

ROMATOİD ARTRİTDE BETA-2 MİKROGLOBULİN

Güner Tokgöz*

Murat Duman**

Remzi Karaoğuz***

Nurşen Düzgün****

Hüseyin Tutkak*****

Romatoid artrit (RA) esas belirti ve bulguları eklemlerde görülen etiyojisi bilinmeyen, kronik, tekrarlayıcı ve sistemik bir hastalıktır. Hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek için çeşitli objektif ve subjektif kriterler tesbit edilmiştir. Objektif kriterler arasında eklem bulguları, sedimentasyon, akut faz proteinleri, teknisyum klirensi, termografi ve radyografi bulunmaktadır.

Akut faz proteinlerinden C-reaktif protein (CRP) ve alfa-2 globulinler hastalığın teşhisinde, aktivasyonun değerlendirilmesinde ve yapılan tedavinin etkinliğini kontrolde yaygın olarak kullanılmaktadır. (1,6,8).

Yapılan çalışmalar ile sistemik lupus eritematozus, R A, Sjögren sendromu, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin lenfoma, multipl miyeloma ve bazı kanserlerde serum beta-2 mikroglobulin (B_2m) düzeyinin arttığı tesbit edilmiştir (10). Sjögren sendromunda tükürükte, RA'de sinoviyal dokuda B_2m değerlerinin daha yüksek bulunması lokal üretilimin önemli rolü olduğunu düşündürmüştür (13).

RA'de B_2m artmasının total lenfoid doku kitlesini veya bu dokudaki artmış membran dönüşümünü yansıttığı kabul edilmektedir (7).

Çalışmamızda, RA'de serum B_2m düzeylerinin hastalığın aktivite kriterleri ile ilişki derecesini araştırmayı amaçladık.

* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Profesörü

** A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Doçenti

*** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanı

**** A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Doçenti

***** A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Yüksek Kimyageri

MATERYAL VE METOD

1984 yılı içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Fizik Tedavi Rehabilitasyon Bilim Dalı kliniklerine başvuran, Amerikan Romatizma Cemiyeti kriterlerine uygun olarak RA tanısı konmuş, daha önce immünosupresif tedavi yapılmamış olan 27 hasta çalışılmıştır.

Yaşları 17 ile 67 arasında değişen, yaş ortalaması 43.2 olan hastalarımızın 20'si kadın, 7'si erkekti. Hastalığın ortalama süresi 7 (1-25) yıldır.

16 kişilik sağlıklı kontrol grubunun 9'u erkek, 7'si kadın olup bu grubun yaş ortalaması 37 (26-54) idi.

Hasta ve kontrol grubunda serum B₂ m, sedimentasyon hızı, CRP, lateks RF, alfa-2 globulin düzeyleri tayin edilmiştir.

Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk, serum B₂ m düzeyini etkileyebileceğinden, hasta ve kontrol grubunda serum kreatinin düzeyleri araştırılmış ve çalışmaya normal hudutlar içinde kalan vakalar alınmıştır.

Serum kreatinin düzeyleri SMA Plus Auto-Analyser (Amerikan Technicon) ile Merkez laboratuvarında ölçülmüştür.

CRP titreleri RapiTex-CRP kiti, lateks RF ise latex-RF Reagent kullanılarak aglütinasyon yöntemi ile çalışılmıştır. Bunun için gerekli materyal Behring Institute'den temin edilmiştir.

Alfa-2 globulin değerleri kağıt protein elektroforezi yöntemi ile İmmünoloji laboratuvarında saptanmıştır.

Serum B₂ m düzeyleri Phadebas beta-2 mikrotest kullanılarak (Uppsala Sweden) radyoimmünoassay (RIA) yöntemi ile çalışılmıştır.

Elde edilen bulgular Fakültemiz Bioistatistik bölümünde student t testi ve çoklu regresyon ile korelasyon araştırılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

27 RA'li hastanın yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalığa katılan eklem sayısı, serum kreatinin, B₂ m, alfa-2 globulin düzeyleri, sedimentasyon hızı, CRP, lateks RF değerleri tablo : 1'de, kontrol grubuna ait bulgular ise tablo : 2'de gösterilmiştir.

Hasta grubunda tutulan eklem sayısı 4 ile 26 arasında, hastalık süresi 1 ile 25 yıl arasında değişiyordu. Hastaların % 81.4'ünde (22/27)

Tablo : 1 - Hasta grubunda hastalığın süresi, tutulan eklem sayısı, Latex RF serum kreatinin, sedimentasyon, CRP, alfa-2 globülin ve beta-2 mikroglobülin.

Sıra	Adı, Soyadı	Protokol	Yaş, Cinsiyet	Süre	Tutulan Eklem sayısı	Alfa-2 globülin (%)	Sedimentasyon mm/saat	Latex RF	CRP mg/lt	Kreatinin % mg	B2 Mikroglobülin mg/lt
1	Ş.S.	334	17. K	2	12	16.0	90	(-)	24	1.2	3.885
2	F.E.	18	56. K	5	10	18.1	122	(-)	24	1.0	6.3
3	A.Ö.	33	56. K	5	10	9.8	111	(+)	24	0.7	3.255
4	H.E.	945	50. K	6	6	5.2	7	(+)	12	1.0	5.0
5	G.Ö.	130	20. K	2	12	12.8	17	(-)	—	0.9	1.978
6	B.T.	119	30. K	6	26	11.7	61	(-)	48	0.8	3.060
7	G.T.	116	38. K	3	13	14.5	72	(+)	192	0.9	1.870
8	E.T.	153	49. K	10	16	6.5	6	(-)	—	1.2	1.670
9	N.S.	176	62. E	18	16	13.6	31	(+)	48	0.8	1.3
10	D.Ö.	181	44. E	22	18	9.6	70	(+)	—	1.10	3.825
11	L.A.	206	35. K	14	16	12.1	36	(+)	—	0.9	4.284
12	Y.G.	350	56. E	4	15	17.5	87	(+)	192	1.0	1.760
13	E.G.	356	53. K	2	15	16.8	38	(+)	48	1.0	1.863
14	A.G.	347	55. E	25	18	10.2	45	(+)	24	1.1	1.020
15	M.G.	930	67. K	10	4	6.5	8	(-)	12	0.8	4.4
16	S.S.	155	30. K	1	26	19.4	61	(-)	192	1.0	3.060
17	F.Ç.	355	22. K	3	5	16.2	36	(+)	—	0.9	4.284
18	L.B.	369	40. K	7	16	8.9	50	(+)	24	1.2	1.350
19	M.K.	385	46. K	2	18	16.8	125	(-)	96	1.2	6.885
20	F.Ö.	375	40. K	7	21	12.9	68	(+)	48	1.0	8.032
21	M.B.	938	64. K	20	6	7.5	12	(+)	12	1.0	3.6
22	M.E.	868	46. E	1	4	6.4	4	(+)	12	0.7	3.4
23	T.T.	186	30. E	1	14	14.4	80	(-)	96	1.1	4.590
24	G.D.	376	52. K	7	18	10.9	21	(-)	—	1.0	1.956
25	H.İ.	180	57. K	1	8	14.2	90	(+)	48	1.0	1.918
26	M.Y.	195	23. K	1	10	18.1	109	(-)	24	1.0	5.1
27	H.Y.	205	19. K	2	20	13.5	76	(+)	24	0.3	2.173

sedimentasyon hızı yüksek, % 55.5 oranında (15/27) lateks RF müsbet olarak saptanmıştır.

CRP, 27 RA'li hastanın 5'inde negatif saptanmış olup müsbet olan 22 hastada (% 81.4) titrasyon yapılarak değerlendirilmiştir. Bu değerler 12 ile 192 mg/lt arasında bulunmuştur.

16 kişilik kontrol grubunda latex RF ve CRP negatif idi. Hasta grubunda ortalama serum alfa-2 globulin düzeyi % 12.59 + 0.77, kontrol grubunda ise % 8.52 + 0.62 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemli idi ($t : 3.591$ $p < 0.001$), (Tablo : 3).

Tablo : 2 - Kontrol grubunda serum kreatinin, B₂m ve alfa-2 globulin değerleri.

Sıra No.	Yaş, Cinsiyet	Serum Kreatinin (% mg)	Serum B ₂ m (mg/lt)	Serum Alfa-2 Globulin (%)
1	K.U	0.8	0.75	8.8
2	26 K	0.9	1.620	11.5
3	30 K	0.8	2.0	6.0
4	32 K	1.0	0.918	12.7
5	28 K	1.1	1.580	10.3
6	31 K	1.0	1.275	10.0
7	33 K	0.8	0.765	5.9
8	34 E	0.7	1.561	9.1
9	45 K	1.2	0.980	10.8
10	52 E	1.1	1.995	9.9
11	44 E	1.1	1.360	6.5
12	42 E	0.8	1.806	5.8
13	54 E	0.9	1.134	11.4
14	48 E	0.8	2.720	5.2
15	32 E	1.0	2.360	6.5
16	35 E	1.0	2.200	6.0

Tablo : 3 - Hasta ve kontrol grubunda alfa-2 globulin değerleri ortalamalarının karşılaştırılması.

Gruplar	Alfa-2 Globulin (%) Ortalama \pm SD	t değeri	p değeri
Hasta grubu	12.59 \pm 0.77	3.591	<0.001
Kontrol grubu	8.52 \pm 0.62		

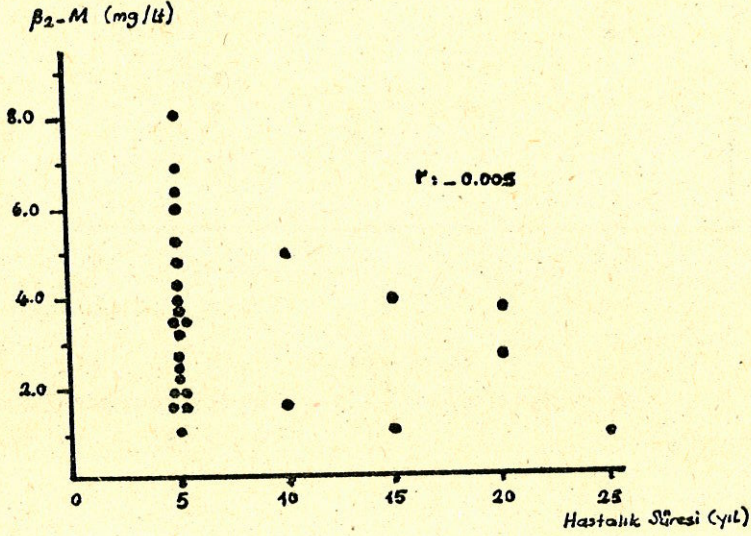
27 RA'li hastamızın serum B₂ m değerleri 3.39 + 0.34 mg/lt, kontrol grubunda ise 1.55 + 0.15 mg/lt olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında aradaki farkın önemli olduğu saptanmıştır (t : 893 p<0.001), (Tablo : 4).

Tablo : 4 - Hasta ve kontrol grubunda serum B₂ m değerleri ortalamalarının karşılaştırılması

Gruplar	B ₂ m (mg/lt) Ortalama \pm SD	t değeri	p değeri
Hasta grubu	3.30 \pm 0.34	3.895	<0.001
Kontrol grubu	1.57 \pm 0.15		

Hasta grubunda, kontrollerden daha yüksek düzeyde saptanmış olduğumuz serum B₂ m değerleri ile serum alfa-2 globulin, CRP titrasyon değerleri, sedimentasyon hızı, hastalık süresi ve tutulan eklem sayısı arasında bir ilişkinin olup olmadığı çoklu regresyon yöntemi ile araştırılmıştır.

En yüksek korelasyon B₂ m ile alfa-2 globulin arasında saptanmıştır (r : 0.273), (Grafik : 5-a,b,c,d,e). Fakat istatistiki olarak önemli bulunmadı.



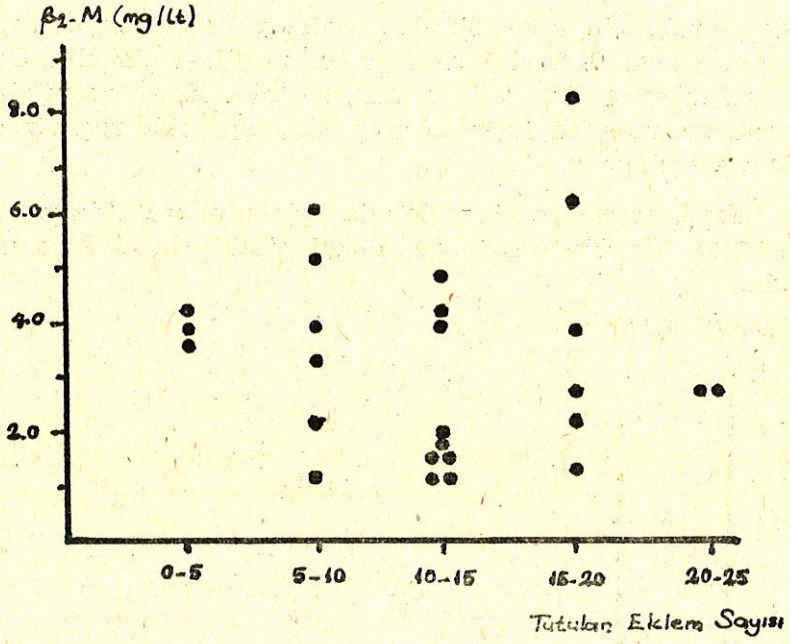
Grafik : 5-a.

Serum B₂m düzeyleri ile hastalık süresi arasında ilişki durumu.

TARTIŞMA

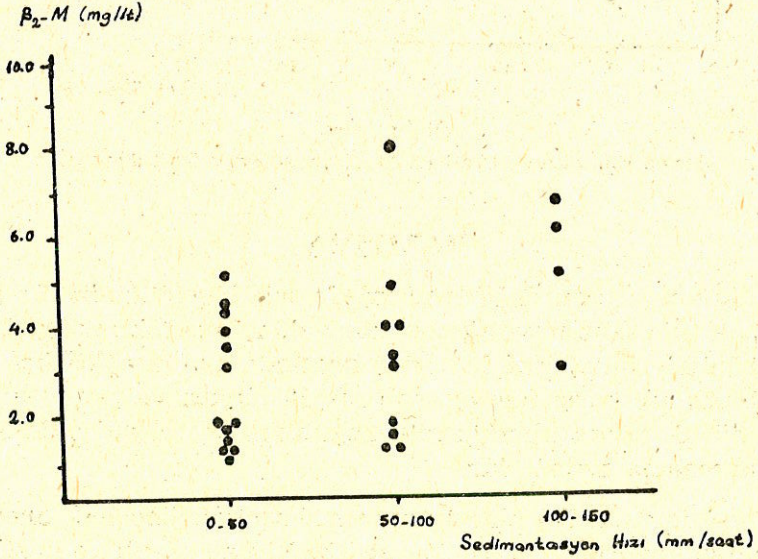
RA aktivasyonunu değerlendirmede sabah sertliğinin süresi, halsizliğin başlama zamanı ve ağrının kontrolü için gerekli analjezik miktarı gibi bilgiler subjektif kriterler arasında bulunmaktadır. Hastanın analjeziklere karşı toleransının düşük olması ve yan etkileri nedeni ile düşük dozda alındığı gibi bağımlılık ve tolerans, daha fazla dozda alınmasına neden olur.

Eklem belirtileri RA aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir klinik bulgudur. Eklem ağrısı ve şişliğinin palpasyon ve pasif hareketlerle değerlendirilmesi hasta ve hekime bağlı faktörlerle değişebilmektedir (3).



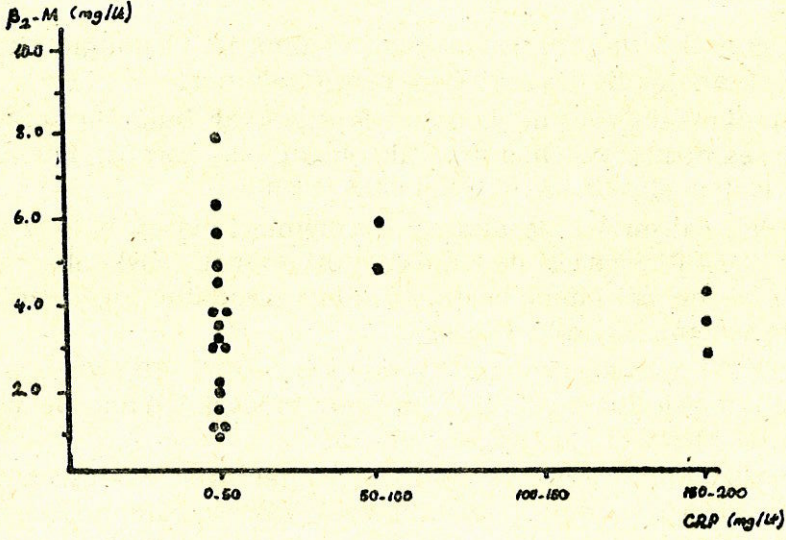
Grafik : 5-b.

Serum β_2 m düzeyleri ile tutulan eklem sayısı arasında ilişki durumu.



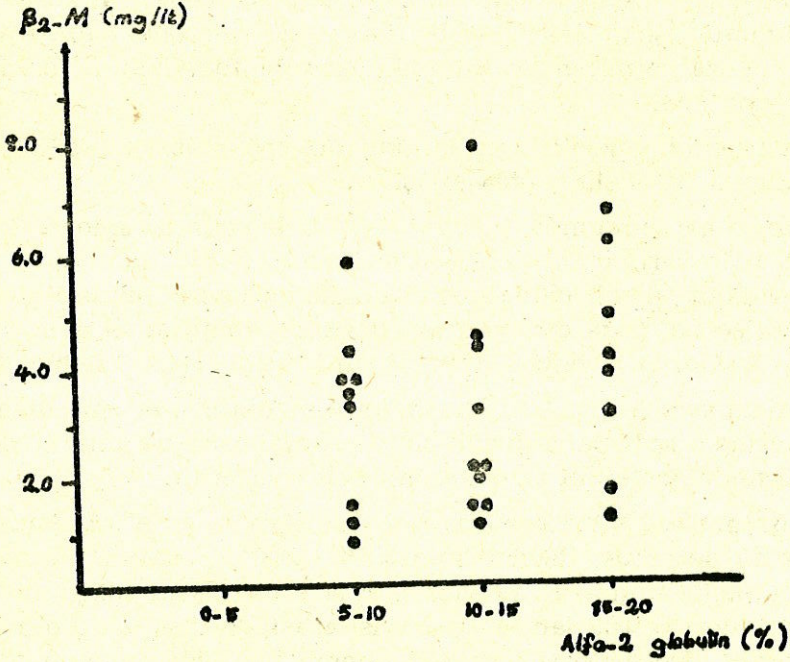
Grafik : 5-c.

Serum β_2 m düzeyleri ile sedimentasyon hızı arasında ilişki durumu.



Grafik : 5-d.

Serum B₂m düzeyleri ile CRP arasında ilişki durumu.



Grafik : 5-e.

Serum B₂m düzeyleri ile alfa-2 değerleri arasında ilişki durumu.

Eklem hareketlerinin gonyometrik ölçümü ise hastalığın aktivitesinden çok anatomik değişiklikleri yansıtmaktadır.

Hastalığın aktivitesini yansıtan laboratuvar bulguları arasında eritrosit sedimentasyon hızı spesifik olmamakla beraber önemli bir aktivite kriteri olarak kabul edilmiştir (1,6,8).

Yapılan çalışmalar ile akut faz proteinleri olarak bilinen alfa-2 globulin ve CRP değerleri ile RA aktivitesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır ve bu proteinler hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır (1,6,8,9).

Biz 27 RA'li hasta grubunda alfa-2 globulini % 78 oranında yüksek, CRP düzeylerini ise % 81.4 oranında müsbet bulduk. Bu patolojik değerler klinik bulgular ile korele idi.

Romatizmal hastalıklarda lenfosit proliferasyon ve infiltrasyonunun bulunması B₂ m'nin bu hastalıklarda yüksek bulunabileceği fikrini doğurmuştur. Bu yönde yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir (5,7,11,12,13).

Monicourt ve ark. (7) RA'de B₂ m değerlerinin normallerden yüksek olduğunu, tutulan eklem sayısı ve lenfosit sayısı ile korelasyon bulunduğunu belirtmişlerdir ve bu ilişkiyi eklemlerdeki lenfosit infiltrasyonu ile izah etmişlerdir. Bilindiği üzere lenfoid doku B₂ m için bir üretim yeridir (4).

Araştırmacılar yüksek B₂ m ile akut faz proteinleri ve sedimentasyon arasında bir ilişki saptamamışlardır.

Sjögren sendromunda tükrükte, RA'li hastaların sinoviyal sıvısında B₂ m'in serumdaki değerlerden daha yüksek bulunması lokal üretimin daha önemli olduğunu düşündürmektedir. İmmünosupresif tedaviden sonra, B₂ m düzeylerinin normale dönmesi, B₂ m'in otoimmün hastalıklarda iltihabi aktiviteyi yansıttığına işaret edebilir (13).

Sjöglem ve ark. (11) RA'li hastalarda serum B₂m artışını diğer faz proteinlerine oranla daha düşük olarak saptamışlar ve aktivite değerlendirmesinde öneminin az olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda RA'li hastaların serum B₂m düzeylerini kontrollerden önemli derecede yüksek bulduk ($p < 0.001$). Yüksek B₂m değerleri ile patolojik sınırlarda saptadığımız sedimentasyon hızı, alfa-2 globulin düzeyleri ve tutulan eklem sayısı arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. İstatistiksel anlamda önemli bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar bazı literatür çalışmaları ile uygunluk göstermektedir (5,7,12).

Elde ettiğimiz bulgular serum beta-2 mikroglobulin düzeyinin eklem inflamasyonunun muhtemelen zayıf bir göstergesi olabileceğini ve objektif bir kriter olarak kabul edilemeyeceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Amerikan Romatizma Cemiyeti kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulan serum kreatinin düzeyleri normal, steroid ve sitostatik tedavi almamış 27 romatoid artritli hastada serum beta-2 mikroglobulin düzeylerinin hastalığın süresi, tutulan eklem sayısı ve akut faz proteinleri ile ilişkisi araştırıldı.

Serum beta-2 mikroglobulin ve alfa-2 globulin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yüksek düzeylerdeki beta-2 mikroglobulin ile hastalığın devam süresi, eklem sayısı, sedimentasyon hızı, alfa-2 globulin düzeyleri ve CRP titrasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Bu çalışmanın sonucuna göre romatoid artritde serum beta-2 mikroglobulin tayinin hastalığın teşhisinde faydalı olabileceği, iltihabi aktivitenin değerlendirilmesinde ise objektif bir kriter olamayacağı söylenebilir.

SUMMARY

Beta-2 Mikroglobulin in Rheumatoid Arthritis

In 27 patients suffering from rheumatoid arthritis diagnosed according to the internationally accepted criteria, having no treatment with immunosuppressives, the serum levels of beta-2 mikroglobulin and acute phase proteins were investigated. In these patients renal functions were good.

The serum beta-2 mikroglobulin and alpha-2 globulin levels in the patients were higher than the control groups.

There were no correlations between increased beta-2 mikroglobulin levels and other parameters such as the duration of disease, the number of involved joints, sedimentation rate, alpha-2 globulin levels and CRP titrations.

We think that the determination of serum beta-2 mikroglobulin in rheumatoid arthritis may be considered as a useful parameter in the diagnosis but it is not accepted as an objective criterium for the evaluation of severity of the inflammation.

KAYNAKLAR

1. Amos, R.S. Rheumatoid arthritis : Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes Br. Med. J. 1 : 195-97, 1977.
2. Brauman, N., Manicavit, D., Orloff, S. Beta-2 microglobuline dans le liquide synovial. Pathol Biol. 26 : 373-75. 1978.
3. Darohty, M.R. Clinical studies with an articular index for the assesment of joint tenderness in patient with rheumatoid arthritis. Q.J. Med. 147 : 383. 1968.
4. Evrin, P.E., Nilsson, K. Beta-2 microglobulin production in vitro by human hematopoietic, mesenchymal and epithelial cells. J. Immunol. 112 : 137-44, 1974.
5. Latt, D., Weiss, J., Jayson, M.V. Beta-2 microglobulin levels in serum and urine of rheumatoid arthritis patients on gold therapy. Ann. Rheum. Dis. 40 : 157, 1981.
6. Mally, R.K., Correlation in rheumatoid arthritis of concentrations in plasma C3d, serum rheumatoid factor, immune complexes C-reactive protein with each other and with clinical features of disease activity. Clin. Exp. Immunol. 48 : 748, 1982.
7. Manicourt, D, Brauman, H, Orloff, S. Plasma and urinary levels of beta-2 microglobulin in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 37 : 328-32. 1970.
8. Nettelblatt, E., Sunblatt, L. On the relation between the serum level of various glycoproteins and the activity of rheumatoid arthritis Acta. Rheum. Scand. 8 : 57-62, 1962.
9. Pepys, Mb. B. C-reactive protein fifty years on. Lancet 21, 653, 1981.
10. Shuster, J., Gold, P., M.D., Beta-2 microglobulin levels in cancerous and other disease states. Clin Chim Acta. 67 : 307, 1976.
11. Sjögren, K.G., Saxne, T., T., Wolheim, A.F. Plasma levels of beta-2 microglobulin in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 39 : 333-39, 1980 .
12. Ström, T., Evrin, P.E. Beta-2 microglobulin in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 40 (2) : 211-13, 1981.
13. Talal, N. Elevated salivary and synovial fluid beta-2 microglobulin in sjögren's sendrome and rheumatoid arthritis. Science. 188 : 1196-98, 1975.