

HODGKİN VE HODGKİN DIŞI LENFOMALARDA SERUM BETA₂ MİKROGLOBÜLİN DÜZEYLERİ

Haluk Koç*

Orhan Seyfi Şardaş**

Münir Telatar***

Gül Alptuna****

Nahide Konuk*

Lenforetiküler sistemin primer tümörleri olarak tanımlıyabileceğimiz Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, onkoloji kapsamına giren tüm sistem maligniteleri arasında % 3'lük bir paya sahiptirler. Bu payın % 1'lik kısmı Hodgkin hastalığına, geriye kalan % 2'lik kısmı ise Hodgkin dışı lenfoma olgularına aittir (16).

Tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak, bu hastalıkların prognozları da çeşitli klinik, sitolojik ve laboratuvar parametrelere göre değişmek üzere, gittikçe daha olumlu hale gelmektedir.

Beta₂ mikroglobülin, insandaki bütün çekirdekli hücrelerin membranında (başlıca lenfositlerin) HLA antijenlerine bağlı olarak bulunan, molekül ağırlığı 11.800 olan, çeşitli sistem tümörlerinde ve immün sistemin kronik stimülasyonu ile seyreden çeşitli hastalıklarda, serum düzeyi artış gösteren bir polipeptiddir (6,7,8,10,12,14).

Temelde T lenfosit fonksiyonu bozukluğu ile birlikte, lenforetiküler doku hücrelerinin, bugün için kesin bilinmeyen kronik bir antijenik veya kimyasal uyarım ile kontrolsüz çoğalması sonucu, çeşitli lenfoid dokuların ve organların tutulması olarak tanımlayabileceğimiz Hodgkin hastalığında, serum Beta₂ mikroglobülin düzeylerinin tayini, literatürde birbiri ile çelişen sonuçlar halinde izlenmektedir (1,3,4,9, 15).

Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalarda, hastalığın yaygınlık derecesi ve aktivitesi ile bu polipeptidin serum düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak için bu çalışmanın yapılmasına karar verildi.

* A.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı.

** A.Ü. Tıp Fakültesi, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Profesörü.

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Dr. Ecz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına hiç radyoterapi ve kemoterapi görmemiş, 1983 yılı içinde Ankara Üniversitsei Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Kliniğine başvurarak, evrelendirilip tedavi edilmek üzere yatırılan 15 Hodgkin dışı lenfoma ve 11 Hodgkin olgusu ile, aynı yaş gruplarını kapsayan 15 sağlıklı kişi alınmıştır.

Hodgkin dışı lenfoma olgularının dokuzu erkek, altısı kadındı, Erkek olguların yaş ortalaması 43.00 (19-75), kadın organlarınsı ise 41.50 (23-54) idi.

Hodgkin olgularının sekizi erkek, üçü kadın olup, erkek hasta grubunda yaş ortalaması 29.25 (18-51), kadın grubunda ise 40.00 (37-54) olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunu oluşturan 15 kişinin 11'i erkek, dördü ise kadın olup, bu grupta yaş ortalaması 37.46 (19-54) idi.

Hastalığın evrelendirilmesi Ann Arbor sınıflamasına göre yapılmış olup, bunun için laparotomi+splenektomi dışında klinik, radyolojik olarak; direkt grafi, tomografi, lenfanjiyografi, bilgisayarlı tomografi, radyonükleid yöntemler, kemik iliği aspirasyon ponksiyonu veya biyopsisi kullanılmıştır.

Hodgkin dışı lenfoma olgularında histolojik tip Rappaport sınıflaması esas alınarak belirtilmiştir (16).

Çalışma kapsamına giren hastalardan alınan kan örnekleri yöntemine uygun santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri ölçüm yapıncaya kadar -20C°'nin altında saklandı. Örnekler tamamlandıktan sonra serum Beta₂ mikroglobülin düzeyleri tayini, Uppsala-İsveç Phadebas tarafından hazırlanan Phadebas Beta₂ mikrottest kitleri aracılığıyla radyoimmünoessey yöntemi ile yapılmıştır.

Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk serum Beta₂ mikroglobülin atılımını azaltacağından ve dolayısı ile serum düzeyini yükselteceğinden, bu olasılığı ortadan kaldırmak için hasta ve kontrol gruplarında serum kreatinin düzeyleri de araştırılmış ve ancak normal sınırlar içindeki olgular çalışmaya alınmıştır.

Serum kreatinin düzeyleri ise, Merc Diagnostica'nın hazır Mercotest kitleri ile kliniğimiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

BULGULAR

Serum Beta₂ mikroglobülin düzeyinin normal değeri 0,8-2,4 mg/lt. arasındadır.

26 kişilik hasta grubunda ortalama serum Beta₂ mikroglobülin düzeyi $3.363 \pm 1,973$, 15 kişilik sağlıklı kontrol grubunda ise $1,442 \pm 0,809$ mg/lt. olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında aradaki fark önemli bulundu ($t=3,912$, $p<0,001$). Tablo II).

Tablo I : Tüm hasta grubunda serum kreatinin ve Beta₂ mikroglobülin değerleri :

Sıra	Adı Soyadı	Protokol	Yaş/Cins	Tanı	Histolojik Tip	Evre	Serum kreatinin % mg.	Serum Beta ₂ mg/lt.
1	H.A	6671	75. K	HDL	Az. dif. lenfositik	IV-B	0,6	4,43
2	S.U	5936	33. E	HDL	Az. dif. lenfositik	IV-B	0,8	2,15
3	H.S	6845	45. K	HDL	İyi dif. lenfositik	IV-B	0,7	8,50
4	H.B	6396	32. E	H	Mikst sellüler	II-B	0,5	2,57
5	M.A	6294	47. E	HDL	İyi dif. lenfositik	IV-B	1,0	4,75
6	A.E	7100	23. E	HDL	Histiositik	II-B	0,7	1,20
7	N.A	8705	48. K	HDL	Az dif. lenfositik	II-B	0,6	1,90
8	M.K	6996	50. E	HDL	İyi dif. lenfositik	IV-B	1,4	4,00
9	O.A	7898	45. E	HDL	Az dif. lenfositik	II-B	0,8	2,75
10	Z.Ö	9325	54. K	H	Lenfositlen fakir	IV-B	0,7	5,00
11	F.I	7992	25. E	H	Mikst sellüler	I-A	0,8	5,08
12	D.O	9590	27. E	HDL	Az dif. lenfositik	IV-B	1,0	1,75
13	M.O	9770	56. E	HDL	Az dif. lenfositik	III-B	0,8	1,13
14	M.A	9734	55. E	HDL	İyi dif. lenfositik	IV-B	0,7	4,00
15	M.Ç	9430	29. E	H	Mikst sellüler	IV-B	0,9	5,25
16	M.D	13091	22. K	HDL	Az dif. lenfositik	II-B	0,5	1,03
17	A.Y	11122	24. E	H	Mikst sellüler	IV-B	0,5	1,07
18	S.K	12189	51. E	H	Lenfositlen fakir	IV-B	1,0	3,20
19	H.K	14629	19. K	HDL	Az dif. lenfositik	IV-B	0,6	5,60
20	M.K	14352	27. E	H	Lenfositlen zengin	IV-B	0,9	3,01
21	S.K	14342	51. E	HDL	İyi dif. lenfositik	II-A	1,1	2,50
22	L.G	17825	40. K	HDL	Az dif. lenfositik	IV-B	1,7	3,60
23	N.D	15941	29. K	H	Mikst sellüler	III-A	0,7	4,00
24	R.O	14766	15. E	H	Mikst sellüler	IV-B	0,6	5,10
25	İ.U	23954	31. E	H	Nod. sklerozan	III-B	0,9	1,90
26	Z.D	18935	37. K	H	Lenfositlen zengin	II-A	0,6	2,00

Tablo II : Hasta ve kontrol gruplarında serum Beta₂ mikroglobülin değerleri ortalamalarının karşılaştırılması.

Gruplar	Beta ₂ mikroglobülin Ortalama $\pm$ SD	P değeri
Hasta grubu	3,363 $\pm$ 1,793	P < 0,001
Kontrol grubu	1,442 $\pm$ 0,809	

Hodgkin hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki serum Beta₂ mikroglobülin değerleri karşılaştırıldığında t testi ile önemli farklılık bulundu ($t = 4,449$, $p < 0,001$).

Aynı şekilde Hodgkin dışı lenfoma olguları ile kontrol grubu arasındaki farkda anlamlı olarak değerlendirildi ($t = 3,263$, $p < 0,05$). (Tablo III).

Tablo III : Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma olguları ile kontrol grubu arasındaki Beta₂ mikroglobülin düzeylerinin karşılaştırılması.

Hodgkin grubu	3,469 $\pm$ 4,985	P < 0,01
Hodgkin dışı lenfoma grubu	3,286 $\pm$ 2,029	P < 0,005
Kontrol grubu	1,442 $\pm$ 0,809	

Hastalığın evreleri dikkate alındığında I. ve II. evre Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı halde ($p > 0,05$), hastalık yaygınlığının arttığı III. ve IV. evrelerinde Hodgkin hastalığında önemli ($t = 5,571$, $p < 0,001$), Hodgkin dışı lenfoma olgularında ise anlamlı ($t = 4,252$, $p < 0,05$) farklılık bulunduğu gözlemlendi (Tablo IV).

Tablo IV : Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma olgularının I-II ve III-IV evrelerinde bulunan serum Beta₂ mikroglobülin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Hastalık ve evresi	Beta ₂ mikroglobülin (mg/lt) Ort. $\pm$ SD	P değeri
Hodgkin I-II	2,675 $\pm$ 1,705	P > 0,05
Hodgkin III-IV	3,922 $\pm$ 1,275	P > 0,001
HDL I-II	1,876 $\pm$ 0,762	P < 0,05
HDL III-IV	3,391 $\pm$ 2,119	P < 0,001
Kontrol	1,442 $\pm$ 0,809	

TARTIŞMA

Günümüzde Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfomalarda, zamanında tanı ve ilk aşamada hastalığın yaygınlığının belirlenmesi, daha sonra da seçilecek uygun tedavi yöntemleri ile uzun süreli remisyonların elde edilmesi, önemli bir başarıdır. Güncel kemoterapötik yaklaşım, bu hastaların yaygın ilerlemiş evrelerinde bile, prognozda azımsanmayacak başarılar kaydetmiştir. Buna bağlı olarakda, uzun süre izleme gerektiren, büyük bir hasta kitlesi, hematoloji-onkoloji kliniklerinde birikim oluşturmaktadır. Bu hastaların izlenmesinde fizik muayene, rutin laboratuvar ve radyolojik incelemelerin dışında, remisyonun bozulduğunu, hastalığın yeniden alevlendiğini gösterebilecek veya şüphe ettirecek, ya da yapılan tedavinin etkinliğini yansıtabilecek bir kriter olarak Beta₂ mikroglobülin üzerinde durulmaktadır (1,2,3,4,5,9,11,13,15).

Y. Nakao ve arkadaşları, Hodgkin hastalığının aktif döneminde, Hodgkin dışı lenfoma ve B-hücreli kronik lenfositler lösemide, sıklıkla Beta₂ mikroglobülin düzeylerinin yükseldiğini, kemoterapinin başlaması ile de aniden düştüğünü gösterdiler. Sonuç olarakda, bu hastalıklarda serum Beta₂ mikroglobülin düzeyini ölçmenin, kemoterapinin etkisini monitorize etmede klinik olarak iyi bir parametre olacağını vurguladılar (9).

Amlot ve Adinolfi, serum Beta₂ mikroglobülin tayininin lenfomaların prognozu üzerindeki değeri konulu araştırmalarında; son yayınlarda Hodgkin hastalığında yüksek Beta₂ mikroglobülin değerleri bildirilmesine rağmen, eski yayınlarda belirtilen normal düzeyler arasındaki çelişkili durumu incelemişler. Hodgkin hastalığının aktif döneminde yüksek Beta₂ mikroglobülin düzeyinin, hastadaki başta lenfositler olmak üzere indirekt normal immün reaktif hücrelerin veya direkt olarak malign hücrelerden kaynaklanan lenfoid doku infiltrasyonunun görüntüsü olarak kabul ettiler (1). Ancak hastalığın patogenezi dikkate aldıklarında, yükselen Beta₂ mikroglobülin kökenini malign hücrelerden çok, kronik reaktif hücre kitlesine bağladılar.

Spati ve arkadaşları da tedavi edilmemiş Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfomalarda, serum Beta₂ mikroglobülin düzeyinin yüksek olduğunu, bilhassa bu hastalıkların kötü prognoza sahip alt gruplarında; genellikle Beta₂ mikroglobülin serum düzeyinin, hastalığın klinik seyri ile uyumlu bir yükseklik gösterdiğini, Amlot ve Adinolfi

gibi, kendilerinin de kemoterapötiklerin tabloyu değiştirebildikleri fikrine katıldıklarını açıkladılar (15).

Beta₂ mikroglobülin düzeylerinin bilhassa B lenfositlerin çoğaldığı neoplastik hastalıklarda (kronik lenfositler lösemi, B hücreli Hodgkin dışı lenfoma, multiple myeloma ve anjiyoimmünoblastik lenfadenopati-tilerde) artmış olduğu Karlsson ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (8).

Literatürdeki esas çelişkili nokta ve tartışma daha çok Hodgkin hastalığı üzerindedir.

Hodgkin hastalığının patogenezi dikkate alındığında, burada yüksek bulunan Beta₂ mikroglobülin düzeyleri, hücre poliferasyonuna katılan lenfosit tipi elemanların hızlı dönüşümüne veya mevcut malign potansiyele, organizmanın cevap vermeye çalışan immün sisteminin aktivitesine bağlanabilir.

Cassuto ve arkadaşları ise; Beta₂ mikroglobülinin B ve T lenfosit yüzeylerinde eşit miktarlarda bulunmalarına rağmen, bu peptidin yüksekliğini sadece B-lenfosit proliferasyonlarında gözlediklerini, Mycosis fungoides ve T-hücreli lenfoblastik lenfoma gibi T-lenfosit proliferasyonu olan durumlarda yüksek serum düzeylerine rastladıklarını belirttiler (3).

Child ve arkadaşları, 1980 yılındaki çalışmalarında Beta₂ mikroglobülin düzeyini, tedavi edilmemiş aktif Hodgkin hastalığının I. ve II. evrelerinde % 8 oranında, III. ve IV. evrelerde ise % 47 oranında yüksek bulmuşlardır. Tam remisyon döneminde ise bu yükseklik I. ve II. evrelerde % 4'e, III. ve IV. evrelerde % 18'e inmiştir. Benzer durumu Hodgkin dışı lenfomalarda da gözleyen araştırmacılar, sonuç olarak Beta₂ mikroglobülin düzeylerinin, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomaların klinik seyri, tedavi yararlılığı ve prognostik değerlendirilmesi açısından faydalı bir parametre olabileceğini belirtmişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda ise, Beta₂ mikroglobülin düzeyleri, Hodgkin hasta grubunda % 63.73, Hodgkin dışı lenfoma grubunda ise % 46.66 oranında yüksek çıkmıştır. Her iki değerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$).

Hastalığın evreleri dikkate alındığında; I. II. evre Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı halde ($p > 0,05$), hastalık yaygınlığının arttığı III.

ve IV. evrelerinde Hodgkin hastalığında önemli ($p < 0,001$), Hodgkin dışı lenfoma olgularında ise anlamlı ($p < 0,05$) farklılık bulunduğu görüldü.

ÖZET

Hiç tedavi görmemiş 15 Hodgkin dışı lenfoma ve II Hodgkin olgusunun tümünde serum Beta₂ mikroglobülin düzeyleri tayin edildi. Serum Beta₂ mikroglobülin düzeyleri Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı bulundu. Hasta grubunda, hastalığın yaygınlığı dikkate alındığında, hem Hodgkin hem de Hodgkin dışı lenfoma alt gruplarında; I. II. evre olguları kontrol grubu ile karşılaştırılırsa; bunlar arasında anlamlı bir fark bulunamazken, III. IV. evre olguları arasındaki fark ise anlamlı bulundu.

Bulgularımız, serum Beta₂ mikroglobülin tayininin, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalarda, mevcut hastalığın organizmadaki yaygınlığına paralel şekilde anlamlı bir tümör marker'ı olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

SUMMARY

Serum Beta₂ Microglobulin Levels In Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas

Serum Beta₂ microglobulin levels have been specified in eleven Hodgkin and fifteen Non-Hodgkin Lymphoma patients who have never had a treatment. Serum Beta₂ microglobulin levels have been found significantly different in the Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma groups with respect to the control groups. Both in Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma subgroups when the extend of the disease was considered it was found that while in stages I and II there wasn't any difference when compared with the control groups, in stages III and IV the difference was significant.

Our findings showed that serum Beta₂ microglobulin quantification could be used as a significant tumour marker parallel to the extend of the disease in the organism in Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma.

KAYNAKLAR

1. Amlot PL, Adinolfi M : Serum Beta₂ microglobulin and it's prognostic value in lymphomas. *Europ J Cancer* 15 : 791-796, 1979.
2. Beggård I, Bearn AG : Isolation and properties of a low molecular weight Beta₂ microglobulin occuring in human biological fluids. *J Biol chem* 213 : 4095-4103, 1968.
3. Cassuto JP, Krebs BP : Beta₂ microglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorder. *Lancet* 28 Oct: 950-951, 1978.
4. Child JA, Spati B : Serum Beta₂ microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. *Cancer* : 45 : 318-326, 1980.
5. Daver A ve ark : La Beta₂ microglobuline en pathologie cancéreuse. *Pathol Biol* 26 : 335-340, 1978.
6. Eurin PE, Wibell L : The serum levels and urinary excretion of Beta₂ microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 40 : 427, 1980.
7. Karlsson FA : Physical-chemical properties of Beta₂ microglobulin. *Immunol Chem* 11 : 111-114, 1974.
8. Karlsson FA, Wibell L, Eurin PE : Beta₂ microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 40 : 427, 1980.
9. Nakao Y ve ark : Genetic and clinical studies of serum Beta₂ microglobulin levels in haematological malignancies. *Clin Exp Immunol.* 46 : 134-141, 1981.
10. Neauport-Saute's C, Bismuth A : Relationship between HLA antigens and Beta₂ microglobulin as studied by immunofluorescence on the lymphocyte membrane. *J Exp Med.* 139 : 957-968, 1974.
11. Nilsson K, Eurin PE, Welsh KL : Production of Beta₂ microglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. *Transpl Rev.* 21 : 53-84, 1974.
12. Poulik MD, Bernoco M : Aggregation of HLA antigens at the lymphocyte surface induced by antiserum to Beta₂ microglobulin. *Sci* 182 : 1352-1355, 1973.
13. Revillard JP, Vincert C : La Beta₂ microglobuline en pathologie. *Path Biol.* 26 : 279-281, 1978.
14. Solheim BG, Thorsby E : Beta₂ microglobulin; part of the HLA molecule in the cell membrane. *Tissue antigens* 4 : 83-94, 1974.
15. Spati B, Cooper EH, Child JA : Beta₂ microglobulin in lymphoproliferative disorder. *Lancet* 21 Oct: 897-898, 1978.
16. Wintrobe M : Clinical haematology, Eight edition. Lea and Febiger PP : 1648-1719 Philadelphia 1981.