

Helicobacter Pylori ve Beta-2 Mikroglobulin İlişkisin

THE CORRELATION OF HELICOBACTER PYLORI WITH BETA-2 MICROGLOBULIN

Nevzat AKSOY*, Aliye SOYLU**, Cengiz ÜNÜVAR**, Kemal KUTOĞLU***, Necati YENİCE****

* Dr.,SSK Okmeydanı Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Başasistanı

** Dr.,SSK Okmeydanı Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanı

*** Dr.,SSK Okmeydanı Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Şef Yard.,

**** Dr.,SSK Okmeydanı Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Şefi, İSTANBUL

Özet

Helicobacter pylori (Hp) (+) enjeksiyonlu kronik aktif gastriti hastaların mide mukozalarında polimorjniiveli lökositlerin biriktiği ve bunların da lokal olarak Beta-2 mikroglobulin (fi-2m) birikimine yol açtığı bilinmekte olup bu durumun immunohistokimyasal yöntemlerle de gösterilmiştir. Biz de bu çalışmadan yola çıkarak serum fi-2 m düzeyini etkileyebilecek ilave patoloji ya da faktör bulunmayan, yapılan endoskopik tetkikleri sonucu alınan biyopsilerinde kronik aktif gastrit saptanan HP (+) ve (-) kişilerin serum fi-2 m düzeylerini araştırdık.

Araştırmamız sonunda HP (+) hasta grubu ile HP (-) kontrol grubu arasında serum fi-2 m düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Bu veri ve bilgilerin ışığında HP enfeksiyonunun mide mukozasının subepitelyal tabakasında polimorj niiveli lökosit infiltrasyonuna ve buna bağlı olarak mide mukozasında fi-2 m birikimine neden olsa da serum fi-2 m düzeyini değiştirmediği sonucuna varıldı.

Çalışmamız HP ile ilgili enfeksiyonun lokal etkili olduğunu vurguladığı gibi, Helicobacter pylori enjeksiyonu için serum fi-2 m düzeyinin tanı açısından belirleyici olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, 8-2 mikroglobulin

TKlin Gastroenterohepatoloji 1998, 9:12-15

Son 15 yılın aktüel konusu olan HP enfeksiyonu, mide mukozasında yoğun polimorf niiveli lökositlerin varlığı ile ayırt edilen kronik aktif gastritle birlikte görülür. Bu nedenle enfeksiyonun patofizyolojisi çeşitli çalışmalarla araştırılmaktadır.

Yazışma Adresi: Dr. Nevzat AKSOY
SSK Okmeydanı Hastanesi
3. İç Hastalıkları Kliniği,
İSTANBUL

"1995, 12. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Summary

HP injections, a current subject of last decade, goes along with massive leucocyte infiltration of the gastric mucosa and therefore has been subject to many studies. fi-2 m is a minor protein which is secreted from the plasma membranes during the continuous regeneration of the membrane proteins that exist in all nucleated cells. In 1992, subepithelial fi-2 m accumulation was detected in the gastric biopsies of the patients with HP (+) active chronic gastritis by immunohistochemical methods. This finding was thought to be a result of fi-2 m secretion from the leucocytes and its accumulation on the gastric surface during the inflammation caused by HP. Taking this into consideration, we planned a study comparing the serum fi-2 m levels of patients with HP (+) and (-) chronic gastritis. We tried to evaluate if gastric HP infections could have an effect on systemic serum fi-2 m levels. Serum fi-2 m levels of HP (+) and (-) group were not statistically different from each other. We concluded that subepithelial accumulation of fi-2 m in the gastric mucosa doesn't have an effect on serum fi-2 m levels and the serum levels are not diagnostic for HP infection.

Key Words: Helicobacter pylori, Beta-2 mikroglobulin.

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:12-15

Bipolar flagellalı bulunan, Gram negatif bu bakteri gastrik imıkus katmanının altında epitel hücrelere bitişik olarak yaşamaktadır (1). HP'nin akut enfeksiyonu; bulantı, kusma ve karm ağrısı ile ortaya çıkan ve histolojik olarak akut gastrite yol açan bir durumdur. Kronik gastritte HP enfeksiyonu %60 oranında bulunmaktadır (2). Spesifik laboratuvar anormalliği yok denilmekte olup ELISA ile HP'ye karşı IgA ve IgG antikorlarının saptanması çok duyarlıdır. Mikroorganizmanın direkt olarak saptanabilmesi endoskopik biyopsi ile elde edilen

dokunun histolojik boyalarla (Gümüş, Gicmsa, H.E.) boyanması ile ya da kültürde izolasyonu ile olur. Endoskopi sonucu elde edilen materyal, mikroorganizmanın ürettiği üreazın araştırılması yoluyla varlığının kanıtlanması için kullanılabilir.

B-2 m tüm çekirdekli hücre yüzeylerinde bulunan membran proteinlerinin sürekli rejenerasyonlarının bir sonucu olarak plazma membranlarından salgılanan minor bir plazma proteindir. Serum ve idrar serbest B-2 m seviyesi, B-2 m üretimindeki artıştan ve böbrekteki atılım ve yıkımından etkilenir.

1992 yılında Conz ve arkadaşları immünohistokimyasal yöntemle HP (+) kronik aktif gastritli hastaların mide biyopsilerinde subepitelyal seviyede serum B-2 m birikimini göstermişlerdir (3). Bu çalışmada HP (-) kronik gastritli olgularda ise B-2 m birikimi bulunmamıştır. Araştırmanın sonunda HP (i) kronik aktif gastritli hastalarda, enflamatuvar proses sonucu gastrik polimorf nüveli lökosit infiltrasyonuna bağlı olarak B-2 m'in lokal salgılanma yoluyla biriktiği hipotezi ileri sürülmüştür.

Amaç

HP, Warren ve Marshall tarafından izole edildikten sonra gastrik patolojilerin etiyojisi açısından çok sayıda araştırmanın yapılmasına yol açmıştır (4). Özellikle duodenal ülser, kronik gastrit ve non ülser dispepsili olgularda antrum mukozasında saptanması midenin olumsuz koşullarının bir ifadesi olarak düşünülmekte ve eradikasyonu önerilmektedir. Üzerinde binlerce çalışmanın yapıldığı bu organizma hakkında daha derinlemesine çalışmalar sürdürülmekte olup yapılan hayvan deneylerinde mide mukozasında lokal olarak B-2 m birikimine neden olduğu gösterilmiştir.

Biz de bu düşünceden hareketle serum B-2 m artışına neden olabilecek (kronik böbrek yetmezliği, lösemi, muhip! myeloma, lenfoma, kronik inflamatuvar hastalık, kollajen bağ doku hastalığı, karaciğer sirozu ve karsinoma gibi) hastalıkları olmayan, mide biyopsilerinde HP (-*) kronik aktif gastritli ve HP (-) kronik gastritli kişilerde serum B-2 m düzeyini karşılaştırarak midede yoğun lökosit infiltrasyonu ile birlikte görülen Helicobacter pylori enfeksiyonunun sistematik olarak serum B-2 m değerleri üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu amaçla SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi 3. İç Hastalıkları, Endoskopi Ünitesine Mart - Aralık 1995 tarihleri arasında başvuran serum B-2 m düzeyini etkileyebilecek (KBY, lösemi, multipl myeloma, lenfoma, kollajenoz, kronik inflamatuvar hastalıklar, karaciğer sirozu ve karsinoma gibi) ek hastalığı olmayan olgular seçildi. Hastaların HP açısından son 1 ay içinde antibiyotik kullanmamış olmasına dikkat edildi. Daha sonra gastroskopi yapılarak antral biyopsi sonucu histolojik olarak kronik gastriti olduğu saptanan ve; Hematoksil-eozin ile boyanarak HP (+) olan hasta grubu ve HP (-) sağlıklı, kontrol grubu alındı.

HP (+) hastaların yaş aralığı 20 - 73, ortalaması 40 olan toplam 13 (6K, 7 E) hasta; HP (-) kontrol grubunun yaş aralığı 17 - 66, ortalaması 41 olan 10 (7 K, 3 E) kişi idi.

Bu olgularda serum B-2 m düzeyi Enzim immunoassay yöntemi ile bakıldı. Bu yöntem için B-2 m'in normal sınırları 0.6 - 3 mg/L olarak verildi.

Verilerin istatistiksel hesaplamaları varyans analizi yöntemiyle gerçekleştirildi.

Sonuç

Serum B-2 m düzeyi açısından her iki grup karşılaştırıldı.

HP (-f) grupta serum B-2 m düzeyi; 1.66 ± 0.79 mg/L

HP (-) grupta serum B-2 m düzeyi; 1.80 ± 0.5 1 mg/L olarak bulundu.

Her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p>0.20$).

Tartışma

B-2 m, Class I moleküler histokompatibilite kompleks antijenlerinin hafif zincirini bulunduran, minör bir proteindir (5,6). 1968 yılında Berggard ve Bearn tarafından Wilson hastaları ve kronik Kadmiyum zehirlenmesi olan hastaların idrarlarından izole edilmiştir (7). Hücre tanınması ile ilgili olduğu sanılır ve tüm çekirdekli hücre yüzeylerinde bulunur. Her bir tür hücrenin yüzeyinde bulunan HLA antijeni ve B-2 m molekül sayısı diğer tür hücrelerden farklıdır (8). İnsan lenfosit hücre yüzeyinde yaklaşık 300.000 B-2 m molekül

olduğu gösterilmiştir. Bu protein, glomerüllerden serbestçe süzülür ve proksimal tubulus hücrelerinden %99.9 oranında geri emilir. Serum ve idrar I3-2 m düzeyini, bu maddenin üretimi ve böbrekten atılımı etkiler. I3-2 m; lenfosit, makrofaj, endotel hücreleri ve bazı epitelyal hücrelerin plazma membranlarında gösterilmiştir. Bu farklı hücre tiplerindeki aktif yapımı sonucu, I3-2 m'in kan düzeyi muhtemelen artacaktır (5,9,10). Bazı otoimmün hastalıklarda ve karsinomlarda serum I3-2 m düzeyleri artar. Ancak serum I3-2 m düzeyi ile hücre yüzeyindeki I3-2 m miktarı arasında her zaman korelasyon yoktur. HLA kompleksinin sirkülasyonu ile dokunulmamış I3-2 m'lerin salınımı ve HLA kompleksinin ağır zincirinin açığa çıkması sonucu serumda I3-2 m'in yükseldiği gözlenir (11).

Hodgkin hastalığı, non - Hodgkin lenfoma, lösemi, multipl myeloma, AIDS ve bazı immün sistem hastalıklarında (Crohn hastalığı, kronik hepatit, sarkoidoz) I3-2 m düzeyleri artmıştır (11,12). Klinikteki önemi; GFR tayini için ve renal tubuler fonksiyon testi olarak kullanılması (5,13) ve onkolojide prognostik gösterge olmasıdır. Ayrıca ağır metallere olan zehirlenmelerde, bağ dokusu hastalıklarında, gebelerde, renal transplantasyon hastalarında, üriner enfeksiyonlarda, hastalığın tanı ve tedavisinin izlenmesinde değerli bir ölçüm olarak kullanılmaktadır (14). Son zamanlarda kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan ve hemodializ tedavisi gören hastalarda gelişen patolojiler (amiloidozis, spondilartropati...) araştırma konusudur.

Bu araştırmalar sırasında hemodializ tedavisindeki KBY'li hastalarda, üremik gastropati incelenirken HP enfeksiyonlu hastalarda I3-2 m ile ilişki saptanmıştır. Serum I3-2 m düzeyi yüksek üremik ve diyaliz tedavisi gören hastalar araştırılmış, HP enfeksiyonunun varlığında mide mukozasında 6-2 m birikimi immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. HP (-) olanlarda ise mide biyopsilerinde B-2 m birikimi gösterilememiştir. Daha sonra alman 20 kişilik, normal böbrek fonksiyonlu kontrol grubunda da HP enfeksiyonu varsa B-2 m birikimi de biyopside gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda HP enfeksiyonu ve B-2 m birikimlerinin kronik aktif gastrit patogenezinde neden mi yoksa basitçe ilişkili bulgular mı olduğu araştırılmalıdır görüşü belirtilmiştir (3).

HP enfeksiyonu ve serum B-2 m düzeyini araştıran bir çalışma olmamakla birlikte, 1980'de Rashid ve arkadaşları serum 6-2 m düzeylerini 3 mg/L'den daha yüksek olarak duodenal ülserli (%14.2), gastritli (%17.7) ve mide ülserli (%28) hastalarda bulmuşlardır (15).

Literatürde HP enfeksiyonu ve B-2 m ilişkisi immünohistokimyasal yöntemler dışında çalışılmadığından, bu bulgulardan yola çıkarak, HP enfeksiyonu ile serum 6-2 m ilişkisini araştırdık. HP enfeksiyonu kronik aktif gastritte lökosit infiltrasyonu yaptığına göre lökositlerden I3-2 m salınımı olacaktı, bu da serum 6-2 m düzeyini etkileyebilecek özellikte miydi, yoksa lokal olarak mukozada mı birikiyordu?

Çalışmamızın sonucunda HP enfeksiyonlu 13 olgu ile enfeksiyonsuz 10 olgunun serum B-2 m değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmamızda HP (+) kronik aktif gastritli olgularda serum 6-2 m düzeyinin yüksek bulunmaması, gastritin aktivite derecesi ile ilgili olabileceği gibi, 6-2 m'in seruma geçişini engelleyen lokal faktörlerin varlığı ya da olayın yalnızca lokalize olması ile açıklanabilir.

Conz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HP (-) kronik gastritli olguların biyopsi örneklerinde 6-2 m'in lokal birikimi tespit edilmemiştir. Bu da HP'nin yol açtığı bilinen polimorf nüveli lökosit infiltrasyonuna bağlı 6-2 m'in dokuda lokal olarak biriktiği düşüncesini desteklemektedir.

Yaptığımız çalışmada HP enfeksiyonunda mide mukozası subepitelyal tabakasında B-2 m birikiminin serum düzeyini etkilemediğini, böylece pekçok malign olguda kullanılabilen ve renal tubuler fonksiyonların gösterilmesinde belirleyici olabilen serum 6-2 m düzeylerinin HP ile ilişkili kronik gastritli olguların tanı ve takibi için belirleyici olamayacağını göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori*. J. Clin. Microbiol Infect Diseases 1000; 9, (1-13).
2. Aksoy N. Güneydoğu Anadolu bölgesinde sağlıklı ve hasta bireylerde *Helicobacter pylori*'nin görülme oranı. Uzmanlık tezi. Dicle Ü Tıp Fak 1991.

3. Conz PA, Dante S, Bernardini D, Dertoneello V, La Greca, Bevilacqua PA. Beta-2 microglobulin and Helicobacter pylori infection in uraemic dialysed patients. *J. Gastroenterology*. Mar-Apr 1992; 7 (2): (191-3)
4. Marshall BI, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1: 1311-15.
5. Tietz N. *Textbook of Clinical Chemistry: Beta-2 microglobulin* 1986; (597-8)
6. Massner RP. Beta-2 microglobulin: an old molecule assumes a new look, *J Lab Clinical Medicine* 1984; 104: 141-5.
7. Berggard B, Björck I, Cgen R, Lödberg L. Beta-2 microglobulin. *Scand Clinical Invest* 1980; 40: 13-25.
8. Brown G, Biberfeld P, Christensson B. The distribution of HLA on human Lymphoid bone marrow and peripheral blood cells. *European J Immunology* 1979; 9: 272-5.
9. Cooper EH and Plesner T. Beta-2 microglobulin Review: Its relevance in clinical oncology; *Medical and Pediatric Oncology* 1980; 8:323-34.
10. Trocçors B, Norby R. Estimation of glomerular filtration rate by serum creatinine and serum beta-2 microglobulin. *Nephron* 1981; 28:196-200.
11. Nilsson K K, Evrin PE, Welsh K I. Production of Beta-2 microglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. *Transplantation Rev* 1974, 21: 53-84.
12. Gauthier C, Nguyen-Simonnet H, Virent C. Renal tubular absorption of Beta-2 microglobulin. *Kidney Int*. 1984. 26: 170-5.
13. Brenner BM, Rector FC: *The Kidney: Serum beta-2 microglobulin*, 1991: 4th ed. 2,(218-9).
14. Yorulmaz F, Yorulmaz S, Gökaya J. Klinik tıpta Beta-2 mikroglobulinin rolü nedir? *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*, 1990, Şubat, Cilt: 10, Sayı: 1, 25-9.
15. Rashid SA, Cooper EH, Axon ATR, Eaves G. Serum Beta-2 microglobulin in malignant and benign diseases of the stomach and pancreas. *Biomedicine*, 1980; 33:1 12-6.