	NN	40	3580	50	2.7
53	E	NNN	40	3080	52	2.9
54	E	NN	40	3100	47	3.6
55	H	NN	40	4550	50	3.1
56	G	N	40	3200	50	2.9
57	Z	SC	40	3750	52	3.1
58	A	N	40	4050	52	3.9
59	F	NN	40	2750	50	1.7
60	G	NN	40	4200	52	1.7
61	K	NN	40	3900	52	2.0
62	F	NN	40	3250	50	1.1
63	H	NN	40	3250	50	0.9
64	A	N	40	3200	50	4.0
65	G	SC	40	3700	52	5.4
66	A	N	40	3250	50	4.8
67	H	N	39	3250	50	5.0
68	F	NN	39	3320	50	1.4
69	N	NN	39	3350	50	1.8
70	P	NN	39	3420	49	3.1
71	N	NN	39	3420	49	3.1
72	E	N	39	1300	40	3.5
73	S	SC	39	3150	50	4.6
74	S	N	39	3650	52	4.8
75	D	N	39	3750	52	4.8
76	A	NN	39	3400	52	5.5
77	E	N	39	3400	52	5.5
78	S	NN	39	3150	50	3.0
79	H	NN	39	3150	50	3.8
80	N	NN	39	3350	50	4.6
81	T	NN	39	3700	51	4.0
82	E	NN	39	3700	51	2.2
83	E	NNN	39	3050	47	5.5
84	S	NN	39	3600	52	3.7
85	R	NN	39	3400	50	3.9
86	N	NN	39	3500	52	3.8
87	S	NN	39	3420	50	1.5
88	G	NN	39	3800	52	3.8
89	S	NN	39	2800	48	4.9
90	S	NNN	39	2850	49	3.2
91	P	N	39	3100	50	4.6
92	M	SC	39	4100	52	3.9
93	M	N	39	2700	48	3.5
94	A	NN	39	3000	48	3.6
95	Z	NN	39	3900	51	4.1
96	M	NN	39	2800	48	3.2
97	M	NN	39	2900	49	3.7
98	H	N	39	3550	52	3.7

99	A	N	39	3700	50	2.1
100	S	NN	39	3400	50	1.6
101	A	NN	39	3650	50	3.5
102	F	NN	39	3300	50	1.8
103	Y	NN	39	2650	51	1.6
104	I	NN	39	3100	49	1.3
105	F	NN	39	3150	49	2.4
106	S	NN	39	3200	52	1.6
107	B	NN	39	3500	52	1.5
108	S	NN	39	3800	50	2.3
109	U	NN	39	3200	52	2.5
110	F	NN	39	3050	51	3.4
111	S	NN	39	3200	50	1.3
112	E	NN	39	3600	52	2.2
113	M	NN	39	3200	50	2.7
114	G	NN	39	2800	48	4.2
115	M	NN	39	3000	52	5.3
116	R	NN	39	3000	51	5.3
117	N	NN	39	3050	50	2.0
118	G	NN	39	3650	50	3.0
119	H	NN	38	3400	50	1.6
120	N	NN	38	3020	54	1.7
121	B	NN	38	2900	50	4.7
122	H	NN	38	3000	50	4.5
123	B	NN	38	3000	50	2.1
124	R	NN	38	3000	50	1.7
125	G	N	38	3450	50	3.5
126	A	SC	38	4150	53	2.0
127	A	N	38	2350	49	2.6
128	A	N	38	4600	52	5.9
129	A	N	38	3050	49	5.7
130	H	N	38	3600	50	5.9
131	F	SC	38	3300	50	5.1
132	H	N	38	3250	49	3.6
133	N	NN	38	2800	50	2.3
134	N	NN	38	3600	52	4.3
135	G	N	38	2850	49	2.6
136	N	NN	38	2700	42	2.3
137	A	N	38	2550	50	2.0
Ortalama			39.5	3394	50.37	3.29
Standart sapma			0.96	459	1.9	1.24
Standart hata			0.71	162	2.2	0.11

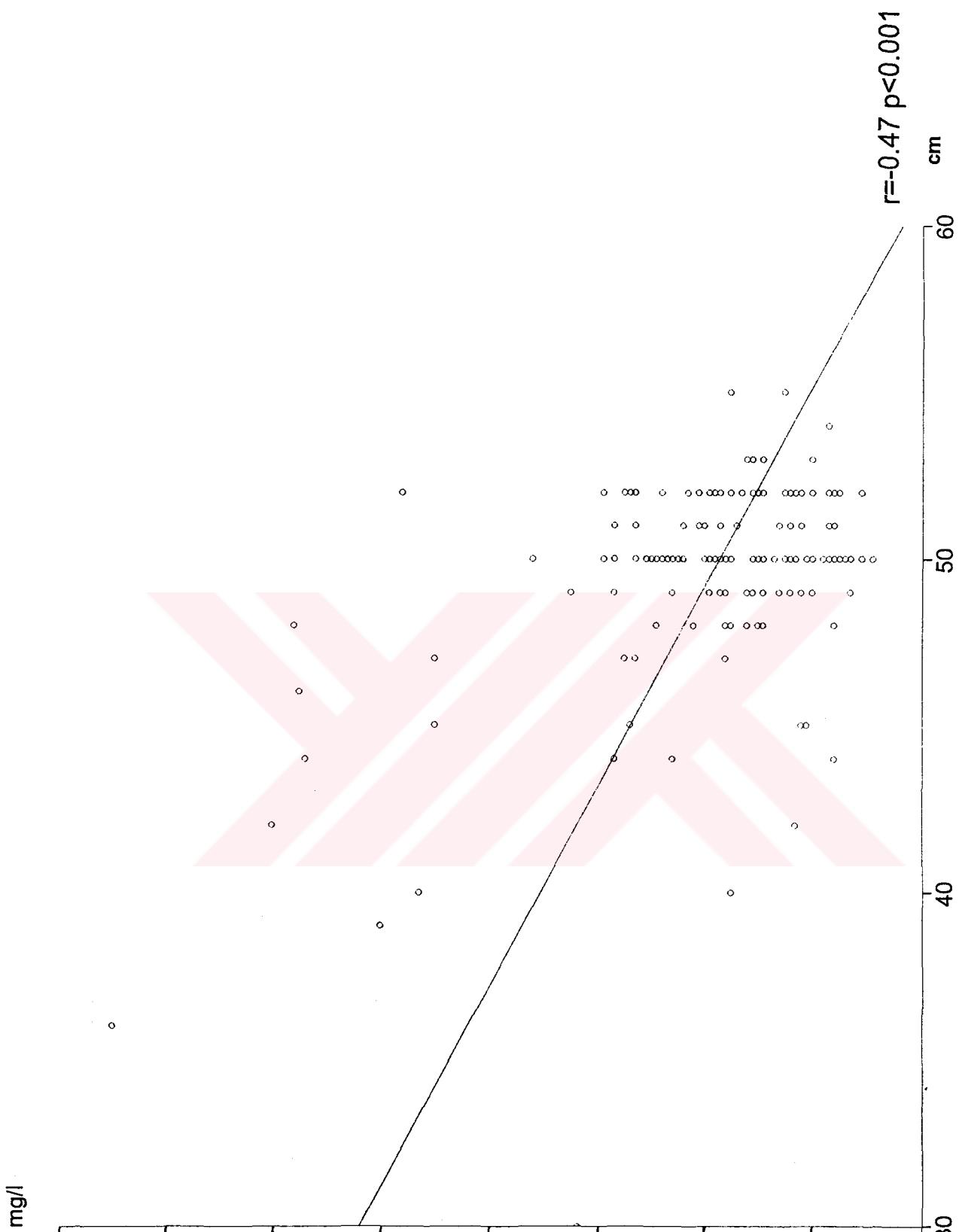
TABLO 5: Çalışma dışı bırakılan olgular ve nedenleri

Olgu no	İsim	Gebelik haftası	Ağırlık (g)	Boy (cm)	Kordon kanı ß2-mikroglobulin düzeyi (mg/l)	Olguların Özellikleri
1	TÜ	40	2950	49	10.2	Intrauterin gelişme geriliği, oligohidramnios
2	GB	34	2250	44	11.2	Immune Rh uyuşmazlığı nedeniyle intrauterin transfüzyonlar
3	FT	25	900	36	15.5	Oligohidramnios, SGA, fetal distress sendromu
4	EA	39	1300	40	3.5	Down Sendromu, erken membran rüptürü, oligohidramnios, kardiyak anomaliler, akut böbrek yetersizliği, 6. günde eksitus
5	GU	39.5	3400	50	7.4	Glikojen depo hastalığı, bilateral lobüler pnömoni, hipoglisemi, kalp yetersizliği sonucu eksitus
6	AY	40	4200	53	3.2	Sağ

Şekil 2: Grupların kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulin düzeylerinin ortalama ve standart sapmaları

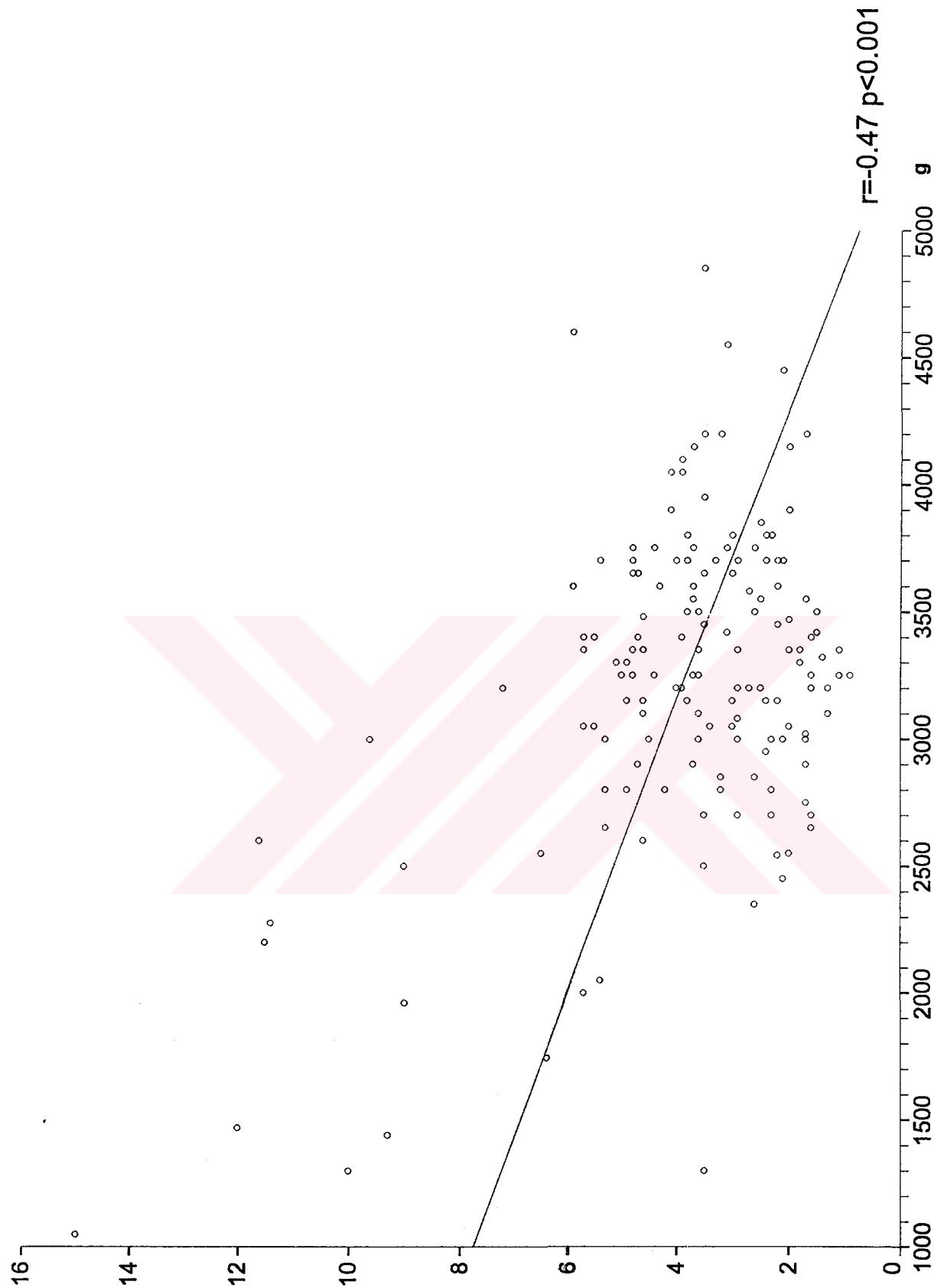


Şekil 3: Kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulin düzeyi ile doğum boyu ile arasındaki ilişki

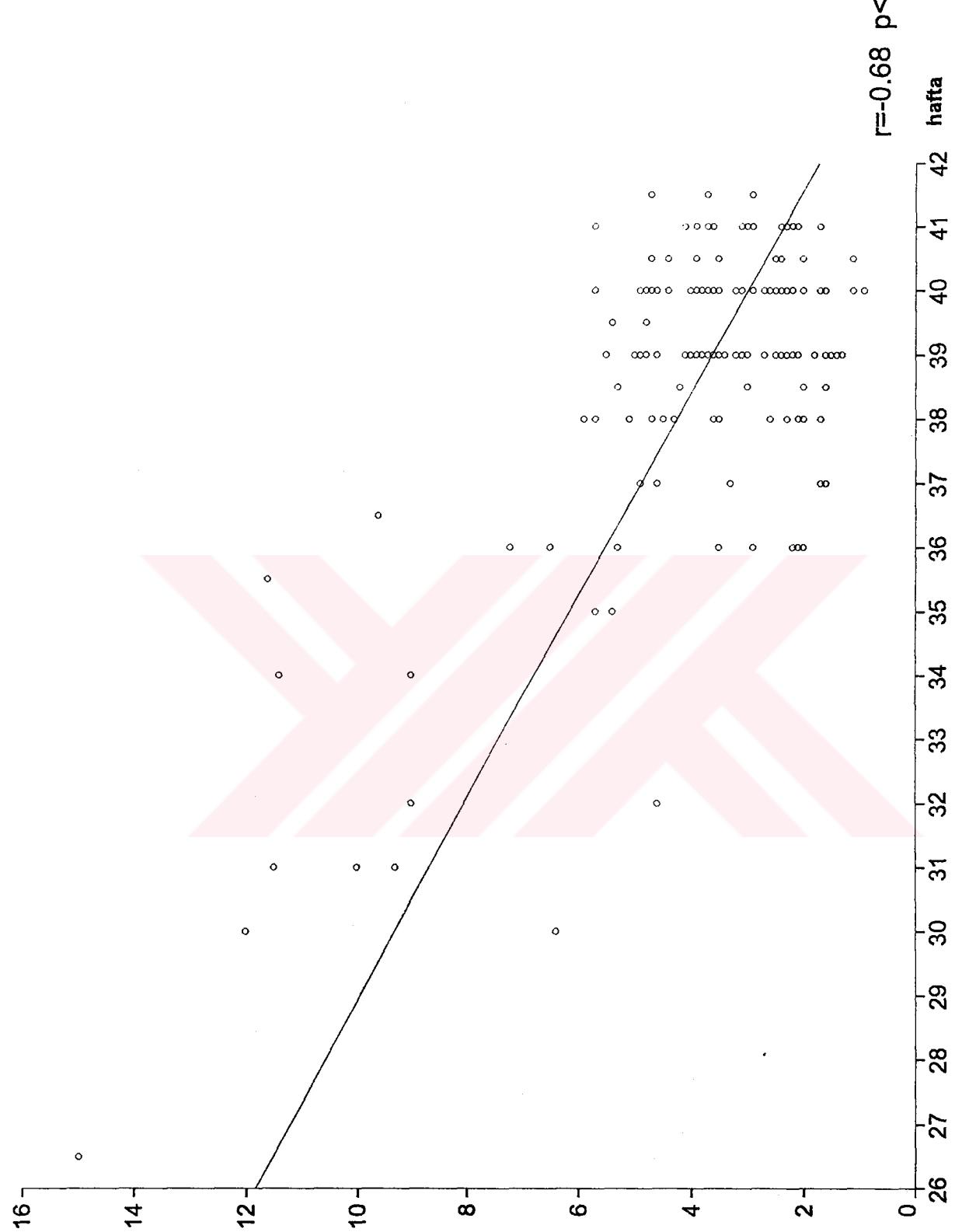


Kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulin düzeyi

Kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulin düzeyi



Şekil 4: Kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulin düzeyi ile doğum ağırlığı ile arasındaki ilişki



Şekil 5: Kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulin düzeyi ile gestasyon haftası ile arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Çocuklarda böbrek hastalıkları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çocuklarda hastalıkların bir kısmı konjenitaldır ve yenidoğan döneminden itibaren böbrek fonksiyonları bozulabilir. Hastaların mümkün olduğu kadar erken tanınarak izlenmeleri ve tedavi edilmeleri son dönemde böbrek hastalığından korunmayı sağlar (31, 42). Günlük uygulamada glomerüler fonksiyonlarının göstergesi olarak serum kreatinin ve üre düzeyi ölçümleri kullanılmaktadır. Ancak yenidoğan döneminde kreatinin ve üre düzeyleri anneden geçen üre ve kreatininden etkilendiği için özellikle ilk günlerde bilgi vermez. Buna karşılık serum $\beta2$ -mikroglobulin düzeyi ölçümu, annenin serum düzeyinden etkilenmez ve glomerüler filtrasyon hızının güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu konuda sınırlı sayıda yenidoğanı içeren birkaç çalışma yapılmıştır.

Van Oort ve arkadaşları (60), sağlıklı yenidoğanlarda neonatal dönemde ortalama serum $\beta2$ -mikroglobulin düzeyini 3.54 mg/l olarak ölçmüştür. Nolte ve arkadaşları (42) ise, 38-42 gestasyonel haftada doğan 28 yenidoğanın kordon kanlarında

ortalama β 2-mikroglobulin düzeyini 2.6 mg/l olarak saptamışlardır. Yurdumuzda yapılan bir çalışmada Ceran (15), 20 sağlıklı term yenidoğanda kordon kanındaki β 2-mikroglobulin düzeyini ortalama 3.79 mg/l olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda 137 sağlıklı term yenidoğanda (Grup4) kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyi 3.29 ± 1.24 mg/l bulunmuştur. Bu değer, Nolte, van Oort ve Ceran'ın küçük gruptarda bildirdikleri değerlere benzemektedir. Bu grupta istatistikî olarak yeterli olan 100'ün üzerinde denek vardı ve standart hata 0.11 gibi düşük ölçüldü (48, 61). Bu nedenle, saptadığımız düzeyin, terminde yeniden doğanların kordon kanı β 2-mikroglobulin normal değeri olarak kullanılmasının, güvenilir olduğunu düşünmektediriz.

Araştırmamızda prematürelerde, kordon kanı ortalama β 2-mikroglobulin düzeylerinin terminde yeniden doğanlardakine göre yüksek olduğu görülmüştür. Grup 1 ve grup 2 kordon kanı ortalama β 2-mikroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken ($t = 1.62$, $p = 0.13$), grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($t = 3.15$, $p < 0.01$). Grup 3 ile grup 4 ortalamaları arasındaki fark da anlamsız bulunmuştur ($t = 1.46$, $p = 0.16$). Grup 2, 32-34 gebelik haftasında doğan prematüreleri, grup 3 ise, 35-37 gebelik haftasında

doğanları kapsamaktadır. 34-36 gebelik haftasında yeni nefron yapımı tamamlandığı ve bu dönemde glomerüler filtrasyon hızının hızla arttığı bilinmektedir (10,49). 34 hafta öncesinde ve 36 hafta sonrasında ise glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklik daha yavaştır. Bulgularımız bu klasik bilgi ile uyumludur ve kordon kanındaki β 2-mikroglobulin düzeyinin, glomerüler filtrasyon hızının iyi bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki tüm olgular için boy ve ağırlık ile kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyi ilişkisini araştırdık. Her iki parametre için de kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.47$, $p < 0.001$). Benzer şekilde gestasyon haftası ile kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir negatif korelasyon görülmüştür ($r = -0.68$, $p < 0.001$). Bu bulgular fetusta glomerüler filtrasyon artışını ifade eden literatürle uyumludur (5, 10, 11, 25, 42, 49, 50, 54, 55, 56, 65, 66).

Nolte (42), yaptığı ölçümlerde, 25-31 gebelik haftaları arasında doğan 18 prematürede kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyinin 3.87 ± 0.56 mg/l, 32-34 haftalar arasında doğan 40 prematürede 3.4 ± 0.58 mg/l, 35-37 haftalar arasında doğan 47 prematürede ise 3.26 ± 0.64 mg/l olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda ölçülen değerler ise bu değerlerden farklı olarak daha yüksektir.

Araştırmamızda gruplara ait standart hatalar küçüktür. Buna dayanarak sonuçlarımızın kendi içinde tutarlı olduğunu öne sürebiliriz (48, 61). Öte yandan glomerüler filtrasyon hızı göstergesi olarak kullanılan bir maddenin serum konsantrasyonunun, glomerüler filtrasyon hızı iki katı artınca yarı yarıya azaldığı bildirilmektedir (63). Schwartz ve arkadaşları (49), değişik gestasyon haftasında doğan yenidoğanlarda inülin klirensi yöntemiyle glomerüler filtrasyon hızını ölçmüştür ve bu değerin, 32-35.5 haftalar arasında 15.3 ± 5.6 ml/dak/ 1.73 m^2 iken 38-42 haftalar arasında doğanlarda 40.6 ± 14.8 ml/dak/ 1.73 m^2 'ye yükseldiğini, yani yaklaşık iki katına çıktığını bildirmiştir. Bu durumda serum β_2 -mikroglobulin düzeyinin de yarı yarıya azalması beklenir. Araştırmamızda Schwartz'ın çalışmasındaki benzer grupların (grup 2 ile grup 4'ün) kordon kanı β_2 -mikroglobulin düzeyleri incelendiğinde ortalama 8.10 ± 2.89 'dan 3.29 ± 1.24 değerine indiğini saptadık. Wibell (63) ise, erişkinlerde yaptığı çalışmada inülin klirensi 40 ml/dak/ 1.73 m^2 iken serum β_2 -mikroglobulin düzeyinin 3.75 mg/l olduğunu, buna karşın inülin klirensi 15 ml/dak/ 1.73 m^2 iken serum β_2 -mikroglobulin düzeyinin 8.98 olduğunu göstermiştir. Şekil 1'de gösterildiği biçimde Wibell'in

yaptığı çalışmada inülin klirensleri ile bunlara uyan serum $\beta2$ -mikroglobulin düzeyleri incelenirse prematürelerde bizim saptadığımız değerlerle uyumluluk gözlenir.

Bu şekilde kordon kanında $\beta2$ -mikroglobulin seviyesini saptayarak, yenidoğanın glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması da mümkün olabilir. Ancak bunun için inülin klirensi gibi standart bir klirens tekniği ile karşılaştırmalı ayrı bir çalışma gerekmektedir. Bizim çalışmamızda bu amaçlanmamış, geniş bir seride kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulindüzeyleri irdelenmiş ve noninvazif bir tarama testi olarak $\beta2$ -mikroglobulin'in bu konuda kullanılmasına dikkat çekilmek istenmiştir.

Bu araştırma sırasında çalışma dışında bırakılmış olan birinci, dördüncü ve altıncı oglular kordon kanı $\beta2$ -mikroglobulin düzeyleri açısından ilginçtir. Birinci olguda, prenatal ultrasonografi uygulanmış ve oligohidramnios ve gelişme geriliği saptanmıştır. Kordon kanında ölçülen $\beta2$ -mikroglobulin düzeyinin saptadığımız normal değerlerin iki standart sapmasının üzerinde oluşu böbrek patolojisini desteklemektedir. Ancak aile incelemeye izin vermedi. Dördüncü olgunun multipl anomalileri mevcuttu ve kalp yetersizliği tablosuyla 4. günde kaybedildi. Klinik seyirde anüri gözlenmiştir. Yapılan otopside böbrek yapısının normal bulunması anürünün kalp

yetersizliğine sekonder olduğunu ve aynı zamanda kordon kanında ölçülen β_2 -mikroglobulinin normal olması da başlangıçta glomerüler fonksiyonun iyi olduğunu göstergesi olarak kabul edildi. Altıncı sıradaki olguda prenatal ultrasonografik incelemeyle sağda hidronefroz saptanmış ve doğumdan sonra opere edilmiştir. Ameliyat öncesi yapılan tetkiklerinde kordon kan β_2 -mikroglobulin düzeyinin de gösterdiği gibi glomerüler fonksiyon normal bulunmuştur.

Sonuç olarak, kordon kanında β_2 -mikroglobulin düzeyinin saptanması, yenidoğanda glomerül fonksiyonunu ölçmek için kullanılabilecek, uygulaması kolay, noninvaziv ve ucuz bir yöntemdir. Kordon kanı β_2 -mikroglobulin değeri intrauterin dönemde farkedilen üriner sistem anomalisinin böbrek fonksiyonunu ne kadar etkilediğini yansıtır. Ayrıca, ağır böbrek anomalişi şüphesi olan fetustan kordosentez yardımıyla örnek alınıp glomerül fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunabilir. Yöntem bir tarama testi olarak kullanılmaya da uygundur.

SONUÇ

Bu çalışmada sağlıklı term ve değişik gestasyon haftasında doğan preterm yenidoğanların kordon kanında β 2-mikroglobulin düzeylerini saptayarak, bu testi yenidoğanın böbrek fonksiyonlarının araştırılmasında günlük kullanıma sokmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Sağlıklı terminde yenidoğanlarda (grup 4) kordon kanında β 2-mikroglobulin düzeyleri 3.29 ± 1.24 mg/l bulundu. Standart hata 0.11 idi ve istatistik olarak yeterli denek sayısı vardı ($n=137$). Bulduğumuz değer daha önce küçük gruptarda bildirilen yenidoğan serum β 2-mikroglobulin düzeylerine benzemekteydi.
2. Prematürelerde kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyleri terminde yenidoğanlardan daha yükseltti ve bu düzey gestasyon haftası ilerledikçe azalmaktaydı. Kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyleri 25-31 gebelik haftasında doğanlarda (grup 1), 10.7 ± 2.89 mg/l, 32-34 gebelik haftasında doğanlarda (grup 2), $8.10 \pm$

2.89 mg/l, 36-37 gebelik haftasında doğanlarda (grup 3), 4.18 ± 2.33 mg/l bulundu.

3. Grup 1'de ölçülen kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyleri ile grup 2'de ölçülen düzeyler arasında fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.13$). Aynı şekilde grup 3 ve grup 4 arasındaki fark ta istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.16$). Ancak 2. grup ile 3. grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.01$) ve bu iki grup arasındaki dönem, glomerül filtrasyonunun hızlı artış zamanı olan 34-36. gestasyonel haftalara uymaktaydı.

4. Kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyleri ile gestasyon haftası arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptandı ($r=-0.68$, $p<0.001$). Bu bulgu glomerüler filtrasyon hızı artışı ile uyumluydu. Aynı şekilde boy ve ağırlık ile de kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyleri arasında korelasyon saptandı. (Her ikisinde de $r=-0.47$, $p<0.001$).

5. Bu bulgularla kordon kanında ölçülen β 2-mikroglobulin düzeyinin yenidoğanın böbrek fonksiyonu ile iyi bir ilişki gösterdiği ve günlük uygulamada böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak kullanılabileceği söylenebilir.

Özet

Yenidoğanda, ilk günlerde, böbrek fonksiyonlarının ölçülmesinde serum üre ve kreatinin düzeyleri güvenilir değildir. Bu dönemde serum β 2-mikroglobulinin glomerüler fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada sağlıklı term ve değişik gestasyon haftasında doğan preterm yenidoğanların kordon kanında β 2-mikroglobulin düzeylerini saptayarak, bu testi yenidoğanın böbrek fonksiyonlarının araştırılmasında günlük kullanıma sokmak amaçlanmıştır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 25-41.5 gebelik haftaları arasında normal yolla veya sectio ile doğan 171 yenidoğandan kordon kanı örnekleri alınarak β 2-mikroglobulin düzeyleri radioimmunoassay yöntemiyle ölçüldü. Altı olgu çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı ve 165 yenidoğan gestasyon haftalarına göre grplandırıldı. 25-31 gestasyon haftalarında doğanlar ($n=6$) grup 1'i, 32-34 gestasyon haftalarında doğanlar ($n=6$) grup 2'yi, 35-37 haftalar arasında

doğanlar (n=15) grup 3'ü, 38.5-41.5 gebelik haftasında doğanlar (n=137) grup 4'ü oluşturdular.

Grup 1, 2, 3, 4'ün kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyleri ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla 10.27 ± 2.89 mg/l, 8.10 ± 2.89 mg/l, 4.18 ± 2.33 mg/l, 3.29 ± 1.24 mg/l bulundu. Her bir gruba ait standart hata da küçüktü. Grup 1 ve grup 2 ortalamaları arasındaki fark ile grup 3 ve grup 4 ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla $p=0.13$, $p=0.16$). Buna karşılık grup 2 ile grup 3 ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). Bulgumuz, bu dönemde nefronogenezin tamamlanmasıyla açıklanmıştır. Kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyi gestasyon haftası, doğum boyu ve doğum ağırlığı ile negatif korelasyon göstermiştir. (Korelasyon katsayıları sırasıyla -0.68, -0.47, -0.47).

Sonuç olarak kordon kanı β 2-mikroglobulin düzeyinin erken yenidoğan döneminde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Amiot PL, Adinolfi M : Serum β_2 -microglobulin concentration and its prognostic value in lymphomas. Eur J Cancer, 15: 791-796, 1979.
2. Aperia A, Broberger U : β_2 -microglobulin, an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn. Acta Ped Scan, 68: 669-676, 1979.
3. Arant BS Jr. : Postnatal development of renal function during the first year of life. Pediatr Nephrol, 1: 308-313, 1987.
4. Aviles DH, Fildes RD : Evaluation of renal function. Clin Perinatol, 19: 69-84, 1992.
5. Aydınıl K : Üriner sistem anomalileri: Prenatal tanı ve tedavide yeni gelişmeler. Neonatolojide Güncel Sorunlar. Ed: İler Ö, Altınkaya N, Ayhan Matbaası, İstanbul, 79-90, 1990.
6. Arant BS Jr, Mouin G S : Development of renal haemodynamics: Glomerular filtration and renal blood flow. Clin Perinatol, 19: 20-34, 1992.
7. Barakat AY : The role of early diagnosis and intervention in the prevention of kidney disease in : Renal Disease in Children, Ed: A. Y. Barakat. Springer Verlag, Heidelberg : 395-406, 1993.
8. Berggard I, Bearn AG : Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -microglobulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem, 243 : 4095-4103, 1968.
9. Bidiwala KS, Lorenz JM, Kleinman LI : Renal function correlates of postnatal diuresis in preterm infants. Pediatrics, 82: 50-57, 1988.
10. Brocklebank JT : Kidney function in the very low birthweight infant. Arch Dis Child, 67: 1139, 1992.
11. Burghard R : Term ve preterm yenidoğanlarda normal ve bozulmuş böbrek fonksiyonları. Neonatolojide Güncel Sorunlar. Ed: İler Ö, Altınkaya N, Ayhan Matbaası, İstanbul, 95-114, 1990.
12. Burghard R, Pallacks R, Gordjani N: Microproteins in amniotic fluid as an index of changes in fetal renal function during development. Pediatr Nephrol, 1: 574-580 , 1987.
13. Cameron JS : Dialysis arthropathy, amyloidosis and β_2 -microglobulin. Pediatr Nephrol, 1: 224-229, 1987.
14. Carpenter CB : The major histocompatibility gene complex in: Harrison's principles of internal medicine, Ed: Braunwald E, Mc Graw-Hill Book Co., New York, 11. ed, 337-342, 1987
15. Ceran Ö: Yenidoğan sepsisinde β_2 -mikroglobulinin yeri. Uzmanlık tezi: İstanbul 1993

16. Coat-A-Count: Beta-2 Microglobulin IRMA: Methodology for estimation of β_2 -microglobulin in serum and urine In: Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, 1993.
17. Coulthard MG, Ruddock V. : Validation of inulin as a marker for glomerularfiltration in preterm babies. *Kidney Int*, 23: 407-409, 1983.
18. Crombleholme TM, Harrison MR, Longaker MT : Prenatal diagnosis and management of bilateral hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*, 2: 334-342, 1988.
19. De Jong PE, van den Berg : The tubular handling of β_2 -microglobulin in sickle cell nephropathy. *Nephron*, 29: 138-141, 1981.
20. Donaldson MDC, Chambers RE, Woolridge MW : Alpha1-microglobulin, beta2-microglobulin and retinol binding protein in childhood febrile illness and renal disease. *Pediatr Nephrol*, 4: 314-318, 1990.
21. Dubowitz L, Dubowitz V: Gestational age of the newborn, Reading in MA Addison-Wesley Pub Co Inc, 1977.
22. Ellegaard J, Mogensen CE, Kragballe K: Serum β_2 -microglobulin in acute and chronic leukemia. *Scand J Haemat*, 25: 275-285, 1985.
23. Engström W, Wahrgren P : Urinary excretion of β_2 microglobulin in myeloma patients. *Clinica Chim Acta*, 108: 369-374, 1980.
24. Evrin PE, Wibell L: The serum levels and urinary excretion of β_2 -microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest*, 29: 69-74, 1972.
25. Gekle D, Kult J, Hüttig H : β_2 -microglobulin bei gesunden und nierenkranken Kindern. *Z. Kinderheilk*, 119: 293-298, 1975 .
26. Gordon I, Barratt TM: Imaging the kidneys and urinary tract in the neonate with acute renal failure. *Pediatr Nephrol*, 1: 321-329, 1987.
27. Gray DL, Crane JP: Prenatal diagnosis of urinary tract malformation. *Pediatr Nephrol*, 2: 326-333, 1988.
28. Hall PW, Roux JF : Amniotic fluid β_2 -microglobulin concentration - an index of gestational age. *Am J Obstet Gynec*, 120: 56-59, 1974.
29. Heilborn DC, Holliday MA, Al-Dahwi A, Kogan BA : Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*, 5:5-11,1991.
30. Ito S, Oka R : Digoxin clearence and serum β_2 - microglobulin in neonates. *J. Peadiatr* 115: 478-482, 1991
31. Jeanty P, Hansmann M : Prenatal diagnosis of renal and urinary tract abnormalities in : Renal Disease in Children, Ed: A. Y. Barakat. Springer Verlag, Heidelberg : 385-394, 1993.
32. Jonasson LE, Evrin PE, Wibell L : Content of β_2 -microglobulin and albumin in human amniotic fluid. *Acta Obstet Gynec Scand*, 53 : 49-58, 1974.
33. Karlowicz MG, Adelman RD : Acute renal failure in the neonate. *Clin Perinatol*, 19: 139-158, 1992.
34. Karlsson FA, Hellsing K : Urinary protein excretion in early infancy. *J Pediatr*, 89 : 89-90, 1976
35. Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE: β_2 -microglobulin in clinical medicine. *Scan J Clin Lab Invest*, 40: Suppl. 154, 27-37, 1980.
36. Kawakami H, Murakami T, Matsuyama S: Frequency of elevated urinary β_2 -microglobulin levels in relatives of patients with asymptomatic low-molecular-weight-proteinuria. *Pediatr Nephrol*, 5: 277-278, 1991.

37. Keen DV, Pearse RG : Weight, length, and head circumference curves for boys and girls of "between 20 and 42 weeks" gestation. *Arch Dis Child*, 63: 1170-1173, 1992.
38. Kusano E, Suzuki M, Asano Y : Human alfa-1 Microglobulin and its relationship to renal function. *Nephron*, 41: 320-324, 1985.
39. Malcolm GC, Ruddock V : Validation of inulin as a marker for glomerular filtration in preterm babies. *Kidney Int*, 23: 407-409, 1983.
40. Matsutani H, Yata J, Matsumoto M : Measurement of β 2-microglobulin in dried urine spotted on filter paper by means of a forward sandwich enzyme linked immunosorbent assay. *Pediatr Nephrol*, 6: 135-139, 1992.
41. Mogensen CE, Vittinghus E, Solling K : Increased urinary excretion of albumin, light chains and β 2-microglobulin after intravenous arginine administration in normal man. *Lancet*, II: 581-583, 1975.
42. Nolte S, Müller B, Pringsheim W : Serum alfa-1-microglobulin and β 2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol*, 5:573-577, 1991.
43. Nolte S, Pringsheim W, Künzer W : β 2-microglobulin - a parameter of glomerular renal function in the first years of life. *Monatsschr Kinderheilkd*, 134: 725-728, 1986.
44. Perlman JM, Tack ED : Renal injury in the asphyxiated newborn infant : Relationship to neurologic outcome. *J Pediatr*, 113: 875-879, 1988.
45. Peterson PE, Evrin PE, Bergård I : Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of β 2- microglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest*, 48: 1189-1198, 1969
46. Potter EL : Bilateral renal agenesis: *J Pediatr*, 29: 68-76, 1946.
47. Romero R, Cullen M : Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*, 151: 38-43, 1985.
48. Saunders BD : Basic and clinical biostatistics. Prentice-Hall, USA, 1990.
49. Schwartz GJ, Haycock GB: A simple estimate of glomerular filtration rate in children deprived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 58: 259, 1976.
50. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ : A simple estimate of glomerular filtration rate in full term infants during the first year of life. *J Pediatr*, 104:849-853, 1984.
51. Scott JES, Renwick M: Antenatal diagnosis of congenital abnormalities in the urinary tract. *Br J Urol*, 62: 295, 1988.
52. Shea BH, Maher JF: Prediction of glomerular filtration rate by serum creatinine and β 2-microglobulin. *Nephron*, 29: 30-35, 1981.
53. Smith D, Egginton JA, Brookfield JSK: Detection of abnormality of fetal urinary tract as a predictor of renal tract disease. *BMJ* 294: 27-28, 1987.
54. Stapleton FB, Jones DP, Green RS : Acute renal failure in neonates : Incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol*, 1: 314-320, 1987.
55. Stafius LW, Schardijn GHC : β 2-microglobulin and the renal tubule In: Karger's Noninvasive Diagnostic Test in Nephrology, Ed: Lubec G, Basel, New York, Karger, 103-143, 1983.
56. Sutphen JL : Anthropometric determinants of creatinine excretion in preterm infants. *Pediatrics*, 69: 719-723, 1982.

57. Tack ED, Perlman JM : Renal injury in sick newborn infants: a prospective evaluation using urinary β 2-microglobulin concentrations. *Pediatrics*, 81: 432-440, 1988.
58. Tack ED, Perlman JM, Martin T : Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *AJDC*, 143:617-620, 1989.
59. Tınaztepe K, Tınaztepe B: Yenidoğanın böbrek patolojisi.: *Neonatolojide güncel sorunlar* , Ed: İlter Ö. Altınkaya N, Ayhan Matbaası, İstanbul, 67-78, 1990.
60. Van Oort A, Monnens L, Van Münster : β 2-microglobulin clearance, an indicator of renal tubular maturation. *Int J Pediatr Nephrol*, 1: 80-84, 1980.
61. Velicangil S. Tibbi Biyoistatistik. Filiz Kitabevi, İstanbul, 1980.
62. Wibell L, Karlsson A : Urinary excretion of β 2- microglobulin after induction of diuresis. *Nephron* 17:343-352, 1976.
63. Wibell L, Evrin P, Berggård I : Serum β 2-microglobulin in renal disease. *Nephron* 10:320-331, 1973.
64. Wibell L: Studies of β 2-microglobulin in human serum, urine and amniotic fluid; doct. thesis, Uppsala, 1974 In: Karger's Noninvasive Diagnostic Test in Nephrology, Ed: Lubec G, Basel, New York, Karger, 103-143, 1983.
65. Wilkins BH: Renal function in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child*. 67: 1140-1165, 1992.
66. Zucchello G, Bondio M, Largaiolli G, Vedaldi R, Rubaltelli FF : Simple estimate of creatinine clearance from plasma creatinine in neonates. *Arch Dis Child* 57: 297-300, 1982.

I.O. YÜKSEK SAĞLIK DANIŞMANLIĞI
DOKTORANTLARCA İSTİMLƏNİLDİ