

Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunda β_2 -Mikroglobulin Düzeyleri

Tamer ŞANLIDAĞ¹, Sinem AKÇALI¹, İsmail TOSUN², Beril ÖZBAKKALOĞLU¹

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

² Karabük Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KARABÜK

ÖZET

Bu çalışmada, hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu ile β_2 -mikroglobulin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Toplam 111 serum örneği çalışmaya alındı. Bunlardan 77'si bölgemizdeki hemodiyaliz ünitelerinde tedavi gören hastalardan, 34'ü ise rutin tetkik için laboratuvarımıza gönderilen örneklerden elde edildi. Hastaların HCV antikorunu "Enzyme Immune Assay (EIA)" yöntemi (UBI-HCV 4.0 Organon teknika) ile, serum β_2 -mikroglobulin düzeyleri ise nefelometrik yöntemle (Dade Behring) değerlendirildi. β_2 -mikroglobulin pozitiflik kriteri olarak hemodiyaliz hastaları için 24.8-27.8 mg/L, kontrol hastaları için ise 1.2-2.5 mg/L'nin üzerindeki değerler alındı. Yetmişyedi hemodiyaliz hastasının 58'inde HCV antikorunu pozitif bulunmuş olup, bu grupta β_2 -mikroglobulin düzeyleri 39 hastada normal değerden yüksek bulundu. HCV antikorunu negatif olan 19 hemodiyaliz hastasında yapılan β_2 -mikroglobulin ölçümlerinde ise, dokuz hastanın normal düzeyin üzerinde olduğu saptandı. HCV antikorunu pozitif olan 20 kontrol hastasının üçünde, HCV antikorunu negatif olan 14 kontrol hastasından birinde β_2 -mikroglobulin düzeyi normal değerden yüksek olarak saptandı. Sonuç olarak; hemodiyalize girme ile β_2 -mikroglobulin düzeyi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmasına rağmen, HCV infeksiyonunun β_2 -mikroglobulin düzeylerine etkisinin daha büyük hasta gruplarında çalışılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, HCV, infeksiyon, β_2 -mikroglobulin.

SUMMARY

β_2 -Microglobulin Levels in Hepatitis C Virus Infection

The aim of this study is determine the relation between the β_2 -microglobulin level and hepatitis C virus (HCV) infection. 77 haemodialysis (75.0% anti-HCV positive, 25% anti-HCV negative) and 34 control patients (58.8% anti-HCV positive, 41.2% anti-HCV negative) were evaluated in this study. The HCV antibodies were tested by using the enzyme immune assay (EIA) (UBI-HCV 4.0 Organon teknika) and the serum β_2 -microglobulin levels were also tested by nephelometric assay (Dade Behring). β_2 -microglobulin levels were measured higher than the normal value in three of 20 positive anti-HCV antibodies patients, and also higher in one of 14 negative anti-HCV antibodies patients. HCV antibodies was found positive in 58 of 77 haemodialysis patients. In this group, β_2 -microglobulin levels were higher than the normal value in 39 patients. In nine of 19 haemodialysis patients, which have negative HCV antibodies, β_2 -microglobulin levels were elevated. In patient group, β_2 -microglobulin levels were elevated 12.4 fold in haemodialysis and 2.7 fold in HCV positivity. Multipl variants were also analyzed. Haemodialysis alone (independent from HCV seropositivity) was increased the level of β_2 -microglobulin in 11.7 (3.7-36.8) ($p < 0.05$) fold, however, HCV positivity alone (independent from haemodialysis) was increased the level in 2.3 fold (0.9-5.9) and this value was statistically insignificant ($p > 0.05$). As a conclusion, the relation of haemodialysis and β_2 -microglobulin levels were found statistically significant. In additionaly, the effect of HCV positivity in elevation of β_2 -microglobulin levels should be investigated in wide series.

Key Words: Haemodialysis, HCV, infection, β_2 -microglobulin.

GİRİŞ

β_2 -mikroglobulin molekül ağırlığı 11.800 dalton olan küçük bir proteindir. Bu protein glomerülerden serbest olarak filtre olmakta ve proksimal tubuluslardan hemen tamamen geri emilmekte olup, burada metabolize edilmektedir. Bu protein çok az konsantrasyonda olmak üzere serum, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük ve kolostromda saptanmaktadır. HLA antijeninin bir ögesi olan bu protein T ve B-lenfositleri, makrofajlar gibi hücrelerin yüzeyinde bulunmaktadır. Ayrıca, IgG'nin sabit bölgesiyle homolog bir yapıdadır (1-3). Bu hücrelerin uyarılmasıyla, bu hücreler tarafından üretilen β_2 -mikroglobulinin yapımı da artmaktadır (4).

Serum β_2 -mikroglobulin konsantrasyonu aynı zamanda immün sistemin aktivasyon ve lenfoid hücre dönüşümünü yansıtmakta olup, viral infeksiyonlarda artabilmektedir. Yüksek plazma düzeyleri, viral hepatitler ve "human immunodeficiency virus (HIV)" infeksiyonu gibi viral infeksiyonlarda bildirilmektedir (4).

Bu çalışmada, HCV infeksiyonu ile β_2 -mikroglobulin düzeyleri arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Toplam 111 serum örneği çalışmaya alındı. Bunlardan 77'si bölgemizdeki hemodiyaliz ünitelerinde tedavi gören hastalardan, 34'ü ise rutin tetkik için laboratuvarımıza gönderilen örneklerden elde edildi. Örneklerin HCV antikorları "Enzyme Immune Assay (EIA)" yöntemi (UBİ-HCV 4.0, Organon Teknika) ile, serum β_2 -mikroglobulin düzeyleri ise nefelometrik yöntemle (Dade Behring) değerlendirildi.

β_2 -mikroglobulin pozitiflik kriteri hemodiyaliz hastaları için 24.8-27.8 mg/L, rutin hastalar için ise 1.2-2.5 mg/L'nin üzeri kabul edildi (5).

İstatistiksel analizlerde her bir değişkene maruziyet için "Odds-Ratio (OR)" ve %95 güven aralığı kullanıldı. Multivaryate riskler ise lojistik regresyon analizi kullanılarak elde edildi.

BULGULAR

Yetmişyedi hemodiyaliz hastasının 58'inde HCV antikor pozitif olup, bu grupta β_2 -mikroglobulin düzeyleri 39 hastada normal değerden yüksek bulundu. HCV antikor negatif olan 19 hemodiyaliz hastanın dokuzunda normal düzeyin üzerinde β_2 -mikroglobulin düzeyi saptandı. HCV antikor pozitif olan 20 kontrol hastasının üçünde, HCV antikor negatif olan 14 kontrol hastasından birinde β_2 -mikroglobulin düzeyi normal değerden yüksek olarak saptandı (Tablo 1).

Hemodiyaliz yapılan grubun tümü ele alındığında, hemodiyaliz yapılmasının, β_2 -mikroglobulin yüksekliği açısından 12.4 kat ($p < 0.05$); hastanın anti-HCV pozitif olmasının ise 2.7 ($p < 0.05$) kat risk oluşturduğu saptandı. Ancak hemodiyalize girme ile β_2 -mikroglobulin yüksekliği arasında bilinen kuvvetli ilişkiden dolayı, kişinin hemodiyalize giriyor olmasından bağımsız olarak yalnızca anti-HCV pozitif olmasının β_2 -mikroglobulin düzeylerine etkisi incelenmek istendi ve verilere lojistik regresyon analizi uygulandı. Bu analizin sonuçlarına göre β_2 -mikroglobulin yüksekliği açısından, HCV seropozitifliğinden bağımsız olarak hemodiyalize girme 11.7 (3.7-36.8) ($p < 0.05$) kat risk oluştururken, hemodiyaliz yapılmasından bağımsız olarak HCV seropozitifliğinin 2.3 kat (0.9-5.9) ($p > 0.05$) risk oluşturduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Gruplara göre β_2 -mikroglobulin düzeyleri.

Örnek grubu	Normal β_2 -mikroglobulin düzeyleri olan örnek sayısı (%)	Yüksek β_2 -mikroglobulin düzeyleri olan örnek sayısı (%)	Toplam
HCV negatif rutin kontrol hastaları	13 (92.86)	1 (7.14)	14
HCV pozitif rutin kontrol hastaları	17 (82.36)	3 (11.64)	20
HCV negatif hemodiyaliz hastaları	9 (47.36)	10 (52.63)	19
HCV pozitif hemodiyaliz hastaları	19 (32.75)	39 (67.24)	58
Toplam	58	53	111

**Tablo 2.** Lojistik regresyon analizi sonuçları.

	Univaryate OR	Multivaryate OR
Hemodiyaliz yapılması	12.4 (3.9-38.8)	11.7 (3.7-36.8)
HCV pozitif olması	2.7 (1.1-6.4)	2.3 (0.9-5.9)

(p< 0.05).

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonunun β_2 -mikroglobulin düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili çok fazla çalışma tespit edilememekle birlikte, çeşitli araştırmacılar HIV ve hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonlarında β_2 -mikroglobulin düzeylerini araştırmışlardır. Zabav ve arkadaşları, HIV ile enfekte olan hastalarda yaptıkları çalışmada, β_2 -mikroglobulin düzeylerinin AIDS gelişiminde de yükseldiğini ortaya koymuşlardır (4). Yine Zaknun ve arkadaşları, HIV-1 pozitif olan çocuklarda yaptıkları çalışmada, β_2 -mikroglobulin düzeylerini HIV-1 seronegatif olanlardan daha yüksek oranda tespit etmişlerdir (6).

Paz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda β_2 -mikroglobulin düzeylerinin yükseldiğini göstermişler ve β_2 -mikroglobulinin hepatositer düzeyde de yükselme gösterdiğini ortaya koymuşlardır (7).

β_2 -mikroglobulinin dolaşımdaki kaynağı lenfositlerdir. Normal şartlarda günde 150-200 mg civarında β_2 -mikroglobulin dolaşıma geçmekte ve bunun %97'si böbreklerle atılmaktadır. β_2 -mikroglobulin düzeyleri inflamatuvar hastalığı olanlar, karaciğer ve malign hastalığı, özellikle multipl miyeloma, B-hücreli lenfoma ve kronik lenfositik lösemisi olanlarda belirgin olarak artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında da glomerüler filtrasyon miktarındaki düşme ile β_2 -mikroglobulinin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır (8).

Diyalizin β_2 -mikroglobulin üzerine etkisi kompleks olup, hemodiyaliz sırasında hücre yüzeyinden β_2 -mikroglobulin salınımı artarak plazma değerinin yükselmesine neden olmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında daha fazla artış olmasının bir diğer nedeni ise proteolitik enzimlerin aktivasyonu ve serbest oksijen radikallerinin yapımının artması sonucunda dokularda daha fazla birikim olmasıdır (9).

Üremik bir hastanın diyalize başlandığı sırada plazma β_2 -mikroglobulin düzeyi normal renal

fonksiyonu olan bir kişiye göre 10-30 kat daha yüksektir. Diyaliz tedavileri sırasında da kan düzeyi yükselerek bir süre sonra normalin 30-60 katı kadar yükselerek devam etmektedir. Diyaliz hastalarındaki değer 25-35 mg/L olup, günlük yapım miktarı diyaliz ile atılmazsa dokularda birikir (9).

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu normal popülasyona göre daha yüksek düzeyde görülmektedir. Batıda hemodiyaliz hastalarındaki HCV seroprevalansı yaklaşık %20 iken, ülkemizde bu oran daha yüksek olup %20-80 arasında değişmektedir (10).

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu açısından risk faktörleri incelendiğinde, en önde gelen neden olarak kan transfüzyonu öne çıkmaktadır. HCV'nin nozokomiyal yolla bulaşmasında elle geçiş (aynı odada ya da seansta diyaliz olan HCV pozitif bir hastadan HCV negatif olan hastaya hijyen kurallarına uymama sonucunda eller yoluyla geçiş), diyaliz jeneratör ya da monitörünün kontaminasyonu ve multidoz iğneler veya birkaç hastanın paylaştığı diğer malzemelerin rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Çalışmamızda, HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında β_2 -mikroglobulin düzeylerinde belirgin bir yükselme saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında total olarak β_2 -mikroglobulin düzeyindeki artış Argiles ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastalarında, yine Assunga ve arkadaşlarının diyaliz hastaları ile sağlıklı kontrol hastalarında yaptıkları çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (5,12). Bunun da HCV enfeksiyonlarında lenfosit ve makrofajların proliferasyonu sonucunda β_2 -mikroglobulin düzeylerinin daha fazla artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (4,13).

Uzun süreli diyaliz tedavisi olan hastalarda diyaliz amiloidozisi önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Bu vakaların 2/3'ünde amiloid biriken bölgelerden çıkarılan materyallerde dense fibröz doku ile birlikte β_2 -mikroglobulin tespit edilmektedir. Bu belirtilerin gelişmesinde en önemli faktörün diyaliz süresi olduğu bildirilmektedir (14).

Hemodiyaliz tedavisi gören ve HCV enfeksiyonu olan olgularda daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunamamış olması nedeniyle bizim elde ettiğimiz sonuçların HCV enfeksiyonlu hemodiyaliz hastalarında β_2 -mikroglobulinin HCV enfeksiyonunun aktivasyon dönemlerini tespit etme açısından bir marker olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Evrin PE, Wibell L. The serum levels and urinary excretion of β_2 -microglobulin in apparently healthy subjects. *J Clin Lab Invest* 1972; 29: 69-74.
2. Donaldson MDC, Chambers RE, Woolridge MW, Whicer JT. Stability of α -1 microglobulin, β_2 -microglobulin and retinol binding protein in urine. *Clin Chimica Acta* 1989; 179: 73-4.
3. Crisp AJ, Coughton RJ, Mackintosh D, Clark B, Panayi GS. β_2 -microglobulin plasma levels reflect disease activity in RA. *The Journal of Rheumatology* 1983; 10: 954-6.
4. Zabay JM, Sempere JM, Benito JM, et al. Serum beta 2-microglobulin and prediction of progression to AIDS in HIV-infected injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 266-72.
5. Assounga AG, Bascoul S, Canaud B, et al. A study of β_2 -microglobulin skin deposits in dialysed patients and healthy controls. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 556-61.
6. Zaknun D, DiFranco M, Oswald HP, et al. Association between neopterin and beta-2-microglobulin levels and HIV status in Romanian orphanage children. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105: 284-8.
7. Paz MO, Brenes F, Karayiannis P, Jowett TP, Scheuer PJ, Thomas HC. Chronic hepatitis B virus infection. Viral replication and patterns of inflammatory activity: Serological, clinical and histological correlations. *J Hepatol* 1986; 3: 371-7.
8. Clemard E, Charra B, Terrat JC, et al. Hip's synovial tickness and late dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 726.
9. Zingraff J, Druce T. Can nephrologist prevent dialysis related amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 1-11.
10. Kırış S, Akođlu E. Hemodiyaliz ve HCV infeksiyonu 1999: 126-8.
11. Jadoul M. Transmission routes of hepatitis C virus infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl): 36-8.
12. Argiles A, Derancourt J, Jauregui-Adell J, Mion C, Demaille JG. Biochemical characterization of serum and urinary β_2 -microglobulin in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1106-10.
13. Morell A, Riesen W. Serum β_2 -microglobulin, serum creatinine and bone marrow plasma cells in benign and malignant monoclonal gammopathy. *Acta Haematol* 1980; 64: 87-93.
14. Jadoul M, Noel H, van Ypersele de Strihou C. β_2 -microglobulin amyloidosis in a patient treated exclusively by CAPD. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 86-8.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Tamer ŞANLIDAĞ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
MANİSA