

Serum β 2-mikroglobulin düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivitesini belirlemekteki değeri

The predictive value of Beta-2 Microglobulin levels to determine activity of inflammatory bowel disease

Bilge TUNÇ¹, Z.Mesut Yalın KILIÇ¹, Semra AKTAŞ¹, Erkan PARLAK¹, Aysel ÜLKER¹, Mustafa BALCI²

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹ ve İmmunoloji Laboratuvarı², Ankara

Giriş ve amaç: Serum β -2 Mikroglobulin düzeyleri tüm inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda artar. Bu artış inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Çalışmamızın amacı, kronik inflamatuvar hastalıklardan olan Crohn hastalığının aktivitesini belirlemekte serum β -2 Mikroglobulin düzeylerinin değerinin incelemektir. **Gereç ve yöntem:** Toplam 117 olgu (46 ülseratif kolitis, 25 Crohn hastalığı, 55 sağlıklı- K) çalışma kapsamına alınmıştır. Ülseratif kolit ve Crohn hastaları hastalık aktivitesine göre 3 gruba ayrılmışlardır: Aktif, kısmi remisyon, komplet remisyon. Crohn hastalığı olguları tedaviye yanıtları açısından: yanıtlı (komplet + kısmi remisyon) ve yanıtsız (aktif) olarak gruplandırıldılar. Hastalığın yayılımına göre ülseratif kolit olguları: distal, sol, pankolit; Crohn hastalığı olguları: ileit, ileokolit, kolit gruplarına ayrıldılar. Tüm bu gruplar β -2 mikroglobulin düzeylerine göre karşılaştırıldılar. **Bulgular:** Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gruplarının ikisinde de ortalama serum β -2 Mikroglobulin düzeyleri sağlıklı (kontrol) gruptan belirgin olarak yüksekti ($p < 0.05$). Hastalığın yaygınlığına göre ülseratif kolitis ve Crohn hastalığı grupları içinde β -2 mikroglobulin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedaviye yanıt açısından Crohn hastalarında yanıtsız grubun β -2 mikroglobulin düzeyleri yanıtlı grubunkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Ülseratif kolit grubunda fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). **Sonuç:** Crohn hastalığında inflamasyonda hücrel immunitenin rolü fazladır. Bu nedenle serum β -2 mikroglobulin düzeyleri daha yüksek bulunur ve aktivite parametresi olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, β -2 mikroglobulin.

Background and aims: Serum β -2 microglobulin levels increase in all chronic inflammatory and autoimmune diseases. This increase is linked to the severity and extent of inflammation. The aim of our study was to evaluate value of serum β -2 microglobulin levels to determine Crohn disease activity. **Material and methods:** A total of 116 subjects (46 ulcerative colitis, 25 Crohn's disease, 55 Healthy controls) were included in the study. Ulcerative colitis and Crohn's disease patients were divided into three groups according to disease activity: Active, partial remission, complete remission. Chron's disease subjects were classified according to their treatment response as: responsive (complete or+ partial remission) and unresponsive (active). Subjects were divided into three groups according to the extent of disease: Distal, Left and Pancolitis for ulcerative colitis; ileitis, ileocolitis and colitis for Crohn's disease. All groups were compared for the mean Serum β -2 Microglobulin levels. **Results:** In both Crohn's disease and ulcerative colitis groups mean β -2 microglobulin levels were significantly higher than healthy (control) group ($p < 0.05$). No significant difference between ulcerative colitis and Crohn's disease Groups ($p > 0.05$). According to treatment response, in Crohn's disease mean β -2 microglobulin levels of the responsive group were higher than the unresponsive group with a statistical difference ($p < 0.05$). In the ulcerative colitis group no difference was found ($p > 0.05$). **Conclusion:** In Crohn's disease tendency towards chronicity and the role of cellular immunity in inflammation is high and so serum β -2 microglobulin levels are higher than in ulcerative colitis. Serum β -2 microglobulin levels could be used as an activity parameter in Crohn's disease.

Key words: Crohn disease, ulcerative colitis, β -2 microglobulin.

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) primer olarak gastrointestinal sistemi tutan kronik, inflamatuvar hastalıklardır ve ortak bir başlık altında, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) olarak tanımlanırlar.

Patogenezleri hakkında günümüzde en geçerli hipotez; İBH'nın "mukozal inflamasyon" şeklinde ortak bir sonuç manifestasyonları olan, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin patogenezde rol oynadığı heterojen hastalıklar olduğu şeklindedir

(1). Bu heterojenite kliniki subklinik ve genetik düzeylerde görülebilir (2,3). Örneğin CH ve ÜK hastalarında hastalığın başlama yaşı, relaps oranı, yayılımı, hastalığın şiddeti ve lokalizasyonu farklı seyredir (3,4).

ÜK, kolonla sınırlı diffüz mukoza enflamasyonu bulunan kronik bir hastalıktır. Klinik seyir genellikle alevlenmeler ve remisyonlarla sürer.

Crohn hastalığı transmural, atlamalı alanlarla

Tablo 1. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) (20).

		Skor
1. Granülasyon	Yok	0
	Var	2
2. Vasküler görünüm	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
3. Frajite	Yok	0
	Dokunma ile kanama	2
	Spontan kanama	4
4. Mukozal hasar	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

Tablo 2. Harvey basit klinik aktivite indeksi (20).

		Skor
Genellikle iyilik hissi	Çok iyi	0
	Ortalamanın hafif altı	1
	Kötü	2
	Çok kötü	3
	Korkunç	4
Abdominal Ağrı	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Ciddi	3
Defekasyon/gün	Yok	0
	Şüpheli	1
	Belirgin	2
Abdominal Kitle	Yok	0
	Belirgin ve duyarlı	1
	Belirgin	2
Belirgin ve duyarlı	Yok	0
	Şüpheli	1
	Belirgin	2

seyreden gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilen granülomatöz enflamasyondur. Tipik olarak ileum, kolon veya perianal bölgeyi etkiler. Klinik seyir çoğu zaman intermitandır, alevlenmeler, remisyonlarla seyreder.

Tedavinin başarısını önceden belirlemek için aktif olan ÜK ve CH'lu olgularda tedavi öncesi prediktif değeri olan bazı aktivasyon parametrelerine bakılabilir.

Bu parametreler ateş yüksekliği, kilo kaybı, gross kanama (kolitli olgularda), lokalizasyon gibi klinik bulgular ile, C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum albümin, anemi gibi laboratuvar değerleridir (5,6).

Düşük molekül ağırlıklı bir kan proteini olan B2-Mikroglobulin (β 2M) akut faz reaktanı olarak bazı çalışmalarda ele alınmıştır.

β 2M düzeyi nonspesifik fakat göreceli olarak sensitif bir marker olarak çeşitli neoplastik, inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda artabilir.

Sağlıklı bireylerin serumlarında HLA sirkülasyonunun sonucu olarak, hücre membranlarından salınımını yansıtan düşük konsantrasyonlarda serbest β 2M bulunur (7).

Lenfosit ve monosit yüzeyleri β 2M yönünden zengindir ve lenfosit sentez ve salınımı mitojenler ve interferonların stimülasyonu ile artırılabilir (8, 9).

Jiatal ve arkadaşlarının çalışmasına göre serum

β 2M düzeyi serum kreatinin ve hatta kreatinin klirensine oranla daha hassas ve doğru olarak glomerüler filtrasyon hızını göstermektedir (10).

Diabetik nefropatide, diyaliz hastalarında, Multipl myelomalı hastalarda, infeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs, hepatit C gibi bazı viral enfeksiyonlarda, sistemik lupus eritematoziste β 2M düzeyleri yüksek bulunmuştur (11-16).

β 2M, HLA molekülünün rol oynadığı tüm inflamatuvar, otoimmün olaylarda yükselir. Bu yükselme aynı zamanda enflamasyonun derecesi ve yaygınlığı ile ilişkilidir.

İBH, kronik, inflamatuvar hastalıklardır ve hasta kolon ya da ince barsak mukozasında yaygın lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu vardır.

Bu inflamatuvar reaksiyonda lenfokinler, sitokinler, lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörler de rol oynarlar.

Bu sırada immünolojik olarak aktive olmuş yoğu bir lenfosit biosentez ve salınımı ve buna bağlı β 2M artışı olmaktadır.

Bununla ilgili yapılmış çalışmalar az sayıda ve yeterli değildir.

Bu çalışmaların bir kısmında Crohn hastalığında β 2M düzeyi hastalık aktivitesi ile paralel olarak yüksek saptanmış ve β 2M düzeylerinin aktivasyon kriteri olarak diğer immünolojik markerlara ek olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (17-19).

Tablo 3. ÜK ve CH olgularımızın genel özellikleri.

	ÜK	CH
Yaş (yıl)	41±13,79	34±11,79
(Dağılım)	17 – 78	14 – 66
Cinsiyet	24 / 22	10 / 15
Hastalık Süresi (ay)	59,3	53,76
(Dağılım)	6 – 204	6 – 132
Lokalizasyon (distal/sol/pankolit)	9 / 14 / 23	
Lokalizasyon (İleit/ileikolit/kolit)		7 / 15 / 3
Sigara içimi (içen/total)	8 / 44	15 / 25
Tedaviye yanıt (CR/PR/TF)	18 / 8 / 20	10 / 6 / 9

Biz de şimdiye dek çok az ele alınmış olan β 2M düzeylerinin ÜK ve CH'lı olgularımızda aktivasyon kriteri olabilir mi ve tedaviye yanıtta belirleyici bir faktör olabilir mi diye araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1998 – Haziran 1999 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Servisinde yatan ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları polikliniğinde izlenen 46 ÜK, 25 CH ve 55 gönüllü sağlıklı kan verici çalışmaya alındı.

Tüm hastalıklarda tanı klinik, endoskopik, radyolojik ve histolojik olarak doğrulanmıştı.

Hastalığın lokalizasyonu kolonoskopi ve/veya radyolojik olarak (ince barsak pasaj grafisi, kolon grafisi) saptandı.

Çalışmaya alınan ÜK'lı hastalar rektoskopik veya kolonoskopik bulgulara göre Rachmilewitz endoskopik aktive indeksi (EAI) (20) kullanılarak aktif ve remisyon gruplarına ayrıldı (Tablo 1).

Crohn hastaları değerlendirilirken Harvey Bradshaw basit klinik indeksi kullanıldı (12). (Tablo 2)

Başlangıçtaki β 2M düzeyleri tedaviye yanıtta prediktif bir faktör mü diye araştırmak amacıyla, tedaviye yanıt açısından hastaları komplet remisyon (CR), parsiyel remisyon (PR) ve tedavi başarısızlığı (TF) olarak üç gruba ayırdık.

Tedavi süresi olarak 10-12 haftalık bir süre saptadık. Bu sürenin sonunda ÜK'lı hastalarda Rachmillerwitz EAI'ne göre 4'ün altında olanları, CH'da ise Harvey klinik aktivite indeksine göre 5'in altında olanları komplet remisyon, her iki grup hastalıkta bu indekslerin üzerinde, ancak başlangıç indekslerine göre en az 3 puan gerile-

Tablo 4. Üç grupta B2M düzeyleri

	n	β 2M (ortalama) (μ gr/mL)	p	
Kontrol (A)	55	1,1204±0,86	0,002 (A-B)	P < 0,01
Crohn (B)	25	1,4430±0,45	0,619 (B-C)	P > 0,05
Ü. Kolit (C)	46	1,3914±0,58	0,013 (A-C)	P < 0,05

miş olan olguları kısmi remisyon olarak kabul ettik.

Çalışmaya alınan kişilerin kan örnekleri kuru tüpe alındı, serumları ayrıldı ve -20 °C'de çalışma yapılacağı ana kadar saklandı. β 2M ölçümleri micro particle Enzyme Immunoassay (MEIA) metodu ile (Imx, Abbott, USA) kantitatif olarak ölçüldü.

İstatistiksel Yöntem

Gruplar arasındaki homojenliğin analizinde Student's t testi değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

P değeri 0.05'in atındaki sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 46 ÜK'lı hastanın 24'ü kadın, 22'si erkek olup, ortalama yaşları 41,02±13,79 (dağılım =17-76) idi. Lokasyonlarına göre 9'u distal, 14'ü sol ve 23'ü total yerleşimli idi (Tablo 3). Çalışmaya alınan 25 Crohn'lu hastanın 10'u kadın, 15'i erkek olup, ortalama yaşları 34,00±11,79 (dağılım 14-66) idi. Lokalizasyonlarına göre 7'si ileit, 15'i ileokolit, 3'ü kolitli idi (Tablo 3). Kontrol grubu 55 kişinin 24'ü kadın, 31'i erkek olup, ortalama yaşları 36,61±8,62 (dağılım 18-59) idi. Her üç grupta da cinsiyet dağılımı benzerdi (p>0,05) (Tablo 3). Kontrol ile hasta grupları arasında yaş açısından fark yokken (p>0,05), ÜK ile CH grupları arasında anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

Kontrol grubu ortalama β 2M değerleri = 1,12±0,4 mgr/mL idi.

Dağılım = (0,11 – 2,47) %95 güven sınırı = (0,32< x < 2) olarak belirlendi.

ÜK'lilerde ortalama β 2M düzeyi = 1,39±0,58 mgr/mL CH grubunda = 1,44±0,45, kontrol grubunda= 1,12±0,86 bulundu.

Tablo 5. Lokalizasyonlarına göre β 2M düzeyleri.

	n	β 2M (ortalama) (mgr/mL)	P	
Crohn				
A : İleit	7	1,3136±1,2157	0,262 (A-B)	P > 0,05
B : İlekolit	15	1,4843±0,5673	0,285 (B-C)	P > 0,05
C : Kolit	3	1,5383±0,4816	0,877 (A-C)	P > 0,05
Ülseratif Kolit				
A : Distal	9	1,4494±0,7297	0,559 (A-B)	P > 0,05
B : Sol	14	1,3089±0,3722	0,682 (B-C)	P > 0,05
C : Pankolit	23	1,4215±0,4400	0,756 (A-C)	P > 0,05

Lokalizasyonlarına göre ÜK ve CH grupları içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)

Her iki hasta grubunda, β 2M düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo IV ve V).

Tedaviye yanıt açısından gruplar değerlendirildiğinde; ÜK'li olguların 18'inde CR, 8'inde PR, 20'sinde TF mevcuttu. β 2M düzeyleri her üç grupta farklı bulunmadı ($p>0,05$).

Crohn'lu olguların 10'unda CR, 6'sında PR, 9'unda TF sonucu alınmıştı. CR grubunda β 2M ortalaması daha düşüktü, istatistiksel olarak çok küçük bir fark vardı ($p=0,049 < 0,05$).

CH'lı olgularda bu kadar küçük bir fark hasta sayısının azlığı nedeniyle olabileceği için, CR ile PR'lu hastaları bir gruba (yanıtlı) TF'li hastaları bir gruba (yanıtsız) sokarak olgu sayısını arttırmayı amaçladık.

CH'lı "yanıtlı" 16 olgunun 11'i Kortikosteroid, 5'i 5-Asetil salisilik asit tedavisi, "yanıtsız" 9 olgunun 7'si kortikosteroid, 2'si 5-asetil salisilik asit tedavisi alıyorlardı. İki grup arasında tedavi yöntemi açısından fark yoktu. β 2M düzeyleri farklı bulundu ($p<0,05$) (Tablo VI).

ÜK'lı "yanıtlı" 26 olgunun 8'i Kortikosteroid, 18'i 5-asetil salisilik asit tedavisi, "yanıtsız" 20 olgunun 6'sı kortikosteroid, 14'ü 5-asetil salisilik asit tedavisi alıyorlardı. İki grup arasında tedavi yöntemi açısından fark yoktu. β 2M düzeyleri yine farklı değildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, aktif ÜK ve CH olgularında kontrollere göre β 2M düzeyleri daha yüksek bulundu. Daha düşük düzeydeki yüksekliklerin CH'da tedaviye iyi yanıtın prediktif faktörü olabileceği sonucuna varıldı.

ÜK ve CH etyopatogenezindeki mekanizmalar hala bilinmemektedir. Klinik benzerliklerinin

yanında İBH'nın ortak özellikleri, etyopatogenezde genetik, çevresel ve immün mekanizmaların rol oynamasıdır. Bu immün mekanizmalar, hücreyel ve humoral (otoimmün) immünite bozukluğudur.

Mukozal immün sistem mukozal bakteri ve luminal antijenlerle sürekli ilişki halindedir. İmmün sistemin efektör bölümü "kontrollü inflamasyon"un devamını sağlar. İmmünregülatuvar faktörler immün yanıtı etkiler. Regülatuvar veya supresör hücrelerin yetersizliği, ya da efektör hücrelerin artışı, veya her ikisi artmış yanıtı neden olabilir. Bireyin genetik yapısı oluşturulan efektör T-hücresinin tipini belirler (4).

CH'da T-hücresi immün yanıtı Th1 dominanttır, interferon (IFN)-gama ve INF-alfa üretiminde belirgin artış vardır. Makrofaj aktivasyonu ve geç tip hipersensitivite yanıtı oluşur.

ÜK'de ise Th2 dominanttır, interlökin artışı (İL-5) görülür, humoral immünite söz konusudur.

Bu immünolojik süreçte HLA molekülü antijenin immün sistem tarafından tanınmasında rol oynamaktadır. HLA turnoveri sonucunda da β 2M artışı görülür.

β 2M birçok neoplastik, inflamatuvar ve enfeksiyöz olaylarda artabilir. Spesifik değil, ancak sensitif bir markırdır.

İBH'da aktivasyon kriteri olarak β 2M düzeyi araştırılmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar az sayıda ve yetersizdir.

Descos ve arkadaşları, 1979'da β 2M düzeylerinin CH aktivitesi ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca izleme çalışmaları yaparak β 2M düzeyleri ölçümünün relaps için bir indikatör olabileceğini açıklamışlardır (18).

Kruis ve arkadaşları ise 1979'da 36 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu β 2M düzeyleri arasında fark bulamamış ve

Tablo 6. CH'da tedaviye yanıtı göre β 2M düzeyleri.

	n	β 2M (ortalama) (mgr/mL)	P
Yanıtlı (CR+PR)	16	1,2850±0,3606	0,025 P < 0,05
Yanıtsız (TF)	9	1,7239±0,5597	

β 2M'in CH aktivitesinde değerli bir marker olmadığını bildirmişlerdir (21).

Daniel H. Monicourt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aktif ve remisyondaki Crohn hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, Best indexi ile serum β 2M düzeylerinin korelasyon gösterdiği, buna karşılık aktif hastalar ile (Best indexi > 150) remisyondaki hastalar arasındaki β 2M düzeylerinde farklılık olmadığını belirtmiştir (17).

Ricci ve arkadaşları non-malign barsak hastalarında yaptıkları bir çalışmada, bir grup hastada total sialic asit (TSA), CRP, alfa asit glikoprotein (alpha-I-AG) ve β 2M düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu hastalar, CH, ÜK (aktif ve remisyonda), non-ülseratif proktosigmoidit, divertikülozis ve divertikülitli idiler. Hiçbir hasta grubunda β 2M farklı bulunmamıştır (22).

Bollbach R ve arkadaşları CH ve ÜK izleminde akut faz proteinlerini ölçtüler. Orosomucoid, CRP, prealbümin ve β 2M düzeyleri aktif hastalarda bakıldı. Prealbümin ve β 2M düzeylerinin klinik aktivite ile açık bir korelasyon göstermediği saptandı (23).

β 2M düzeyi İBH'da tedavi etkinliğinin belirlenmesinde prognostik kriter olabilir mi diye yapılan tek bir çalışma vardır : Rusya'dan Belousova ve arkadaşları 73 aktif İBH hastasında (22 CH ve 51 ÜK) ve 50 sağlıklı kontrolde β 2M düzeylerini araştırdılar (24). Hastalar başlangıçtaki β 2M düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Grup I yüksek (> 3mg/L) β 2m düzeyi olanlar, grup II ise normal (<3mg/L) β 2M düzeyi olanlardı. İki grup arasında tedavi sonuçları karşılaştırıldığında yüksek β 2M düzeyi olanlarda tedavi başarısızlığı ve rezistansın anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ve β 2M başlangıç düzeylerinin İBH'lı hastalarda tedavi etkinliğinde prognostik bir kriter olabileceği bildirildi.

Bizim hastalarımızın hepsi ÜK'de Rachmilewitz indeksine göre, CH'da Harvey indeksine göre

aktif dönemde idiler. Hastalarımızın β 2M düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, her iki hasta grubunda β 2M düzeyleri kontrole göre yüksekti ($p<0,05$). ÜK ile CH karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0,05$).

Her iki hastalıkta da belirgin intestinal mukozal inflamasyon olduğu için, β 2M düzeylerinin kontrole göre yüksek saptanması bizim için beklenen bir sonuçtu.

Crohn'lu olgularda β 2M'in aktivite kriteri olarak daha çok araştırılması ve pozitif saptanması hastalığın yaygınlığı ile ve immünegulatuvar sitokinler, özellikle IL-2 ile ilgili olabilir. Çünkü bilindiği gibi intestinal inflamasyon aynı zamanda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtın dengesine bağlıdır.

Daha önemlisi, IL-2'ye yanıtta CH ve ÜK T-hücreleri belirgin olarak farklı yanıt verirler. Bu sitokinle aktive edildiklerinde, ÜK mukozal T-hücreleri zayıf yanıt verirken, tersine CH hücreleri hiperreaktif bir yanıt gösterirler (25).

İntestinal inflamasyonda B hücrelerinin aksine, T hücreleri gereklidir. Crohn hastalığında hücresel yanıt, yani T hücreleri ön plandadır, bu nedenle inflamasyon boyutu daha belirgindir.

Ayrıca Crohn'lularda önemli bir özellik; intestinal traktta belirgin morfolojik, klinik ve endoskopik inflamasyon kanıtı olmaksızın, immün hücreler ile diffüz olarak infiltridir. Etkilenmemiş görünen mukozada artmış sayıda CD68+ makrofajlar ve lenfositik akümülyasyon belirlenebilir (1).

Bu kanıtlardan da anlaşıldığı gibi, CH gerek yayılım, gerekse inflamasyon şiddeti ve tipi yönünden daha yaygın ve yoğun bir intestinal ve sistemik inflamatuvar reaksiyona ve dolayısı ile artmış β 2M düzeylerine neden olmaktadır.

Genellikle ÜK'de klinik şiddet, hastalığın yayılımı ile korelidir. Biz, her iki hastalıkta hastalık lokalizasyonlarına göre β 2M düzeylerini farklı bulamadık ($p>0,05$).

Son olarak, çalışmamızın temel nedeni olan aktif hastalarda β 2M düzeyi, tedaviye yanıtta prediktif bir faktör olabilir mi, bunu araştırmak istedik. Her iki hasta grubumuzu tedavi sonuçlarına göre; Komplet remisyon, parsiyel remisyon ve tedavi başarısızlığı olmak üzere üç gruba ayırdık.

Her iki hasta grubunda ayrı ayrı karşılaştırma yaptık. ÜK'li olgularda TF grubunda β 2M düzeyleri diğerlerinden daha yüksekti, ancak istatistiki

olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

CH olgularının CR grubunda $\beta 2M$ ortalaması daha düşüktü, istatistiksel olarak çok küçük bir fark vardı ($p=0,049 < 0,05$). Hasta sayısının azlığı ve rakamın çok az bir fark olması (0,001) nedeni ile, CR ile PR gruplarını birleştirerek, "yanıtlı", TF grubunu da "yanıtsız" olarak kabul edip her iki hasta grubunda bu şekilde karşılaştırma yaptık. ÜK'de fark saptanmadı.

CH'nda ise yanıtsız grubun $\beta 2M$ düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Belousova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 22 CH ve 51 ÜK olmak üzere 73 aktif İBH olgusunda hastalık ayrımı yapılmaksızın olgular $\beta 2M$ başlangıç düzeyleri yüksek ($> 3mg/L$) ve normal ($< 3mg/L$) olarak ayrılmışlardı ve düşük/normal olan grupta yanıt oranı belirgin olarak yüksek iken, yüksek $\beta 2M$ değerleri olanlarda, tedaviye yanıtsızlık oranı yüksek bulunmuştur (24).

Bizdeki Crohn hastalarında da yanıtlı grubun düzeyleri düşüktü ve yukarıdaki çalışma ile uyumlu idi. Ancak ÜK ile aynı sonucu elde edemedik.

Aktivite kriteri olarak her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre yüksek $\beta 2M$ düzeyleri saptadık.

Sonuç olarak, CH ve ÜK hücrel ve humoral (otoimmün) immün sistemlerin rol oynadığı inflamatuvar hastalıklardır. Bu enflamasyonda proinflamatuvar, immünregulatuvar sitokinler, B ve T hücre lenfositleri, p-ANCA gibi antikorlar rol oynamaktadır.

CH daha sistemik yayılımı geniş, T-lenfosit hakimiyetinin olduğu, hücrel immünitinin rol oynadığı ve inflamatuvar sitokinlerin rolü (özellikle de IL-2) nedeni ile kronikleşmeye daha eğilimli bir hastalık olmasından dolayı, $\beta 2M$ artışı bu hastalıkta daha göze çarpıcıdır.

ÜK ve CH için aktivite indeksi olarak bizim çalışmamızla da doğruladığımız gibi $\beta 2M$ düzeyleri kullanılabilir.

Tedaviye yanıtta $\beta 2M$ düzeyleri belki CH için prediktif bir rol oynayabilir, ancak olgu sayısının çok olduğu daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease : Etiology and pathogenesis Gastroenterology 1998; 115 : 182-205
2. Abreu MT, Torgan SR. The future of Crohn's disease : New developments in etiopathogenesis and therapeutics. In Prantera C, Karelitz BJ (eds). Crohn's Disease. New York, Marsel Dekker, 1996; 561-8.
3. Levine DS. Clinical features and complications of Crohn's disease. In Targan SR, Shanahan F (eds) : Inflammatory Bowel Disease : From Bench to Bedside. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; pp 296-316
4. Konstantinos A, Papadakis MD, And Stephan R, Targan MD Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. Gastroenterology Clinics of North America 1999; 28 : 283-96.
5. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease 1998; Chap 101 : 1719-20.
6. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American Collage of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 1997; 92: 204-11.
7. Sidky K, and Walker R. Beta-2 microglobulin in nonmalignant and malignant human breast : a future of differentiation. J Path 1984; 142 : 135-40.
8. Marc Bathea, and Donald T. Forman, Ph.D : Beta-2 microglobulin :Its significance and Clinical Usefulness : Ann. Of Clin And Lab Science 1990; 20: 163-8.
9. Forman, D. Serum B2-microglobulin as an indicator on neoplasia. J Clin Immunoassay 1982; 6 : 229-33.
10. Jialal I, Nathao BC, Bejai S, Joubert SM. Serum B-2 microglobulin estimation as an indicator of the glomerular filtration rate. S. Afr. Med J GI. 1982; 953-4.
11. Viberti Gc, Keen H, Mackintosh D. B-2 microglobulinemia : A sensitive index of diminishing renal function diabetics. Br Med J 1981; 282:95-8.
12. Editorial Review: B-2 microglobulin, its significance in the evaluation of renal function. Kidney International 1987; 32:635-41.
13. Jerry A Katzmann, Philip R. Greipp, et al. Serum B2-Microglobulin Laboratory Med Mayo Clin Proc 1986; 61: 752-3.
14. Van Dobbenbugh, O Rodenhuis, S Oukhuizen, et al. Serum beta-2 microglobulin: a real improvement in the management of multiple myeloma? Brit. J. Haematol. 1985; 61:611-20.
15. Falus H, Wiik A, Permin H, et al. High serum beta-2 microglobulin levels and circulating immune complexes containing B2M and anti B2M antibodies in Felty's syndrome. Arthritis Rheum 1983; 26:721.
16. Bennett and Plum: Cecil Textbook of Medicine, 20th edition 1996; 1424-31.
17. Daniel H. Manicourt MD, Serge Orloff MD. University Hospital Brugman. Serum levels of B2-microglobulin in Crohn's disease. The N Engl J of Med 1980; 20; 302:696.
18. Descos L, Andre C, Beorchia S. et al. Serum levels of beta2-microglobulin – a new marker of activity in Crohn's disease. N. Engl. J. Med. 1979; 301:440-1
19. Fischerova E, Kojecy Z, Benysek L, Matouskova I. Increased serum beta-2 microglobulin level in patients with inflammatory bowel disease. Boll Ist Sieroter Milan 1982; 61:230-4.
20. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active colitis: a randomized trial. Br Med J 1989; 298:82-6.
21. Kruis W, Fateh Mogadam A, Sandel P. Serum levels of beta-2 microglobulin. A new marker of activity in Crohn's disease. N Engl J Med 1979; 301:1348.

Serum β 2-mikroglobulin (b-2M) düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivitesini belirlemekteki değeri

22. Ricci G, D'Ambrosi A, Resca D, Masotti M, et al. Comparison of serum total sialic acid, c-reactive protein, alpha 1-acid glycoprotein and beta-2 microglobulin in patients with nonmalignant bowel disease. *Biomed Pharmacother* 1995; 49:259-62.
23. Bollbach R, Rothauwe HW. Acute phase proteins and beta-2 microglobulin in the follow-up Crohn's disease and ulcerative col-
its. *Klin Padiatr* 1985; 197:106-10.
24. EA Belousova, TS Mishwovskaja, LI Vinnitsky, Moscow Regional Research Clinic Institute, Russia (Falk Sempozyumu).
25. Kusugami K, Youngman KR, West GA, Fiocchi C Intestinal immune reactivity to interleukin 2 differs among Crohn's disease, ulcerative colits and control. *Gastroenterology* 1989; 97:1-9.