

HEPATİTİS-B VIRUS TAŞIYICILARINDA ALFA-FETOPROTEİN DÜZEYLERİ

İclal BALCI*, Sabri GÜNGÖR**

Anahtar Terimler:Hepatitis B, Alfa-Fetoprotein

Key Words:Hepatitis B, Alpha-Fetoprotein

ÖZET

Bu çalışmada 171 Hepatitis-B virus yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısında ve 15 sağlıklı kişide Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri araştırıldı.

171 olgudan 130'unda (% 76) AFP düzeyi 7 IU/ml.den az, 14 olguda (% 8.1) 7-10 IU/ml., 14 olguda (% 8.1) 10-30 IU/ml., 6 olguda (% 3.5) 30-100 IU/ml., 4 olguda (% 2.33) 100-200 IU/ml., 2 olguda (% 1.16) 200-400 IU/ml. ve 1 olguda da (% 0.58) 400 IU/ml.nin üzerinde bulundu. Kontrol grubu olarak çalışılan 15 sağlıklı kişiye ait serumun tümünde ise 2 IU/ml.nin altında değerler elde edildi. Toplam 41 olguda (% 24) anlamlı değer olan 7 IU/ml.nin üzerinde AFP düzeyleri saptandı.

SUMMARY

Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Hepatitis-B Virus Carriers

In this study serum alpha-fetoprotein levels were investigated in 171 carriers of HBsAg and 15 of healthy persons.

In 130 of 171 sera AFP levels were less than 7 IU/ml (76 %), and the remaining 41 sera had higher than 7 IU/ml which is the significant levels of AFP (24 %). In sera 14 cases (8.1 %) had AFP levels between 7 and 10 IU/ml., another 14 cases between 10 and 30 IU/ml., 6 cases (3.5 %) between 30-100 IU/ml., 4 cases (2.33 %) between 100 and 200 IU/ml., 2 cases (1.16 %) between 200 and 400 IU/ml. and only 1 case had higher than 400 IU/ml. of AFP level. None of the 15 control sera showed AFP positivity.

GİRİŞ

AFP, embriyon kesesinde, kordon kanında ve fetüs karaciğerinde bulunan yapısal olarak albümine benzeyen embriyonik bir alfa-globulindir. Molekül ağırlığı 68.000-74.000 arasında olan bu glikoproteinin % 96'sı protein, geriye kalan % 4'ü ise karbonhidrattan ibarettir. 1 yaşa kadar normal infanlarda, hepatoma olgularında, ataxia-telangiectasialı immün yetmezliklerde, çeşitli

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Kl.Mik.ABD.Yrd.Doç.Dr.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Kl.Mik.ABD.Prof.Dr.

malignansilerde yüksek düzeylerde bulunur. Ayrıca bazı normal kişilerin serumunda, çok sigara içenlerde küçük miktarlarda saptanabilmektedir. Çeşitli malign tümörlerde, tümör gelişiminin izlenmesinde, yapılan cerrahi veya tıbbi tedavilerin etkinliğinin izlenmesinde marker olarak kullanılır. Özellikle gastrointestinal kanalın kötü huylu tümörlerinde, testis ve over tümörlerinde tanı değeri vardır. İmmünosüpresif etkilidir (1,2,3).

İmmünofluoresan teknikle fetal ve malign transformasyona uğramış hepatik hücrelerde intrasellüler bir komponent olarak gösterilebildiği gibi, duyarlı RIA ve ELISA teknikleri ile de kan serumlarında AFP düzeyleri saptanabilmektedir. Test, obstetrikte, amniotik sıvıda yapılarak yüksek bulunduğunda, fetüste nöral tüp defektleri veya bazı nefroz şekilleri ile ilişki kurulmaya çalışılır. Gebelerde veya kanserlilerde ve diğer çeşitli olgularda AFP'ne karşı oluşmuş antikorları göstermek henüz mümkün olmamıştır (1,2). Gebelerde serumda AFP tayinleri, intrauterin gelişme bozukluklarını saptamak açısından da yararlıdır (4).

Fonksiyonu henüz çok açık bir şekilde bilinmemekle beraber, fetüsü maternal östrojene karşı koruduğu, ayrıca yarı anne, yarı baba genetik yapısındaki bir semi-allograft olan fetüsün immünolojik rejeksiyonunu önlediği ve gebeliğin son aylarına kadar olan dönemde albumin yerine fonksiyon yaptığı düşünülmektedir. Gebeliğin 6. haftasından itibaren amniotik sıvıda saptanmaya başlar, 14-15. haftalarda en yüksek değerlere (ortalama 25.000 IU/ml) yükselir; doğum sırasında ortalama 200 IU/ml'ye düşer, doğumu izleyen ilk 5 günde % 50 oranında azalır ve yaşamın 10. ayında ise erişkin düzeyleri olan IU'nin altına iner (1,2,5).

Akut viral hepatitli hastalarda % 20-30 oranında, kronik aktif hepatit olgularında % 30-40 oranında ve viral infeksiyonlara bağlı masif hepatik nekrozlu hastaların % 40'ında önemli oranda AFP düzeyleri artışı saptanmıştır (2,6,7,8).

Çalışmamızda 1991-1992 yıllarında izlediğimiz 171 HBsAg taşıyıcısında ve 16-17 yaş grubunda sağlıklı ve anamnezinde sigara hikayesi bulunmayan 15 kişilik kontrol grubunda ELISA yöntemi ile AFP düzeyleri araştırılmış ve değerlendirilmeler yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına Gaziantep Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin çeşitli kliniklerinden laboratuvarımıza gönderilen serumlarda ELISA yöntemi ile HBsAg pozitif bulunan 141 hasta serumu ile sağlıklı kan donörlerinden alınan ve HBsAg pozitif bulunan 30 serum olmak üzere 171 serum örneği alındı. Kontrol grubu olarak sigara içmeyen, sağlıklı ve 16-17 yaş grubundaki Sağlık Meslek Lisesi kız öğrencilerinden aldığımız 15 serum örneğini kullandık. Alınan serumlar çalışılincaya kadar -25°C'de saklandı. ELISA (Behring, Enzygnost, AFP micro) test kiti tarifine uygun olarak uygulandı.

Sonuçlar 492 nm filtre ile "Titertek Multiscan Plus MK 2" cihazında okundu.

Sonuçta elde ettiğimiz absorbans değerlerinin IU/ml. cinsinden ifadesi için, kitle birlikte verilen ve konsantrasyonları bilinen 5 adet standart serumla grafik çizildi. Log-log grafik kağıdında hazırlanan grafik için, apsisde verilen standartların konsantrasyonları IU/ml. olarak, ordinata ise standartların absorbans değerleri kaydedildi. Kullanılan standartların IU/ml ve absorbans değerleri aşağıdaki şekilde bulundu:

Standart 1: 2-IU/ml. (Abs.0.096)

Standart 2: 10 IU/ml. (Abs.0.158)

Standart 3: 30 IU/ml. (Abs.0.307)

Standart 4:100 IU/ml. (Abs.0.784)

Standart 5:200 IU/ml. (Abs.1.300)

Elde edilen grafik üzerinde, çalışılan serum örnekleri ile elde edilen absorbans değerleri IU/ml. cinsinden okundu.

BULGULAR

ELISA yöntemi ile çalışılan 171 serumdan 58'inde (% 33.92) AFP düzeyi 2 IU/ml.den az bulundu. 72 serum örneğinde (% 42.11) 2-7 IU/ml. arasında, 14 serumda (% 8.19) 7-10 IU/ml arasında, 14 serumda (% 8.19) 10-30 IU/ml., 6 serumda (% 3.5) 30-100 IU/ml., 4 serumda (% 2.34) 100-200 IU/ml. arasında, 3 örnekte (% 1.75) 200-600 IU/ml. olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda ise 15 serumun tümünde 21 U/ml.nin altında değerler bulunmuştur.

Başka bir değerlendirme ile 171 serumun 130'unda anlamlı değer olan 7 IU/ml.nin altında (% 76), geriye kalan 41 serumda ise (% 24) değişen değerlerde olmak üzere 71 U/ml.nin üzerinde değerler saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar TABLO I'de toplu olarak görülmektedir.

TABLO I:HBsAg(+) bulunan 171 olguda saptanan farklı AFP düzeylerinin gruplara göre dağılımı.

Absorbans	(0.096)	0.097-0.140	0.141-0.158	0.159-0.307	0.308-0.784	0.785-1.300	1.301-3.00	
IU/ml	< 2 IU/ml	2-7 IU/ml	7-10 IU/ml	10-30 IU/ml	30-100 IU/ml	100-200 IU/ml	200-600 IU/ml	TOPLAM
Olgu sayısı	58	72	14	14	6	4	3	171
%	33.92	42.11	8.19	8.19	3.50	2.34	1.75	100

TARTIŞMA

Fetüs plazmasının majör bir proteini olan AFP'nin başlıca sentez yeri fetüs karaciğeridir. Ayrıca fetüs gastrointestinal kanal ve embriyon kesesinde de bulunur. normal hücrelerin genç hücre haline transforme olduğu malignite durumlarında AFP düzeylerinin genellikle yüksek bulunması, genç hücre potansiyelindeki bu ürün için beklenen bir sonuçtur. Bu nedenle özellikle primer karaciğer tümörlerinde tanıya ve tedavinin izlenmesinde yardımcı olmaktadır. Şüphesiz ki AFP düzeyinin yüksek bulunmasının mutlaka bir hepatosellüler karsinoma bulunduğuna bağlamak yanlış olur. Zira nonspesifik embriyonik bir protein olan AFP, değişen düzeylerde bir çok hepatosellüler karsinoma olgusunda saptanabildiği gibi, akut viral hepatit, kronik hepatit, Hepatik siroz, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi çeşitli inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarda da yükselmiş değerler saptanabilmektedir. Öte yandan testis ve ovaryumun vitellus kesesi yapısı gösteren germinal hücre tümörlerinde (teratojenik ve korial karsinoma gibi), ayrıca primer karaciğer kanserlerinde, gastrointestinal kanalın malign tümörlerinde erken tanı için mutlaka AFP düzeylerinin tayin edilmesi ısrarla önerildiği gibi, postoperatif dönemde tedavi etkinliğinin ve nükslerin izlenmesinde de yararlı bir marker olacağı çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (1,2,3,9,10).

Çeşitli çalışma grupları akut viral hepatit olgularında % 20-40 oranında AFP düzeylerinde artış saptamışlardır (6,11). Bunun aksine özellikle HBV ile oluşan hepatit infeksiyonlarında AFP düzeylerinde dikkati çekecek bir artış olmadığını savunan araştırma grupları da vardır (7).

'KEDA (12) ve ark.ları, 83 hepatosellüler karsinoma olgusunda rekürens oluşma sıklığını saptamak amacı ile yaptıkları incelemede, karaciğer rezeksiyonu öncesinde 44 hastada 2-47.000 ng/ml. arasında AFP düzeyleri saptamışlardır. Rekürensle ilgili araştırmalarında 12 aylık bir izleme döneminde 83 hastanın 45'inde nüks olduğu saptanmış ve bu hastalarda yine AFP düzeylerini yükselmiş olarak bulmuşlardır.

SEPPALA (13), diyabetli gebelerde ve loğusalık humması gelişecek gebelerde erken dönemde AFP düzeylerini yükselmiş olarak bulmuş ve erken tanı amacı ile AFP düzeylerinin gebelerde mutlaka saptanmasını önermiştir. BURTON (14), Down's sendromlu fetüslerde AFP düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. BROWN(3) ve ark.ları primer safra kesesi kanserlerinde ve özellikle hepatik tutulum olduğunda AFP düzeyinin yükseklebileceğini göstermişlerdir.

SHINOZAKI(15) ve ark.ları AFP'nin fazla duyarlı olmamakla birlikte iskelet sistemine olan metastazların ayırt edilmesinde önemli bir marker olduğunu 26 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada göstermişlerdir.İMİR(6),1981'de 18 karaciğer sirozlu ve 114 viral hepatitli hastada yaptığı çalışmada, yükselmiş AFP düzeyleri bildirmiştir. Aynı çalışmada AFP düzeyleri ile HBsAg pozitifliği

arasında bir paralellik bulunmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda HBsAg pozitif bulunan hasta ve taşıyıcılardan oluşan 171 kişiden 41'inde (% 24) AFP düzeyini sağlıklı kişilerde üst hudut sayılan 7 IU/ml.nin üzerinde bulduk. 15 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunda ise 2 IU/ml.nin altındaki değerler elde edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre HBsAg pozitifliği ile AFP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir paralellik bulunmadığı görüldü (p) 0.05). Bu sonuç çeşitli çalışma grupları ile uyumludur (6,8). PAYZİN(8) ve ark.larının HBsAg pozitif taşıyıcılarda 1979 yılında yaptıkları incelemede AFP pozitifliğini % 17 olarak bulmuşlardır.

Çeşitli çalışmalarda kullanılan Counter-Immunoelectrophoresis (CIE) ve Hemagglütinasyon gibi yöntemlerle elde edilen sonuçlar, ELISA kadar duyarlı olmamakla birlikte arada önemli bir fark görülmemesi HBsAg pozitifliğinin AFP düzeyi ile direkt ilişkili olmaması geretiği kanısını vermektedir. Ancak HBsAg pozitif bulunan taşıyıcıların tümünde karaciğer zedelenmesinin aynı derecede olmadığı açıktır. Bu nedenle AFP düzeyi yüksek bulunan HBsAg taşıyıcısı olguların daha dikkatle izlenmesi yönünden bir alarm olarak değerlendirilmesi yerinde bir tedbir olabilir. Viral hepatit olgularında ihmal edilmeyecek sıklıkta AFP düzeylerinin yükselmemiş bulunması, bu olgularda özellikle prognozun tayininde ve hastaların izlenmesinde yararlı olduğu şüphesizdir. Zira hepatik nekrozun fazla olduğu ağır viral hepatit olgularında AFP düzeyleri çeşitli araştırmalarda yüksek bulunmaktadır. Bu yükseklik nekrozla birlikte süregelen karaciğer rejenerasyonuna bağlanmaktadır. Hepatosellüler karsinoma gelişmesinde AFP düzeyi yükselmesi bir erken haberci olarak ta değerlendirilebilir. Zira HBsAg taşıyıcılarının gerçekte zararsız taşıyıcılık dışında birer karaciğer hastası olarak kabul edilmesi, zaman içerisinde prognozunu nereye varacağını kestiremediğimiz bu hastalar için uygun bir düşünce şekli olacaktır.

Teşekkür:Çalışmadaki katkılarından ötürü Lab.Tek.Özden Dalgınlı'ya teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- 1- Ammann AJ:Combined antibody (B-cell) and Cellular (T.Cell) Immunodeficiency Disorders in Basic and Clinical Immunology (7 th Ed.)Chapt 26,Ed.by:Stites,DP, Terr,Al. p:341-346.
- 2- Byers VS, Baldwin RW:Tumor Immunology in Basic and Clinical Immunology (2nd Ed.)Ed.by. Fudenberg.H.H.,Stites,DP.,Caldwells SV., Chapt.24:1978,P:283-307.
- 3- Brown JA, Roberts CS:Elavated serum Alpha-Fetoprotein Levels in Primary Gallbladder Carcinoma without Hepatic involvement.CANCER,Oct.1,70:7, 1838-1840, 1992.
- 4- Brock DJ, Barrow L, Jelen P, Watt M, Scrimgeour JB:Maternal serum alpha-fetoprotein measurements as an early indicator of low birthweight.Lancet,I,267-268, 1977.
- 5- Pedersen N:Human alpha-fetoprotein A review of recent methodological and clinical studies. Scand.J.Immunol.5,Suppl.4,1-45, 1976.
- 6- İmir T:Karaciğer sirozlarında ve viral hepatitlerde Alfa-Protein (AFP) düzeyleri. Mikrobiyol.

Bült.15:7-13, 1981.

- 7- Silver Hh, Deneault J, Gold P, Thompson E, Shuster J, Freedman S: The detection of Alpha 1-Fetoprotein in patients with viral hepatitis. *Cancer Res*, 34:244, 1974.
- 8- Payzın S, Tuncer İ: HBsAg olumlu çıkan sağlık personelinde alfa-fetoprotein durumu. *Mikrobiyol.Bült.*13:81, 1979.
- 9- Cowchock S, Jackson L: Use of alpha fetoprotein for diagnosis of neural tube and other anomalies. *Clin.Obstet.gynaecol.*7,83-102, 1980.
- 10- Wood DP, Herr HW, Motzer RJ, Reuter V, Sogani PC, Morse MJ, Bosl GJ: Surgical Resection of solitary Metastases after chemotherapy in patients with Nonseminomatous. *Germ. Cell. Tumors and Elevated serum tumor markers. CANCER*. Nov:70:9,2354-2357, 1992.
- 11- Alpert E, Feller ER: Alpha-fetoprotein in benign liver disease. Evidence that normal liver regeneration does not induce AFP synthesis. *Gastroenterology*, 74:856, 1978.
- 12- Ikeda SA, Itoh S, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H, Watanabe G, Tsurumaru M: Risk Factors for Tumor Recurrence and Prognosis after Curative resection of Hepatocellular Carcinoma. *CANCER*, Jan.1,71,19-25, 1993.
- 13- Seppala M: Fetal pathophysiology of human alpha-fetoprotein. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*259,59-73, 1975.
- 14- Burton BK: Alpha Fetoprotein Screening *Adv.Pediatr.*33,181-196, 1986.
- 15- Shinozakit T, Chigira M, Kato K: Multivariate Analysis of Serum Tumor Markers for Diagnosis of Skeletal Metastasis. *CANCER*, Jan.1,69:1,108-112, 1992.