

Klinik Tıpta Beta-2 Mikroglobulinin Rolü Nedir?

*Fatih M. YORULMAZ**
*Sernur YORULMAZ***
*Jelinda GÖLKAYA****

Son zamanlarda klinik tıpta Beta-2 Mikroglobulin (B-2 M) büyük önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle myeloma ve non-Hodgkin lenfoma gibi bazı malign hastalıkların prognozunda önemli yeri olduğu saptanmıştır (1,2).

BETA-2 AMİKROGLOBULİNİN TANIMI

Beta-2 Mikroglobulin (B-2 M), 11800 dalton moleküler ağırlığında ve 16 Angström"luk Stokes-Einstein çapında bir proteindir. 25. ve 81. pozisyonlar arasında disülfid köprüsü olan 100 aminoasitten meydana gelmiştir (3,4). B-2 Mikroglobulin 1%8'dcc Berggard ve Bearn tarafından Wilson hastaları ve kronik kadmiyum zehirlenmesi olan hastaların idrarlarından izole edildi (3). Her iki hastalıkta da proksimal tubuler fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Bu keşiften sonra B-2 M'in yapısı, fonksiyonu, metabolizması, renal fonksiyonların değerlendirilmesindeki rolü inceden inceye araştırılmıştır.

B-2 Mikroglobulin class-I majör doku-uygunluk antijenlerinin hafif zinciri olarak tanımlanmıştır. Bu majör doku-uygunluk antijenleri insanda HLA-A, B ve C antijenleri diye isimlendirilmiştir ve tüm çekirdekli hücrelerde bulunabilir (5,6). B-2 Mikroglobulindeki aminoasitlerin sıralaması ile Immunoglobulin G'in CH3 kısmı arasında kuvvetli bir benzerlik vardır. B-2 M non-kovalent bir bağ ile ağır zincire bağlanmıştır ve HLA molekülünün serolojik özgülüğünden sorumludur. HLA molekülü B-2 M bağlı olmadığı zaman serolojik özgülüğünü kaybetmektedir.

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi

** Ankara 1 İstansesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

*** S.S.K. Ankara Doğumevi

B-2 M YAPIMI

B-2 M, çekirdeği bulunan hücrelerin yüzey membranlarında sentez edilir. Her bir tür hücrenin yüzeyinde bulunan HLA antijeni ve B-2 M molekülü sayısı diğer tür hücreden farklıdır (7,8). İnsan lenfosit hücre yüzeyinde yaklaşık 300.000 B-2 molekülü olduğu gösterilmiştir. B ve T lenfositlerinde bu sayı birbirinden çok farklı değildir. Ancak immunofloresan tekniği ile sayıldığında, lökosit, makrofaj ve endotelial hücrelerin yüzey membranlarındaki B-2 M molekülü sayısı birbirinden oldukça farklıdır (5,9). Malign hücre kültürlerinde yüzey membran HLA antijenlerinin sayısının değişken olduğu gözlenir. HLA antijenlerinin ve B-2 M'in kaybı tümörün malign potansiyelini ve vücudun immuntoleransım açığı uyandırır. İn-vitro olarak, lenfoma hücre yüzeyindeki HLA antijenleri ve B-2 M seviyesi normal kan lenfositlerinden daha azdır (10).

Bazı otoimmün hastalıklarda ve karsinomalarda serum B-2 M seviyeleri artar. Ancak serum B-2 M seviyesi ile hücre yüzeyindeki B-2 M miktarı arasında korelasyon yoktur. HLA kompleksinin sirkülasyonu ile dokunulmamış B-2 M'lerin salınımı ve HLA kompleksinin ağır zincirinin açığa çıkması sonucu serumda B-2 M'in yükseldiği gözlenir (11).

B-2 M FONKSİYONU

B-2 M intrasellüler transportta ve HLA kompleksinin meydana gelmesi ile fonksiyonunda önemli rol oynar. Böylece, virüs enfeksiyonlarında veya tümör hücrelerine karşı immünolojik reaksiyonların meydana gelmesinde özellikle T-

hücreleri gibi immünolojik olarak aktif hücrelerin, fonksiyonlarıyla yakın ilgilidir. Diğer bir yönden de HLA-B-2 M kompleksi, lenfosit aktivasyonu ve değişmesinden sorumlu olan membran yapısıyla ilişkidir (12).

B-2 M FİZYOLOJİSİ

Sağlıklı bir kişide B-2 M yapımı yaklaşık 0.11-0.18 mg/kg/saat'tir. Bu da günlük ortalama 1.1-2.7 mg/lt'ye karşı gelir. Birçok diğer küçük proteinlerde olduğu gibi, B-2 M'in atılımı da hemen tamamen böbreklerle olur. Serbest B-2 M'in %95'i glomerüler membrandan geçer. Membrandan geçerek filtre edilen B-2 M'in %99.9 gibi büyük bir kısmı proksimal tubulus hücreleri tarafından endosito/is yolu ile absorbe edilir. Absorbe edilen veziküller lizozomlar ile birleşir ve B-2 M bu lizozomal enzimler tarafından aminoasitlerine ayrılır.

Normalde 0.2 mg/lt (0.3 mg/gün)'den daha az miktarda B-2 M idrarda gözlenebilir. Erişkinlerde B-2 M'in normal serum değeri 1.6 mg/lt'dir (Üst sınır 3 mg/lt) (13).

B-2 M'in hemen tamamı glomerüler filtrasyon ile vücudu terk ettiği için serum B-2 M ile glomerüler filtrasyon arasında ters bir bağlantı mevcuttur. Glomerüler filtrasyon hızı azaldığı zaman serum B-2 M orantılı olarak artacaktır. Bu yüzden serum B-2 M seviyesi glomerüler filtrasyon hızını değerlendirmek için idealdir. Glomerüler filtrasyon hızının ve serum B-2 M'in normal olduğu durumlarda idrarda B-2 M tayini, proksimal tubuler hasarın değerlendirilmesinde oldukça idrarda B-2 M tayini, proksimal tubuler hasarın değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır. Sonuçta serum ve idrarda B-2 M ölçümü yapmak böbrek fonksiyonunu anlamada çok yardımcıdır. B-2 M plazmada, serumda, idrarda, tükürükte, serebrospinal sıvıda ve plevral sıvı gibi tüm vücut sıvılarında ölçülebilir. Genellikle radyoimmunoassay veya ELISA metodları ile güvenilir olarak ölçülür. B-2 M numune olarak alınmış kanda saatlerce stabil olarak kalırken idrarda çok stabil değildir. Ancak idrar pH'sı 5.5'un üzerinde ve bakterisi ile kontamine olmamışsa stabil olabilir (13).

B-2 M'in ÖNEMİ

Hodgkin hastalığı, non-hodgkin lenfoma, lösemi, multiple myeloma, AIDS ve bazı immün sis-

tem hastalıklarında (Crohn hastalığı, kronik hepatit, sarkoidoz gibi) normal glomerüler filtrasyon olmasına rağmen artmış B-2 M seviyeleri gözlenir (11,13,14).

Ağır metallerle olan zehirlenmelerde, bağı dokusu hastalıklarında, gebelerde, üriner enfeksiyonlarda renal transplantasyon hastalıklarında, glomerüler veya tubulo-intersitisyel böbrek hastalıklarında hastalığın teşhisi ve tedavisinin takibinde B-2 M değerli bir ölçüm olarak kullanılmaktadır.

BÖBREK FONKSİYONUNDA B-2M

Serum B-2 M, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) için çok duyarlı bir indekstir çünkü B-2 Mikroglobulinin hemen tamamı glomerüler filtrasyon ile atılır ve kreatinine ters olarak vücutça yapımı sabittir. GFH azaldığı zaman B-2 M'in böbrekle atılımı da azalacak ve serum B-2 M seviyesi orantılı olarak artacaktır, idrarda B-2 M tayini ile de proksimal tubuler böbrek hasarı değerlendirilebilmektedir.

Jialal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre serum B-2 M, serum kreatinine ve hatta kreatinin klerensine oranla hassas ve doğru olarak glomerüler filtrasyon hızını göstermektedir (15). Özellikle orta ve hafif derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu olduğu zaman, serum B-2 M artarken kreatinin aynı kaldığı gözlenmiştir. Diyabetik hastalarda nefropatinin taranmasında B-2 M kullanılmıştır (16). Ayrıca diyaliz hastalarında saptanan yüksek B-2 M seviyelerinin diyaliz membranının B-2 Mikroglobuline geçirgen olmadığından meydana geldiği gösterilmiştir.

Aminoglikozidler ile tedavi edilen hastaların %2-36'sında ilacın aktive ettiği bir böbrek hasarı gözlenir. Hasar özellikle aminoglikozidlerin serumda buldukları konsantrasyonunun 50 katma çıktığı proksimal böbrek tubuluslarında belirgin olur. Sonuçta proksimal tubulusların fırçamsı hücre sınırları hasara uğrar, lizozomlar şişer ve hücre otolize olur. Artmış B-2 M atılımı aminoglikozidlerin yaptığı böbrek hasarını serum kreatinin yükselmesinden 4-5 gün önce haber verir. Aminoglikozid tedavisindeki üriner B-2 M atılımının arttığı hastaların hepsinde ciddi böbrek hasarı meydana gelmez. Hastaların ancak %5-10'unda belirgin bir proksimal tubuler hasar

meydana gelmektedir. İdrarda B-2 M atılımının çok yükselmesi (10-100 mg/gün) glomerüler filtrasyon hızının düşmesinden yaklaşık 5 gün evvel meydana gelir. Bu demektir ki; sık sık idrar B-2 M seviyesi bakılması böbrek hasarı olmadan evvel hastayı yakalamak ve ilacı kesmek için yeterlidir. Özellikle sitoksin, metotreksat gibi nefrotoksik ilaçlarla beraber aminoglikozid grubu ilaç kullanmak zorunda kalınırsa, B-2 M seri ölçümleri yapmak, gelişebilecek böbrek hasarını erken değerlendirip ilacı kesmemizde yardımcı olur (17).

Balkan nefropatisi olarak bilinen, etiyolojisi karanlık tubulointersitisiyel nefropatide, artmış B-2 M hastalığın ilk işaretidir. Bulgaristan, Romanya, Yugoslavya gibi Balkan nefropatisinin sıklıkla görüldüğü bölgelerde idrarda B-2 M bakılması bir tarama testi olarak kullanılabilir. İmmunoglobulin-A nefropatisinde serum B-2 M değeri hem kontrol grubundan hastalığı teşhis ettirecek kadar yüksek bulunmuş hemde serumdaki değeri diffüz menenjal proliferasyonlu ve glomerülasklerozlu hastalarda minör glomerüler patolojis olanlara göre daha yüksek ölçülmüştür (17,18).

Son zamanlarda B-2 M'nin fraksiyonel atılımının, glomerüler veya tubulo intersitisiyel böbrek lezyonlarını birbirinden ayırmada veya her iki tür hasarın aynı zamanda mevcut olup olmadığını teşhis etmede basit bir yöntem olduğu savunulmaktadır. Bilindiği gibi bu iki lezyonu birbirinden ayırmada kullanılan yöntem böbrek biyopsisi gibi oldukça invaziv bir teşhis metodudur (19).

AĞIR METALLER İLE OLAN BÖBREK HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE B-2 M ÖLÇÜMÜ

Ağır metaller özellikle proksimal tubuluslar olmak üzere böbrekte birikirler.

Birçok endüstride cadmium (Cd) kullanılmaktadır. Cd'a vücuda girdikten sonra böbreklerden çok yavaş itraht edilir (10=34 yıl). Bu, böbrek üstünde çok uzun yıllar sürdüreceğini gösterir. Böbrek hasarının en erken işareti tubüler proteinüridir. Cd. çalışanları normale göre 100-1000 kat fazla atılım gösterirler. İsviçrede, Japonya'da ve İngiltere'de yapılan popülasyon çalışmaları göstermiştir ki idrarda B-2 M atılımı

Cd'a maruz kalma süresi ile korelasyon göstermektedir. Bu hastalarda görülen renal disfonksiyon ve osteomalazi Japonya'da "itai-itai" hastalığı olarak bilinir.

Kronik civa zehirlenmelerinde, antitümör ajan olarak cisplatinium alanlarda, psikolojik hastalığı nedeni ile uzun süreli lityum kullanan hastalarda böbrek fonksiyonlarını denetleyebilmek için B-2 M ölçümleri yapılmış ve böbrek hasarı gelişmeden hastaları yakalayabilme imkanı verdiği için rutin kullanıma sokulması tavsiye edilmiştir (20).

ÜRİNER ENFEKSİYONLARDA B-2 M DEĞERİ

Hastane pratiğimize göre pyelonefriti tanımlamak veya üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarını birbirinden ayırmak her zaman kolay değildir. Mesane yıkaması ve üreteral kateterizasyon bu iki hastalığı birbirinden ayırmak için en güvenilir metot olarak tarif edilmiştir. Ancak bakterilerin yayılmasına sebep olması ve üriner sisteme zarar vermesi açısından invaziv bir tekniktir.

Son zamanlarda yayınlanan çalışmalara göre B-2 M üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının ayırt etmekte seçilecek metot olarak görünmektedir. Pyelonefriti olan bütün hastaların 24 saatlik idrarlarında B-2 M seviyeleri belirli bir yükselme gösterir. Diğer tarafta sistiti olan hastalarda B-2 M tamamıyla normaldir. B-2 M seri ölçümleri üst üriner sistem enfeksiyonlarında tedavinin etkili olup olmadığını veya rekurrent enfeksiyonun gelişip gelişmediğinin gösterilmesinde önemli bir işaret olarak düşünölmeye başlanmıştır. Bu özellikle son dönem pyelonefritin önlenmesinde bir alternatifir (21).

B-2 M ve BÖBREK TRANSPLANTASYONU

Serum B-2 M'li böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda çok iyi incelenmiştir. Başarılı böbrek transplantasyonlarından sonra serum ve idrar B-2 M seviyeleri belirgin düşüş gösterir. Transplantasyondan soma seri halde bakılan serum ve idrar B-2 M seviyeleri transplante olan böbreğin glomerüler ve tubüler fonksiyonlarını değerlendirmede oldukça hassas bir yöntemdir.

Fields ve arkadaşları serum B-2 M seviyesi yükselmesinin "rejection" için çok duyarlı bir işaret olduğunu (%97) ve kreatinin ile elde edilen sonuç ile (%84) karşılaştırılabilir olduğunu vurgulamışlardır. Bu araştırmacılar B-2 M'nin kreatine göre kesin avantajlı olduğunu vurgulamaktadırlar (17).

Bu sayılan kullanım yerleri dışında amnios suyu mekonyum ile boyanmış yeni doğanlarda gözlenen hafif tubüler disfonksiyonun tanımlanmasında; yeni doğanlarda veya prematürelde glomerüller ve tubüler olgunlaşmanın tamamlanıp tamamlanmadığının tespit edilmesinde; hipertansif veya preeklampatik gebelerde böbrek disfonksiyonunun tanınmasında; bazı immün sistem hastalıklarının (romatoid artrit, SLE; Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, primer biliyer siroz, kronik hepatit, sarkoidoz vaskülit ve AIDS gibi hastalıkların) tanısında; bazı malign hastalıkların (Hodgkin ve non-Hodgkin len-

foma, kronik lenfositik lösemi, multiple myeloma gibi) teşhis ve takibinde Beta-2 Mikroglobulin ölçümleri kullanılmaktadır (17,23,27).

B-2 M ölçümü basittir, çabuktur ve sadece 0.2 ml serum veya idrar gerektirir. Ölçüm bir çok yöntemle güvenli bir şekilde yapılabilir (28,29). Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede ve özellikle non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve multiple myeloma gibi hastalıkların prognozunda ve tedavilerinin etkinliğini değerlendirmede çok kullanışlıdır. Serum B-2 M'i yanında idrar B-2 M'i ölçümleri yapmak yeni ilaçların böbrek üzerine etkilerini araştırmada büyük önem kazanmıştır.

Sonuç olarak Beta-2 Mikroglobulin enteresan bir proteindir ve bazı klinik sendromlarda hastalık tanısında, bazısında hastalığın prognozunda ve gene bazısında tedavinin etkinliğini değerlendirmede çok kullanışlı olmaktadır. Yapılacak diğer araştırmalar ile B-2 Mikroglobulin geleceğin tıbbında tam yerini alacaktır.

KAYNAKLAR

- Hagberk H, Killander A, Simonsson B. Serum B-2 Mikroglobulin in malignant lymphoma. *Cancer* 51: 2220-5, 1983.
- Child JA, Spati B, Illingworth S. Serum B-2 Mikrolobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. *Cancer* 45: 318-26,1980.
- Berggard B, Björck L, Cgen R, Logdberg L. B-2 Mikrolobulin. *Scand J Clin. mveest*40: 13-25, 1980.
- Cunningham BA, Berggard I. Structure, evolution and significance of B-2 Mikrolobulin. *Transplant Rev* 21: 3-13, 1974.
- Kin H, Kasahara J, Itoh Y, Sakurabyashi I, Kawai T, Morita M. B-2 Mikroglobulin production by highly purified human T and B lymphocytes in cell culture stimulated with various mitogens. *Immunology* 36: 47-54,1979.
- Iamb J.R. Zanders E.PI, Sanderson A.R., Antigen-specific helper factor reacts with antibodies to human B-2 Mikroglobulin. *J Immunol* 127: 2314, 1981.
- Williams KD; Hart D, Fabre J, Morris P. Distribution and quantitation of HLA-A, B, C and DR (Ia) antigens on human kidney and other tissues. *Transplantation* 29: 274-90,1980.
- Brown G, Biberfeld P, Christensson B, ason DY. The distribution of HLA on human Lymphoid bone marrow and peripheral blood cells. *Eur J Immunol* 9: 272-5, 1979.
- Dorval G, Welsh KI, Nilsson K, Wigzell H. Quantitation of B-2 Mikroglobulin and HLA on the surface of human cells (I) T and B lymphocytes and lymphoblasts. *Scand J*
- Welsh KI, Dorval G, Nilsson K, Clements GB. Quantitation of B-2 Mikroglobulin and HLA on the surface of human cells. (II) In vitro cells lines and their hybrids. *Scand J Immunol* 6: 265-71, 1977.
- Nilsson KK, Evrin PE, Welsh KI. Production of B-2 mikroglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. *Transplant Rev* 21: 53-84,1974.
- Solheim BG. Association between the B-2 M/HLA molecule and membrane structures responsible for lymphocyte activation. *Transplant Rev* 21: 35-52,1974.
- Gauthier C, Nguyen-Simonnet H, IVirent C. Renal tubular absorption of B-2 Mikroglobulin. *Kidney Int.* 26: 170-5, 1984.
- Cassuto JP, Krebs BJ, Viot G, Dujardin P, Massejeff R. Beta-2 Mikroglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorders. *Lancet* 11:108-9, 1978.
- Jiall I, Nathoo BC, Bejai S, Joubert SM. Serum B-2 Mikroglobulin estimation as an indicator of the glomerular filtration rate. *S Afr Med J* 61: 9534,1982.
- Viberti GC, Keen H, Mackintosh D. B-2 Mikroglobulinemia: A sensitive index of diminishing renal function in diabetics. *Br Med J* 282: 95-8,1981.
- Editorial Review: B-2 Mikroglobulin, its significance in the evaluation of renal function. *Kidney International* 32: 63541,1987.
- Lai KN, Mc. Moune F, Vallance-Owen J. The clinical B-2 Mikroglobulin excretion in IgA nephropathy. *Clinical Nephrology* 25: 260-5,1986.

19. Portman RJ, Kissane JM, Robson MA. use of B-2 microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children. *Kidney International* 30: 91-8,1986.
20. Samly AH, Rosnick BP. Early identification of renal problems in patients receiving chronic lithium treatment. *Am J Psychiatry* 144 (5): 670-2,1987.
21. Schardijn GHC, Stadius van Eps Lw, Swaak AJG, Koger JCGM, Persijn JP. Urinary B-2 Microglobulin in upper and lower urinary-tract infections. *Lancet* I: 805-7, 1979.
22. Edwards LC, Helderman JH, Hamm LL; Hudwin D, Gailunas P, Hull AR. Non-invasive monitoring of renal transplant function by analysis of B-2 Microglobulin. *Kidney Int.* 23: 767-70, 1983.
23. Bart LW, Bernaschek G, Wagner G. Alterations of immunologic parameters in pregnancies complicated by lipII. *Gestosis, biological Reseach in Pregnancy* 6 (2): 73-8, 1985.
24. Crisp AJ, Coughan RJ, Mockintosh P, dark B, Panayi GS: B-2 Microglobulin plasma levels reflect disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 10: 954-6,1983.
25. Michalski JP, Daniels TE, Talal N, Grey HM. B-2 Microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjögrens syndrome. *N Eng J Mead* 293:1228-31,1975.
26. Desros L, Andre C, Brorchia S, Vincent C, Revilland JP. Serum levels of B-2 microglobuline a new marker of activity in Crohn's disease. *N Eng JMed.* 301:440-1,1979.
27. Lorey CJN, Forbes MA, Waugh Ma, Cooper EH, Hambling MH. Serum B-2 Microglobulin and Human Immunodeficiency Virus infection. *AIDS* 1:123-7,1987.
28. Bjerrum OW, Birgens HS. Measurement of B-2 Microglobulin in serum and plasma by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinica Chimica Acta* 155: 69-76, 1986.
29. Evrin PE, Jansson NO, Bergdahl A. A turbidometric immunochemical method for determination of serum B-2 microglobulin using a centrifugal analyzr. *Clinica Chimica Act'a* 155: 151-8, 1986.