

مقایسه شیوع IgG و IgM ضد سیتو مگالوویروس و بتادومیکروگلوبولین سرمی در افراد تحت همودیالیز با اهداء کنندگان خون

فروغ اعظم طرآبادی* (کارشناس ایمنولوژی)، دکتر مژگان شایگان* (استادیار ایمنولوژی)، دکتر غلامرضا بابائی** (استادیار آمار و اپیدمیولوژی)، دکتر علی طالبیان* (متخصص پاتولوژی بالینی و آناتومیال، معاون فنی و کنترل کیفی)
* سازمان انتقال خون ایران، ** دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

مقدمه: حدود سه دهه میباید که عفونت (CMV=Cytomegalovirus) بعنوان مشکل انتقال خون در افرادی که سیستم ایمنی نابالغ یا فاقد کارآرانی لازم دارند، شناخته شده است. در صورتی که فرد کاندید پیوند، قبلا با این ویروس آلوده نشده باشد و نتوان آنتی بادیهای ضد CMV رابه روشهای سرولوژیک در خون وی ردیابی نمود، ممکن است از طریق انتقال خون یا عضو پیوندی دچار عفونت اولیه گردد. بیماران دیالیزی هم در معرض آلودگی با این ویروس قرار دارند. علاوه بر آن غلظت بتادومیکروگلوبولین ($\beta 2$ -MG= Beta-2 Microglobulin) نیز در آنان افزایش می یابد.

مواد و روشها: با توجه به شیوع آلودگی با CMV و افزایش غلظت بتادومیکروگلوبولین طی عفونت با این ویروس و در بیماران تحت دیالیز، شیوع آنتی بادی های IgG و IgM ضد سیتو مگالوویروس را در ۱۲۸ بیمار تحت درمان با همودیالیز نگهدارنده نامزد پیوند کلیه مراجعه کننده به آزمایشگاه تشخیص طبی مرکزی سازمان انتقال خون و ۱۰۴۰ فرد سالم اهدا کننده خون و غلظت بتادومیکروگلوبولین، را در سرم ۴۸ نفر از افراد تحت دیالیز با ۳۵ نفر از افراد سالم (به روش ELISA) مقایسه نمودیم. جهت دیالیز برای ۱۵ نفر از افراد تحت دیالیز از فیلتر R5 (از جنس Cuprophane) و ۷ نفر از فیلتر (از جنس Polysulphone) استفاده شده است.

یافته ها: نتایج این بررسی نشان دادند که:

۱- ۹۰ درصد افراد سالم و ۸۹/۸ درصد بیماران تحت درمان با همودیالیز نگهدارنده از نظر CMV IgG مثبت بودند. در بررسی آماری نتایج با ($P < 0.05$)، اختلاف معنی دار مشاهده نشد که این امر نشان دهنده انتشار وسیع ویروس در جامعه است.

۲- ۰/۲ درصد از افراد سالم و ۲/۳ درصد بیماران CMV IgM مثبت بودند که این اختلاف از نظر آماری با ($P < 0.01$) معنی دار میباشد.

۳- غلظت بتادومیکروگلوبولین در گروه بیماران تحت دیالیز شدیداً افزایش یافته است و در بین گروه کنترل و بیماران با ($P = 0.001$) اختلاف آماری معنی داری وجود دارد، بین فیلترهای رایج مصرفی از نظر غلظت این پروتئین تفاوتی وجود ندارد.

نتیجه گیری و توصیه ها: در این مطالعه نتایج CMV IgM بیماران که کاندید پیوند کلیه و تحت دیالیز بودند با افراد سالم اختلاف معنی داری را نشان میدهد. نتیجه مطالعه حاضر بیانگر افزایش شدید $\beta 2$ -MG در بیماران تحت دیالیز میباشد. در مورد بررسی ارتباط غلظت $\beta 2$ -MG با همه انواع فیلترهای مورد استفاده در مراکز دیالیز، پیشنهاد میگردد مطالعه گسترده تری بعمل آید.

مقدمه

سیتومگالوویروس (CMV) از خانواده هرپس ویروس‌ها می‌باشد که تحت عنوان HHV-5 human herpes virus (type 5) شناخته می‌شود (۱-۲). این ویروس انتشار وسیعی دارد بطوریکه می‌توان آن را از نمونه های خون، ادرار، بزاق، اشک، شیر، مایع منی، مایع آمنیوتیک و ترشحات واژن افراد آلوده به این ویروس جدا نمود. میزان شیوع این ویروس وابسته به فاکتورهای اقتصادی، سن و محل جغرافیایی می‌باشد و در جوامع مختلف شیوع آلودگی با آن بین ۴۰ تا ۱۰۰ درصد و در بیماران پیوند کلیه ۱۵ تا ۹۵ درصد گزارش شده است (۳). با توجه به تغییرات سیستم ایمنی در افراد تحت دیالیز این افراد در معرض آلودگی با این ویروس قرار دارند. علاوه بر شیوع این عفونت، غلظت بتادومیکروگلوبولین در افراد تحت دیالیز افزایش می‌یابد. بتادومیکروگلوبولین ($\beta 2\text{-MG} = \beta 2 \text{ Microglobulin}$) پروتئینی غشائی و تک زنجیره می‌باشد که وزن ملکولی آن حدود ۱۲ کیلو دالتون و حاوی ۹۹ اسید آمینه است که زنجیره سبک ملکولهای (MHC-I = Major Histocompatibility Complex) را تشکیل می‌دهد و در سطح همه سلولهای هسته دار بدن و حتی گلبولهای قرمز میزان اندک دیده می‌شود (۴،۵). این پروتئین در سطح لنفوسیتها به دو صورت آزاد و جزئی از ملکول MHC-I وجود دارد (۶). $\beta 2\text{-MG}$ احتمالاً متعاقب باز چینی (turn over) ملکولهای MHC غشای سلولی یا سلولهای مرده وارد گردش خون می‌شود (۴). این پروتئین اولین بار در ادرار بیماران مبتلا به ناراحتی توبولی کلیوی شناسایی شده است (۶). نیمه عمر پلاسمائی آن کوتاه است و بوسیله فیلتراسیون کلیوی از گردش خون حذف می‌شود و حدود ۹۹ درصد از کاتابولیسم آن در توبولهای پاروکسیمال کلیوی صورت می‌گیرد و به اسیدهای آمینه تجزیه و مقادیر اندکی از آن در ادرار ترشح می‌شود (۵).

$\beta 2\text{-MG}$ در ادرار با PH کمتر از ۷ تجزیه می‌گردد. محدوده طبیعی آن در سرم افراد سالم $2/4 - 0/6 \text{ mg/L}$ است. در افراد بزرگسال غلظت آن با ریتم روزانه تغییر نمی‌کند و در یک فرد ثابت می‌ماند (۴). با کاهش سرعت پالایش گلومرولی غلظت این پروتئین افزایش می‌یابد و افزایش غلظت آن با افزایش سن مشاهده می‌گردد (۷ و ۸). این پروتئین عامل شاخصی برای تشخیص میلوم مولتیپل و عملکرد کلیوی شناخته شده است (۹) و در

بیماریزائی آمیلوئیدوزیس همراه با دیالیز (۸-۱۱) به آن اشاره شده است. در این مطالعه با توجه به شاخص بودن غلظت این پروتئین در عملکرد کلیوی و افزایش آن در افراد تحت دیالیزو طی عفونت با CMV، علاوه بر بررسی غلظت آنتی بادهای IgM, IgG ضد CMV، غلظت سرمی بتادومیکروگلوبولین در افراد تحت همودیالیز با توجه به نوع غشا صافی یا فیلتر مورد استفاده، تعیین گردید.

مواد و روشها

در این بررسی انجام شده، آنتی بادهای ضد CMV با روش Enzyme Linked Immunosorbent Assay = ELISA توسط کیت (Clone Systems EiaGen - Italy) بررسی شده‌اند. مطالعه انجام شده بر روی نمونه های سرم ۱۲۸ بیمار تحت درمان همودیالیز نگهدارنده (شامل ۷۵ مرد و ۵۳ زن)، که جهت انجام آزمایشهای معمول به آزمایشگاه تشخیص طبی سازمان انتقال خون مراجعه نموده بودند، در محدوده سنی بین ۱۵ تا ۶۳ سال در مقایسه با ۱۰۴۰ فرد اهداکننده خون در محدوده سنی بین ۱۶ تا ۶۰ سال بعنوان شاهد، صورت گرفته است. برای ۴۸ نفر از افراد تحت همودیالیز شامل ۲۶ فرد مونث (۵۴/۲ درصد) و ۲۲ فرد مذکر (۴۵/۸ درصد) و ۳۵ فرد سالم شامل ۲۷ فرد مونث (۸۰ درصد) و ۸ فرد مذکر (۲۰ درصد) غلظت سرمی $\beta 2\text{-MG}$ با استفاده از کیت (DRG-diagnostica Eurica- kit, Germany) نیز تعیین گردید. جهت بررسی آماری از آزمونهای X^2 و نرم افزار SPSS استفاده شده است.

نتایج

نتایج بدست آمده از آزمایشات سرولوژیک IgM, IgG در دو گروه افراد سالم و بیماران تحت درمان با همودیالیز نگهدارنده نشان دادند که IgG ضد CMV در ۹۰ درصد از اهداکنندگان خون مثبت، در ۴ درصد مشکوک (borderline) و در ۶ درصد منفی و IgM ضد CMV در ۰/۲ درصد (۲ نفر) از اهداکنندگان خون مثبت، در ۰/۲ درصد مشکوک (borderline) و در ۹۹/۶ درصد منفی می‌باشد. (همه موارد IgM مثبت از نظر IgG نیز مثبت بودند). بررسی های آماری هیچگونه ارتباط معنی داری را بین شیوع آنتی بادهای ضد CMV با گروههای خونی، سن و جنس

معنی دار است ($p=0.001$). در ۲۲ نفر از افراد تحت همودیالیز نوع فیلتر مشخص گردید که در ۱۵ مورد از فیلتر R5 (از جنس کوپروفان cuprophan) و در ۷ مورد از فیلتر S2 (از جنس پلی سولفان polysulphone) استفاده شده است. (در مابقی نوع فیلتر مشخص نگردید). میانگین غلظت $\beta 2$ -MG بترتیب $1/9 \pm 24/5$ و $1/06 \pm 23/4$ میلی گرم بر دسی لیتر میباشد که بررسی آماری اختلاف معنی داری را (با $P=0/001$) نشان نداد. (نتایج در جدول و نمودار شماره ۳ خلاصه گردیده اند).

با توجه به اندک بودن موارد مثبت IgM ضد CMV در این مطالعه میانگین غلظت سرمی $\beta 2$ -MG در گروه کنترل $1/99 \pm 0/65$ mg/L و در افرادی که تحت دیالیز قرار داشتند $24/46 \pm 1/12$ mg/L میباشد که این اختلاف از نظر آماری

در اهداکنندگان خون نشان نداد.

IgG ضد CMV در ۸۹/۸ درصد از افراد تحت دیالیز مثبت، در ۷ درصد مشکوک (borderline) و در ۳/۲ درصد منفی و IgM ضد CMV در ۲/۳ درصد (۳ نفر) مثبت، در ۳/۲ درصد موارد مشکوک (borderline) و در ۹۴/۵ درصد منفی گردید. (همه موارد IgM مثبت از نظر IgG نیز مثبت بودند).

بررسی آماری نشان داد که اختلاف بین دو گروه شاهد و بیمار از نظر IgM ضد CMV معنا دار میباشد. (نتایج در جدولهای ۱ و ۲ و نمودارهای شماره ۱ و ۲ مقایسه شده اند).

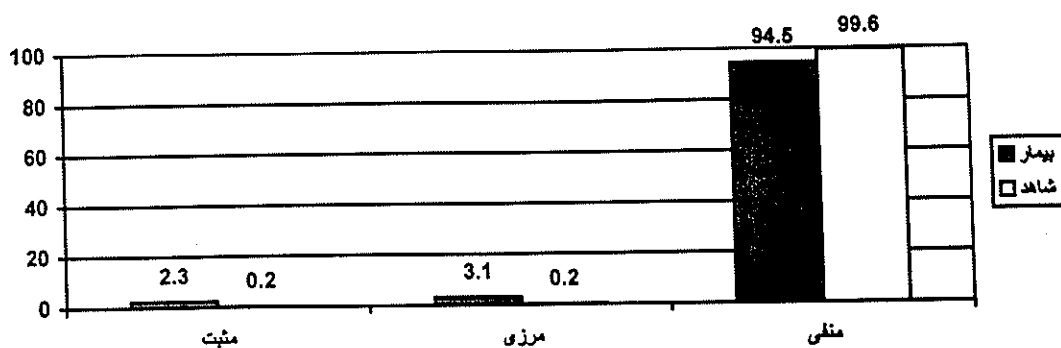
در این مطالعه میانگین غلظت سرمی $\beta 2$ -MG در گروه کنترل $1/99 \pm 0/65$ mg/L و در افرادی که تحت دیالیز قرار داشتند $24/46 \pm 1/12$ mg/L میباشد که این اختلاف از نظر آماری

جدول ۱- فراوانی نسبی بررسی CMV IgM در گروه شاهد و بیماران تحت دیالیز کاندید پیوند

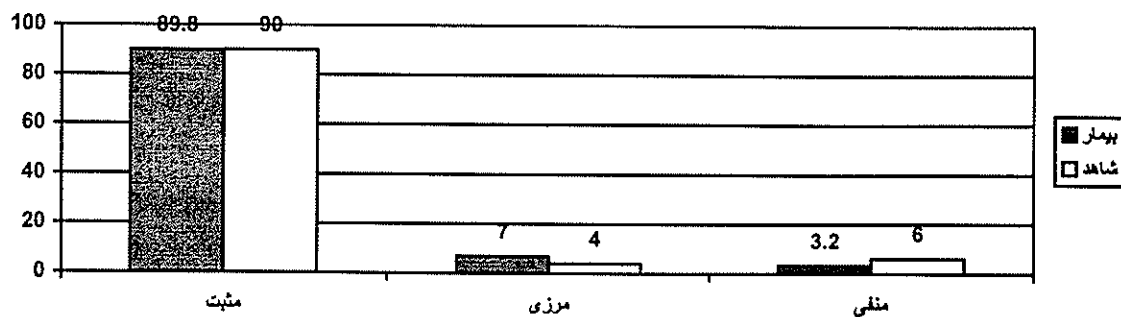
وضعیت / گروه	شاهد	بیمار
منفی	۹۹/۶٪	۹۴/۵٪
مشکوک	۰/۲٪	۳/۲٪
مثبت	۰/۲٪	۲/۳٪

جدول ۲- فراوانی نسبی بررسی CMV IgG در گروه شاهد و بیماران تحت دیالیز کاندید پیوند

وضعیت / گروه	شاهد	بیمار
منفی	۶٪	۳/۲٪
مشکوک	۴٪	۷٪
مثبت	۹۰٪	۸۹/۸٪



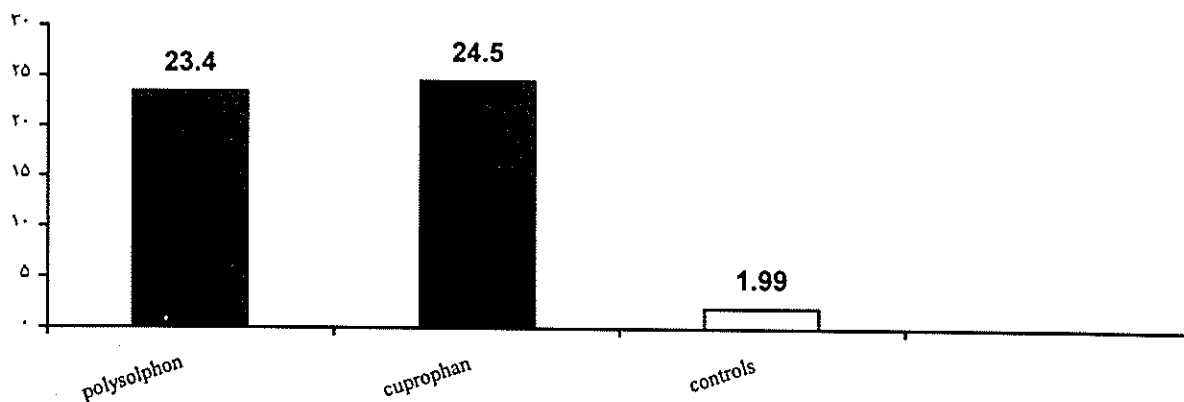
شکل ۱- درصد فراوانی نسبی موارد مثبت، مشکوک و منفی CMV-IgM در گروه شاهد و بیماران



شکل ۲- درصد فراوانی نسبی موارد مثبت، منفی و مشکوک CMV IgG در گروه شاهد و بیماران

جدول ۳- مقایسه میانگین غلظت بتادومیکروگلوبولین (mg/dl) در گروههای شاهد و بیمار

گروهها	میانگین غلظت بتادومیکروگلوبولین (mg/dl) \pm SD
شاهد n = ۳۵	۱/۹۹ \pm ۰/۶۵
بیماران تحت دیالیز n = ۴۸	فیلتر کوپروفان n = ۱۵ ۲۴/۵ \pm ۱/۹
	فیلتر پلی سولفان n = ۷ ۲۳/۴ \pm ۱/۰۶



شکل ۳- مقایسه میانگین غلظت بتادومیکروگلوبولین (mg/dl) در گروههای شاهد و بیمار

بحث

کاهش یافته و نسبت $TCD4 + / TCD8 +$ تغییر می‌کند. برخورد Tcell با پرده صافی دیالیز منجر به شرایطی خواهد شد که به هنگام نیاز T-cell فعال نگردد، البته پرده‌های صافی دیالیز موجب فعال شدن سایتوکاین های گوناگون و مولکولهای چسبان شده و لذا از این راه نیز در سیر عفونت‌ها نقش دارند. گذشته از کاهش توان سیستم ایمنی، تزریقات پی‌اپی برای انجام دیالیز، تماس مداوم گروهی از بیماران و عدم رعایت سترونی در طی تزریقات پی‌اپی خون، سبب زیاد شدن پاره‌ای عفونت‌ها بویژه انواع هپاتیت در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه می‌گردد. انتقال CMV نیز ممکن است در محیط‌هایی نظیر مراکز دیالیز، شیوع بیشتری داشته باشد (۲).

ورود CMV به بدن پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را برمی‌انگیزد، این پاسخ‌ها برای کنترل عفونت CMV بسیار مهم می‌باشند اما ایمنی سلولی نقش مهمتری در نابودی ویروس دارد. اگرچه آنتی بادی بر علیه CMV از شدت بیماری میکاهد و ایمونوگلوبولین‌ها در جهت پیشگیری بیماری مؤثر می‌باشند. ولی پیشرفت عفونت CMV و ایجاد بیماری در افرای که سیستم ایمنی آنان مهار شده است و از نظر سرولوژیک مثبت می‌باشند مانند بیماران مبتلا به AIDS و بیماران پیوند شده، نقش ثانویه ایمنی هومورال را نشان می‌دهد. به کمک روش های سرولوژیک مختلف می‌توان حضور IgM - IgG - IgA علیه CMV را در خون افراد بدنبال عفونت اولیه، عود عفونت و همچنین مرحله نقاهت بیماری نشان داد.

IgM در اوایل دوره عفونت به حداکثر مقدار خود رسیده و ۱۶-۱۲ هفته پس از بروز عفونت بدون علائم بالینی ناپدید می‌گردد. البته در عفونت‌های با علائم بالینی ممکن است برای مدت زمان طولانی تر در خون پایدار بماند. IgG در طول یک ماه بعد از عفونت به حداکثر میزان خود می‌رسد و عمدتاً از نوع IgG1, IgG3 می‌باشد (۱۴).

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه سیستم ایمنی سلولی و هومورال در پاسخ به محرکها مختل می‌شوند، و واکنش لنفوسیت‌ها به تحریکات میتوز کم است. تولید اینترفرون Interferon مختل میگردد و عدم واکنش پوستی در این بیماران نشان داده شده است. افزایش میزان کلسیم درون سلولی و کاهش میزان روی (Zinc) و ویتامین B6 و افزایش میزان آهن و هورمون پاراتیروئید از عواملی هستند که در مورد کاهش توان گویچه های سفید در پاسخ آزارهای گوناگون شناخته شده اند. دربررسی های آزمایشگاهی کاهش قدرت انفجار تنفسی (Oxidative burst) گویچه های سفید خون بیماران تحت درمان با همودیالیز نگهدارنده بارز است (۱۲). در بیماران تحت درمان با همودیالیز احتمالاً به علت کاهش فعالیت ویتامین D3، کاهش ترشح IL2 مطرح است، در سرم بیماران مبتلا به نارسایی کلیه یک عامل بازدارنده کموتاکسی استخراج شده که مستقیماً روی عوامل جاذب لکوسیتی مانند C3 و C5 اثر نموده و آنها را بطور غیر قابل بازگشت بی‌اثر می‌کند به همین دلیل بیگانه خواری در بیماران اورمیک کاهش نشان می‌دهد. در طی درمان با همودیالیز بسته به میزان سازگاری پرده صافی دیالیز، شمار گویچه های سفید در پی دیالیز به صورت چشمگیری کاهش می‌یابد و Neutropenia بارز است. در سیستم‌های Extracorporeal نظیر همودیالیز و by Pass قلبی-ریوی، اجزاء کمپلمان فعال شده که ممکن است اثرات جانبی داشته باشد نظیر فعال سازی پلاکت‌ها و نوتروفیلها، بروز نوتروپنی و واکنش های شبه آنافیلاکسی، فعال شدن کمپلمان ناشی از عبور خون از مقابل سطح Bioincompatible می‌باشد (۱۳) پس از اندک زمانی "Rebound neutropenia" بروز می‌کند این پدیده به تنهایی میزان بروز عفونت را افزایش نمی‌دهد ولی می‌تواند شروع تغییرات و اختلاف در سیستم ایمنی باشد. تعداد لنفوسیت‌ها

همچنین مطرح گردیده که سلولهای تک هسته بیماران تحت دیالیز، فعال می‌شوند و تولید $\beta 2$ -MG افزایش می‌یابد (۱۸). فعال شدن آبشار کمپلمان، واسطه‌های فعال اکسیژن، و نوتروفیل‌های فعال منجر به پلیمریزاسیون $\beta 2$ -MG و افزایش رسوبات آن میشوند (۱۹). آمیلوئیدوزیس ناشی از $\beta 2$ -MG از عوارض مهم در بیماری است که بمدت طولانی تحت همودیالیز قرار می‌گیرند. این رسوبات حاوی رشته‌های $\beta 2$ -MG در مفاصل و استخوان است که منجر به آرتراژی مزمن و سندرم Carpal tunnel میشود (۲۰). از آنجا که $\beta 2$ -MG در ترکیب رشته‌های رسوبات آمیلوئید پس از دیالیز به وفور یافت می‌شود، بررسی‌های مختلف نشان داده است که استفاده از محلولهای دیالیز بسیار خالص با غشاهای مصنوعی نفوذپذیر می‌تواند منجر به تاخیر شروع آمیلوئیدوزیس شوند (۲۱). نتیجه مطالعه حاضر نیز بیانگر افزایش شدید $\beta 2$ -MG در بیماران تحت دیالیز می‌باشد، که از این نظر بین غشاهای مورد استفاده همودیالیز تفاوتی وجود ندارند و بنظر می‌رسد فیلترهای مصرفی کارآئی لازم بمنظور ممانعت از افزایش غلظت این پروتئین را ندارند. از آنجا که در این مطالعه به بررسی ارتباط غلظت $\beta 2$ -MG با عوارض بعدی دیالیز نپرداختیم، پیشنهاد می‌گردد مطالعه گسترده تری در مورد بررسی ارتباط غلظت $\beta 2$ -MG با همه انواع فیلترهای مورد استفاده در مراکز دیالیز، نوع محلولهای دیالیز، مدت زمان تحت دیالیز قرار داشتن بیماران، و میزان رسوبات آمیلوئید به عمل آید تا بتوان از مناسب‌ترین فیلتر با کمترین عوارض ناشی از افزایش $\beta 2$ -MG استفاده نمود.

در این مطالعه نتایج CMV IgM بیماران که کاندید پیوند کلیه و تحت دیالیز بودند با افراد سالم اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد یکی از دلایلی را که می‌توان برای این مطلب ذکر نمود کاهش فعالیت سیستم ایمنی در این بیماران، می‌باشد. اختلاف معنی‌دار در بررسی CMV IgG بین بیماران و افراد سالم مشاهده نمی‌شود که این نشان دهنده انتشار وسیع ویروس در جامعه ماست. یکی از بهترین روش‌های پیشگیری از عفونت CMV در بیماران پیوند شده انتخاب اهدا کننده عضو و یا خون با سرولوژی منفی می‌باشد، اما با توجه به انتشار وسیع این ویروس، این روش پیشگیری ممکن است منجر به طولانی شدن زمان انتظار برای پیوند گردد. در بیماران که پیوند کلیه شده‌اند کاربرد داروهای مسدود کننده سیستم ایمنی برای پیشگیری و درمان پس زدن کلیه پیوند شده عامل اجتناب ناپذیری است که به نوبه خود سیستم ایمنی را ناتوان می‌سازد. این وضعیت به خصوص اگر در دهنده و گیرنده کلیه پیگیری و جستجو از نظر وجود عفونت قبلی انجام نگیرد در صورت عفونت ناشی از سیتومگالوویروس پیامدهای بسیار سنگینی داشته و می‌تواند سبب از دست رفتن گیرنده کلیه گردد (۱۵).

گزارش شده است پس از پایان دیالیز بعلت پدیده rebound غلظت $\beta 2$ -MG افزایش می‌یابد. برخی محققین اظهار نموده‌اند سایتوکائین‌ها و تفاوت در سازگاری زیستی غشاها یا پرده‌های دیالیز در افزایش میزان آن موثر هستند (۱۶). مشخص شده است که IL-1 در القا تولید $\beta 2$ -MG و آزادسازی آن نقش دارد (۱۷).

منابع

1. Pamphillon DH and et al. prevention of transfusion -transmitted CMV infection . transfusion medicine, 1999: 115- 123.
2. Cecil Text book of medicine. 20th edition. 1996, 1770 -1776.
3. Murray Drew . Medical Microbiology herpesviruses 1990: 449- 529.
4. Rose.N.R et al :Manual of clinical laboratory immunology-4 th edition -1992-ASM press -P: 248.
5. Hoffman.R et al: Hematology (Basic principles and practice) 3d edition-2000-Churchil living stone p: 1419.
6. DiGiovanni. S et al: Beta-2-Microglobulin is a reliable tumor marker in chronic lymphocytic leukemia . Acta.hematol.1989, 81: 181-5.
7. Quesada. Ju et al: Serum β 2-M is a marker of high bone remodeling in elderly women.Mech-Aging-Dev-1998, 102(2-3): 293-8.
8. Lee.C.R et al: Wintrobe s clinical hematology.10 th edition .2000. Lippincott Williams-chap: 93.
9. Molica.S et al : Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta-2 microglobulin in B-CLL. Eur.j.hematol.1999, 62(2): 117-22.
10. Gouin-Chanel.A et al: Alpha2-microglobulin, the main serum anti- protease, binds beta - 2 microglobulin ,the light chain of class I major histocompatibility complex which is involved in human disease.Clin.sci.colch_2000, 98(4):427-33.
11. Carreno.MP et al: Dissociation between β 2-microglobulin and IL-1 production in hemodialysed patients .Nephrol.Dial.transplant.1997, 12(11): 2365-74.
- 12- B.Broumand . tashkhis Azma yeshgahi Aug 1999 No .5: 10-5.
13. Davenport . R.D and Synder. E.L: Cytokines in Transfusion medicine: A primer-1997- chapter: 3 - AABB press.
14. Willian E. etal: Use of viral cultures and serologic tests for cytomegalovirus infection. A.J.C.P Aug. 1996 vol.106 No.2, 180-184.
- 15- Donna przepiorka, et al. prevention of transfusion - associated cytomegalovirus infection. A.J. C.P. Aug. 1996, Vol 106 No.2, 163-168.
16. Isamiy et al : Removal of serum beta2 microglobulin using high performance membrane and analysis of changes in serum β 2MG levels after dialysis. Am.j.Nephrol 1998, 18: 228-232.
17. Schindler.R et al :Gene expression of IL-1b during hemodialysis. Kidney Int 1993, 43: 712-21.
- 18.Drueke.TB: β 2-Mand amyloidosis. Nephrol. Dial. transplant. 2000, 15 (sup 1): 17-24.
19. Farrel.J, Bastani.B:The effect of dialysis membrane on serum Beta2 microglobulin in chronic hemodialysis patients. Nephrol. Dial.Transplant 1997, 12: 856.
20. Hou.f et al: Pathgenesis of beta-2 microglobulin amyloidosis role of monocyte? macrophages. Semi. Dial. 2001, 14(2): 135-9.
21. Preze.Encinas.M et al : Correlation and prognostic value of serum soluble ICAM-1 ,beta-2 microglobulin and IL-2 alpha levels in non-hodgkins lymphoma.leuk-lymphoma 1999, 33(5-6): 551-8.