خون
فصلنامه پژوهشی
دوره۳ شماره ۱ بهار ۸۵ (۷۱-۶۳)

# ارزیابی بتا ـ۲ میکروگلوبولین (β2MG) در سرم بیماران مبتلا به منوکلونال و پلی کلونال گاماپاتی

محمدرضا دیهیم[۱]، فروغ اعظم طرآبادی[۲]، دکتر مژگان شایگان[۳]، دکتر مهناز آقایی پور[۴]، دکتر ساندرا رفوآ[۵]

## چکیده

### سابقه و هدف

بتا-۲ میکروگلوبولین ، پروتئینی است با وزن مولکولی ۱۱۸۰۰ دالتون که توسط سلول‌های هسته‌دار ساخته می‌شود. این پروتئین اولین باردر ادرار بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تخلیص شده است . افزایش سطح سرمی بتا-۲ میکروگلوبولین در رد پیوند، لوکمی‌لنفوسیتیک، بدخیمی‌های خونی و در بیماری مولتیپل‌میلوما (MM) گزارش‌شده است و به عنوان شاخص مهم در MM مطرح می‌باشد. با توجه به اهمیت موضوع، به بررسی سطح سرمیβ2MG و بعضی از فاکتورهای مرتبط در بیماران مبتلا به منوکلونالو پلی‌کلونال گاماپاتی پرداختیم.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه که از نوع توصیفی با استفاده از روش نمونه‌گیری غیرتصادفی بود، از بین مراجعه‌کنندگان، ۸ بیمار مبتلا به گاماپاتی در طول مدت ۳ ماه مورد ارزیابی قرارگرفتند. اندازه‌گیری میزان بتا-۲ میکروگلوبولین به روش الیزا ، بررسی میزان CRP به روش لاتکس‌آگلوتیناسیون و اندازه‌گیری میزان کراتینین نیز به روش ژافه با استفاده از اتوآنالیزر انجام گرفت. جداسازی پروتئین‌های سرم به روش الکتروفورز سلولز استات و اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های سرم نیز با استفاده از روش رادیال ایمونودیفیوژن(RID)انجام شد. با استفاده از ضریب ارتباط اسپیرمن Spearman(Rho)، ارتباط بین پارامترها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

طی‌بررسی‌انجام‌شده، در ۸۷/۵ درصد از بیماران مبتلا به گاماپاتی‌منوکلونال، افزایش میزان بتا-۲ میکروگلوبولین مشاهده گردید.سطح سرمی CRP نیز در این بیماران افزایش یافته بود. طبق نتایج به دست آمده و محاسبات آماری، بین افزایش میزان غلظت سرمی بتا-۲ میکروگلوبولین و CRP همبستگی قوی وجود داشت که معنی‌دار بود (Rho=۰/۶۹۳، p<۰/۰۵) و فقط در ۴۰ درصد از بیماران، افزایش هم زمان β2MG و کراتینین وجود داشت. در بیماری‌که مبتلا به گاماپاتی منوکلونال همراه با نارسایی کلیه بود، پیک بسیار بلندی در محدوده گاماگلوبولین مشاهده شد.

### نتیجه گیری

از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که از مارکرهایی نظیرβ2MG، CRP،کراتینین و همچنین درصد باند پروتئین منوکلونال می‌توان به عنوان مارکرهای تشخیصی در وضعیت بیماری و طول عمر بیماران مبتلا بـه منوکلونـال گاماپاتی استفاده کرد که بهتر است تمامی فاکتورهای ذکر شده در دوران عودورمیشن بیماری بررسی گردد و نقش اساسی آن‌ها در پیش‌آگهی و تشخیص بیماری مطرح شود که این خود احتیاج به مطالعـات و تحقیقـات بیشتری در این زمینه دارد.

**کلمات کلیدی:** منوکلونال گاماپاتی، بتاـ۲ میکروگلوبولین، پروتئینـC فاز حادکراتینین، الکتروفورز پروتئین، ایمونوگلوبولین

تاریخ دریافت: ۸۴/ ۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۸۴/ ۵/۳۰

---

۱- مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی ـ مربی مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران ـ صندوق پستی ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
۲- کارشناس شیمی ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۳- PhD ایمونولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۴- متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی ـ استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۵- متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران



Archive of SID
www.SID.ir

## مقدمه

این تحقیق با هدف بررسی و اندازه‌گیری هم‌زمان β2MG سرم به عنوان یکی از عوامل مهم پیش‌آگهی در مبتلایان به مولتیپل میلوما و اندازه‌گیری CRP ، کراتینین، ایمونوگلوبولین‌ها و بررسی الکتروفورتیک پروتئین‌های سرم در این بیماران انجام گرفت و ارتباط بین این پارامترها با یکدیگر بررسی گردید. در مطالعات قبلی، کمتر به اندازه‌گیری و بررسی هم‌زمان این پارامترها در کنار یکدیگر اشاره شده است و این فرصتی بود که بتوانیم نگاهی دقیق‌تر به این مسئله داشته باشیم.

گاماپاتی‌ها به اختلال در ساخت ایمونوگلوبولین‌ها اطلاق می‌شود، گاماپاتی‌های پلی‌کلونال با افزایش پروتئین خون که بیشتر در بیماری‌های کلاژن، اختلالات کبدی و عفونت‌های مزمن دیده می‌شود همراه هستند در صورتی‌که گاماپاتی‌های منوکلونال با افزایش موضعی و یا عمومی در ایمونوگلوبولین‌ها همراه می‌باشند (۱).

۶۰ درصد پاراپروتئین‌ها به صورت مولتیپل میلوما هستند و این بیماری بر اثر پرولیفراسیون پلاسما سل‌ها در مغزاستخوان رخ می‌دهد، در نتیجه سلول‌های دیگر مغزاستخوان کاهش یافته وبا عوارضی نظیر ترومبوسیتوپنی، آنمی و لوکوپنی همراه می‌باشد. وجود باندهای غیرطبیعی بتا-۲ میکروگلوبولین در الکتروفورز پروتئین‌های سرم و ادرار، مثبت بودن پروتئین بنس جونس، آنمی و افزایش اوره و کراتینین سرم برخی از یافته‌های آزمایشگاهی این بیماری می‌باشد(۲). ۵۵ درصد این بیماران مبتلا به IgG میلوما، ۲۰ درصد IgA میلوما، ۲۰ درصد میلومای زنجیره سبک (لامدا و کاپا ) و ندرتا IgE و IgM می‌باشند. بررسی الکتروفورتیک پروتئین‌ها و ایمونوگلوبولین‌های سرم و همچنین اندازه‌گیری میزان بتا -۲ میکروگلوبولین (β2MG) دراین بیماران حایز اهمیت است (۳). بتا-۲ میکروگلوبولین، پروتئینی با وزن مولکولی ۱۱۸۰۰ دالتون بوده که اولین بار در ادرار بیماران کلیوی گزارش شده است (۴) ، محدوده طبیعی غلظت سرمی آن کمتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر است و افزایش غلظت سرمی‌آن در رد پیوند مغزاستخوان ، لوکمی لنفوسیتیک و مولتیپل میلوما (MM)گزارش شده است (۵،۶). افزایش سطح سرمی بتا-۲ میکروگلوبولین، ارتباط مستقیمی با وضعیت بیماری و طول عمر بیمار دارد (۳). بر طبق استانداردهای بین‌المللی که برای وضعیت بیماری MM در نظر گرفته شده است؛ در وضعیت۱ بیماری میزان β2MG کمتر از ۳/۵ میلی‌گرم در لیتر با میانگین طول عمر بیماری ۶۲ ماه، در وضعیت ۲ بیماری، میزان β2MG بین ۳/۵ تا ۵/۵ میلی‌گرم در لیتر با میانگین طول عمر بیماری ۴۴ ماه و در وضعیت ۳ بیماری میزانβ2MG بیشتر از ۵/۵ میلی‌گرم در لیتر با میانگین طول عمر بیماری ۲۹ ماه همراه می‌باشد (۷). یکی دیگر از عوامل پیش‌آگهی دهنده قوی در بیماران مبتلا به MM که با فاکتورهای دیگر نظیر β2MG و پرولیفراسیون سلول‌های میلومایی مغز استخوان در ارتباط می‌باشد، C-Reactive Protein (CRP) است (۸).

## مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی بود که در آن ۸ بیمار مبتلا به گاماپاتی در طول مدت ۳ ماه که جهت انجام آزمایش‌های ایمونولوژیک به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند به روش نمونه‌گیری غیر تصادفی مورد بررسی قرار گرفتند. ارتباط همبستگی بین دو پارامتر β2MG و CRP سرم با استفاده از ضریب اسپیرمن (Spearman) مورد تفسیر آماری قرار گرفت. بدین ترتیب، ۱۰ میلی لیتر خون در داخل لوله لخته از بیماران گرفته شد و سرم بیماران از خون کامل توسط سانتریفوژ جدا گردید که جهت انجام آزمایش‌های β2MG ، CRP، کراتینین، اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها و بررسی پروتئین‌های سرم به روش الکتروفورز مورد تجزیه قرار گرفت.

اندازه‌گیری میزان β2MG به روش الیزا با استفاده از کیت دیاگنوستیکا، بررسی میزان CRP با استفاده از کیت انیسان به روش آگلوتیناسیون لاتکس بر اساس واکنش آنتی‌بادی اختصاصی ضد CRP، میزان کراتینین سرم با استفاده از کیت شرکت داروش بر اساس واکنش رنگ‌سنجی ژافه توسط اتو آنالیزر بیوشیمی و جداسازی پروتئین‌های سرم نیز به روش الکتروفورز سلولز استات در pH قلیایی (pH= ۸/۴) در ۱۸۰ ولت به مدت ۱۵ دقیقه انجام گرفت. در این فرآیند (الکتروفورز سلولز استات در



Archive of SID
www.SID.ir

pH قلیایی) که بر پایه شارژ الکتریکی پروتئین‌ها و قدرت یونی بافر می‌باشد، پروتئین‌ها از یکدیگر جدا می‌شوند. بدین ترتیب، اجزای مختلف که شامل آلبومین، آلفاگلوبولین ، بتاگلوبولین و گاماگلوبولین می‌باشند، پس از جداسازی توسط الکتروفورز و انجام مراحل رنگ‌آمیزی و شفاف‌سازی در طول موج ۵۲۵ نانومتر توسط دستگاه دانسیتومتر براساس غلظت باندهای به دست آمده، اسکن‌شده که بدین ترتیب ارزیابی تک‌تک پروتئین‌ها به صورت منحنی الکتروفورز صورت می‌گیرد. اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها نیز با استفاده از روش رادیال ایمونودیفیوژن (RID) برروی پلیت‌آگار براساس اندازه قطر رسوب کمپلکس آنتی ژن-آنتی‌بادی( precipitation zone of antibody-antigen complex) انجام گرفت.

**یافته ها**

درمطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به گاماپاتی منوکلونال، در ۸۷/۵ درصد از بیماران، افزایش میزان بتا-۲ میکروگلوبولین سرم مشاهده گردید که سطح سرمی CRP نیز به ترتیب +۱، +۲ و +۳ افزایش داشت (نمودار۱). طبق نتایج به‌دست‌آمده، غلظت سرمی β2MG و CRP در بیماران به صورت معنی‌داری افزایش یافته و همبستگی قوی بین آن‌ها وجود داشت (Rho=۰/۶۹۳ ، p<۰/۰۵)(جدول۱). در ۴۰ درصد از بیماران، افزایش غلظت سرمی کراتینین و بتا-۲ میکروگلوبولین به صورت هم زمان مشاهده شد. در منحنی الکتروفورز پروتئین به روش سلولز استات، پیک بسیار بلندی در محدوده بتا-۲ گلوبولین در بیماری که مبتلا به منوکلونال گاماپاتی(بیمار شماره ۴ طبق تابلوی نتایج) و نارسایی کلیه‌بود(cr=۱۳/۶ mg/dl) مشاهده گردید که این بستگی به ساخت غیرطبیعی ایمونوگلوبولین و یا نوع ساخت زنجیره سبک و یا زنجیره سنگین در ساختار ایمونوگلوبولین دارد(شکل۱).

البته در این بیمار، افزایش میزان IgG تا حدود ۲ برابر حد طبیعی ( IgG = ۲۶/۷ mg/l ) وجود داشت. میزان بتا-۲ میکروگلوبولین نیز در این بیمار با افزایش حدود ۲۵ برابر

**جدول ۱: بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و ایمونولوژیک در مبتلایان به منوکلونال و پلی‌کلونال گاماپاتی**

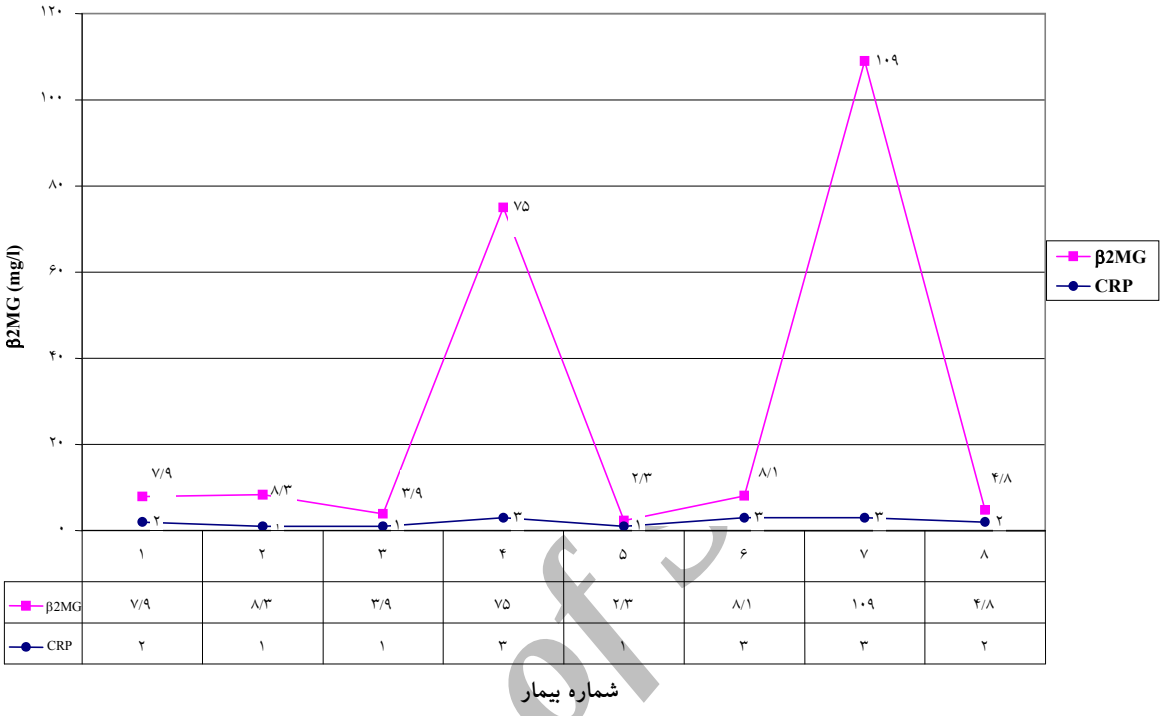
| فراکشن بتا و گاما | آلبومین | پروتئین توتال | IgA | IgM | IgG | کراتینین | | β2MG | شماره |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | g/dl | g/dl | g/l | g/l | g/l | mg/dl | CRP | mg/l | بیمار |
| Beta: N & Gamma: I | ۴/۱ | ۷/۶ | ۰/۹ | ۰/۴ | ۱۳/۵ | ۱ | ۲+ | ۷/۹ | ۱ |
| Beta: N & Gamma: I | ۳/۸ | ۷/۳ | – | – | ۱۲/۵ | ۱/۳ | ۱+ | ۸/۳ | ۲ |
| Beta: N & Gamma: I | ۳/۳ | ۶/۶ | – | – | ۱۴/۱ | ۱/۲ | ۱+ | ۳/۹ | ۳ |
| Beta: I & Gamma: N | ۱/۸ | ۷/۷ | ۲ | ۰/۳ | ۲۶/۷ | ۱۳/۶ | ۳+ | ۷۵ | ۴ |
| Beta: N & Gamma: I | ۴ | ۷ | ۰/۷ | ۰/۶ | ۱۶ | ۱ | ۱+ | ۲/۳ | ۵ |
| Beta: I & Gamma: N | ۴/۱ | ۷/۳ | ۰/۴ | ۲/۱ | ۱۰ | ۱/۲ | ۳+ | ۸/۱ | ۶ |
| Beta: N & Gamma: I | ۲/۴ | ۷/۷ | ۰/۹۵ | ۰/۷ | ۲۸/۶ | ۱/۶ | ۳+ | ۱۰۹ | ۷ |
| Beta: I & Gamma: I | ۴ | ۶/۳ | – | – | – | ۰/۷ | ۲+ | ۴/۸ | ۸ |

mg/l ۱/۵-۰/۶: (محدوده طبیعی برای) کراتینین
g/l ۱۶-۶/۵ : (محدوده طبیعی برای) IgG
g/l ۳/۵-۰/۴: (محدوده طبیعی برای) IgA
g/l ۳-۰: (محدوده طبیعی برای) IgM

منفی: (محدوده طبیعی برای) CRP
افزایش: I
طبیعی: N
mg/l ۳> : (محدوده طبیعی برای) β2MG



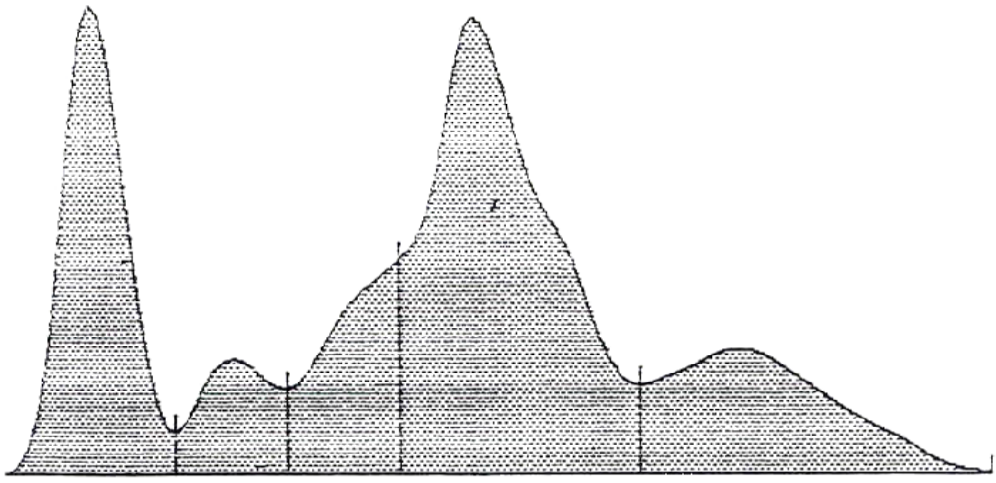
Archive of SID
www.SID.ir




| | ۱ | ۲ | ۳ | ۴ | ۵ | ۶ | ۷ | ۸ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| β2MG | ۷/۹ | ۸/۳ | ۳/۹ | ۷۵ | ۲/۳ | ۸/۱ | ۱۰۹ | ۴/۸ |
| CRP | ۲ | ۱ | ۱ | ۳ | ۱ | ۳ | ۳ | ۲ |

**نمودار ۱: ارتباط بین سطح سرمی β2MG و CRP سرم در مبتلایان به منوکلونال گاماپاتی**

**الکتروفورز پروتئین**

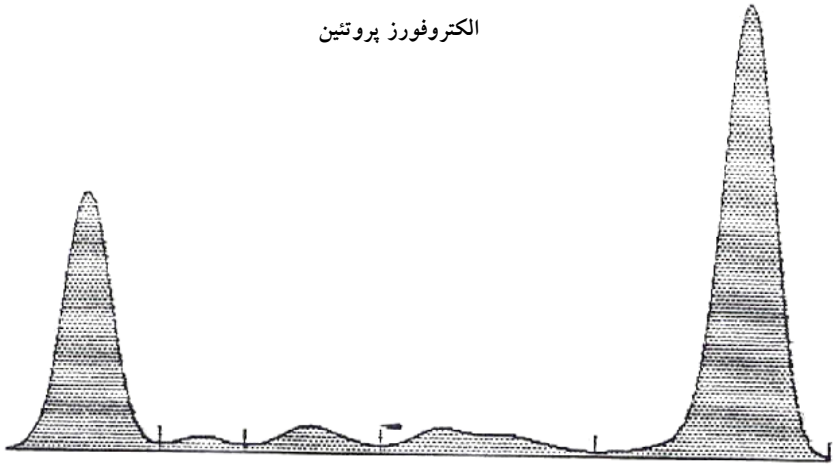


| FRACTION | NORMAL | RANGE | G/DL |
|---|---|---|---|
| ALBUMINE | 24.0 L | 53.0 – 63.0 | 3.2 – 5.0 |
| ALPHA 1 | 6.9 H | 1.5 – 4.5 | 0.1 – 0.4 |
| ALPHA 2 | 11.2 | 6.0 – 12.0 | 0.6 – 1.0 |
| BETA | 41.9 H | 11.0 – 17.0 | 0.6 – 1.3 |
| GAMMA | 16.1 | 12.0 – 20.0 | 0.7 – 1.5 |
| Ratio of Albumin/Globulines | 0.32 | | |

**شکل ۱: منحنی الکتروفورز پروتئین به روش سلولز استات در بیمار مبتلا به منوکلونال گاماپاتی و نارسایی کلیه . پیک بسیار بلندی در محدوده بتا-۲ میکروگلوبولین مشاهده شد.**



www.SID.ir




| FRACTION | % | NORMAL | | RANGE | G/DL |
|---|---|---|---|---|---|
| ALBUMINE | 31.3 L | 53.0 | – | 63.0 | 3.2 – 5.0 |
| ALPHA 1 | 1.8 | 1.5 | – | 4.5 | 0.1 – 0.4 |
| ALPHA 2 | 4.4 L | 6.0 | – | 12.0 | 0.6 – 1.0 |
| EBTA | 6.6 L | 11.0 | – | 17.0 | 0.6 – 1.3 |
| GAMMA | 55.9 H | 12.0 | – | 20.0 | 0.7 – 1.5 |
| Ratio of Albumin/Globulines | 0.45 | | | | |

**شکل ۲: منحنی الکتروفورز پروتئین به روش سلولز استات در بیمار مبتلا به منوکلونال گاماپاتی که افزایش باند گاماگلوبولین مشاهده می‌شود**

حد طبیعی(β2MG=۷۵ mg/l ) همراه بود. میزان CRP نیز افزایش یافته بود و۳ مثبت به‌دست‌آمد (+۳= CRP). نسبت آلبومین به گلوبولین نیز کاهش یافته بود (A/G=۰/۳۲ ) که این خود نشانگر ساخت بیش از حد گلوبولین نسبت به آلبومین می‌باشد. با توجه به یافته‌های فوق، استنباط می‌شود که بتا-۲ میکروگلوبولین در این افراد از طریق سلول‌های میلومایی تولید می‌شود (۵). از طرفی پروتئین CRP نیز که جزو پروتئین‌های فاز حاد می‌باشد در این افراد افزایش‌می‌یابد و در نتیجه آن، درصد افزایش باند بتا-۲ گلوبولین در اسلاید الکتروفورز پروتئین‌های سرم مشاهده می‌گردد که این مطلب، همبستگی بین افزایش میزان بتا-۲ میکروگلوبولین سرم و افزایش میزان CRP سرم را در باند بتا -۲ گلوبولین نشان می‌دهد. در بیمار شماره ۷ نیز (مورد دیگر منوکلونال گاماپاتی ) افزایش میزان β2MG (۱۰۹mg/l)، افزایش کراتینین سرم (۱/۶mg/dl) ، افزایش IgG (۲۸/۸g/l) و افزایش باند گاما گلوبولین مشاهده می‌شود (شکل۲). میزان CRP نیز به صورت ۳ مثبت گزارش گردید و این خود یک بار دیگر ارتباط بین این پارامترها را با یکدیگر نشان می‌دهد، در این بیمار، نسبت آلبومین به گلوبولین (A/G= ۰/۴۵ ) به‌دست‌آمد.

## بحث

طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه و نتایج مشابه که از طرف محققان گزارش شده، بررسی ارتباط بین دو متغیرβ2MG وCRP در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما ازنظر آماری معنی‌داری بوده و همبستگی شدیدی بین این دو پارامتر وجود داشته است (Rho=۰/۶۹۳, p<۰/۰۵) که این نتایج با نتایج تحقیقات قبلی مطابقت دارد (۸). این واقعیت وجود دارد که سلول‌های میلومایی انسان و پلاسماسل‌های میلومایی، خود تولید کننده β2MG هستند و افزایش میزان آن نه تنها در اندازه توده بلکه در برآورد میزان فعالیت سلول‌های میلومایی نیز به عنوان یک شاخص مطرح می‌باشد (۹).

همان طور که در گزارش‌های قبلی توسط برخی از



Archive
www.SID.ir

محققان ارایه شده، β2MG می‌تواند به عنوان یک مارکر جهت بررسی وضعیت بیماری و پیگیری آن در بیماران مبتلا به MM مطرح باشد و می‌بایست خاطر نشان‌ساخت که افزایش β2MG در این بیماران با طول عمر مبتلایان به MM نیز ارتباط دارد ( ۱۲ ، ۱۱ ،۱۰ ، ۷ ). به طور مثال، بیمارانی که در آن‌ها سطح سرمی β2MG بالاتر باشد، دارای طول عمر کمتری خواهند بود (۱۱). میزان β2MG در بیمارانی با توده وسیع سلول‌های میلومایی(stageIII)، نسبت به مرحله ۲ و ۱ با توده کمتر بسیار بالاتر بوده است (۱۳). همچنین طبق نتایج به دست آمده از مطالعه کراج و همکاران، میانگین طول عمر بیمارانی که میزان β2MG آن‌ها کمتر از ۵ میلی‌گرم در لیتر بوده، ۵۲ ماه می‌باشد و این در حالی است که در بیمارانی که میزان β2MG آن‌ها بیشتر از ۸ میلی‌گرم در لیتر بوده، طول عمر بیماری حدود ۲۴ ماه بوده‌است (۱۴).

افزایش هم‌زمان β2MG وCRP در بیماران مبتلا به مولتیپل میلومای فعال در عود بیماری، به مراتب خیلی بیشتر از مقدار آن در مولتیپل میلومای غیرفعال در رمیشن بیماری‌است. در نهایت β2MG و CRP هم‌زمان می‌توانند به‌عنوان مارکرهای پیش‌آگهی دهنده قوی جهت تعیین وضعیت و طول عمر بیمار مطرح باشند(۸،۱۵). از طرف دیگر ارتباط بین β2MG وCRP در مبتلایان به MM که بیشترین علت مرگ و میر آن‌ها در اثر نارسایی کلیه و عفونت‌ها می‌باشد، روزبه‌روز از اهمیت بیشتری برخوردار می‌شود به خصوص که اندازه‌گیری این دو عامل مهم پیش‌آگهی‌دهنده در MM، سریع، قابل اطمینان و ارزان می‌باشد(۲۰ـ۱۷،۱۶،۸،۷). نکته جالب توجه دیگری که در مطالعه فوق متوجه آن شدیم، همبستگی بین β2MG و پروتئین منوکلونال بود که از طرف سلول‌های میلومایی تولید می‌شود و در الکتروفورز پروتئین‌های سرم به صورت پیک بلند در منطقه بتا و گاما گلوبولین مشاهده می‌گردد و مقدار آن به میزان توده سلول‌های میلومایی بستگی دارد. نکته فوق می‌تواند یک‌بار دیگر این واقعیت را ثابت کند که خود سلول‌های میلومایی تولیدکننده β2MG می‌باشند(۹). این نتیجه با مطالعه سینکلیر و همکارانش مطابقت دارد، آن‌ها نیز همبستگی قوی بین پاراپروتئین سرم و میزان β2MG در ۷۰ درصد بیماران مبتلا به MM گزارش نمودند (۱۸). در نتایج به دست آمده، افزایش میزان پروتئین CRP نیز به عنوان یکی از پروتئین‌های فاز حاد به همراه افزایش میزان β2MG که هر دو در منطقه بتا و گاماگلوبولین قرار دارند مشاهده می‌شود که بدین ترتیب در منحنی‌های الکتروفورز پروتئین‌های سرم افزایش باند بتا و گاماگلوبولین کاملاً واضح است و یک‌بار دیگر همبستگی این پارامترها را با یکدیگر نشان می‌دهد. بدین ترتیب می‌توان با بررسی میزان β2MG در کنار پارامترهای دیگر، روش درمان را نیز در این بیماران برنامه‌ریزی کرد(۸). در این بیماران قبل از درمان می‌بایست به عوامل دیگری نظیر بررسی وضعیت کلیه‌ها با اندازه گیری میزان اوره و کراتینین سرم و همچنین بررسی میزان کلسیم، اسیداوریک، هموگلوبین و اندکس‌های سلول‌های میلومایی مغزاستخوان توجه داشت.

افزایش هم‌زمان β2MG و کراتینین سرم در یک بیمار مبتلا به منوکلونال گاماپاتی با نارسایی کلیه مشاهده گردید (بیمار شماره ۴) که با نتیجه گزارش‌های باتایل و همکاران مطابقت دارد(۱۱). یکی دیگر از فاکتورهایی که می‌تواند در کنار β2MG در طبقه‌بندی وضعیت بیماری مطرح باشد، میزان آلبومین سرم است (۷). طبق نتایج به‌دست آمده از این مطالعه، میزان آلبومین در بیماران شماره ۴ و۷ به طور واضحی کاهش داشته که این خود از وضعیت بسیار بد و شدید بیماری در این بیماران بحث می‌کند (جدول ۱).

دراین طرح در مقطع محدودی از زمان تعداد محدودی بیمار مبتلا به گاماپاتی مورد بررسی قرار گرفتند و در طرح های بعدی می توان در مقطع زمانی وسیع‌تر تعداد بیشتری بیمار مبتلا به گاماپاتی منوکلونال را در دوران عود و رمیشن بیماری بررسی کرد و پارامترهایی که می‌توانند در رابطه با وضعیت و طول عمر بیماری مطرح باشند مورد تجزیه و تحلیل قرار داد.

## نتیجه گیری

بتا-۲ میکروگلوبولین، معرف بسیار مفیدی در بررسی وضعیت تغییرات توده تومور و فعالیت پرولیفراتیو می‌باشد



Archive of SID
www.SID.ir

و بر طبق آن، میزان β2MG در بیمارانی که در وضعیت پرولیفراسیون فعال می باشند به مراتب بالاتر از بیمارانی که در مرحله پرولیفراتیو ثابت و یا در حالت رمیشن بیماری هستند می‌باشد(۱۴).

اندازه گیری میزان β2MG بر اساس استاندارد بین‌المللی جهت تعیین وضعیت بیماران مبتلا به MM به‌عنوان معرف معتبر معرفی شده است. β2MG همچنین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای نشان دهنده طول عمر و سیر بیماری در این بیماران مطرح می‌باشد. میزان CRP و آلبومین سرم نیز می‌توانند به‌عنوان فاکتورهای نشان‌دهنده طول عمر و سیر بیماری مطرح باشند(۱۷).

از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که از مارکرهایی نظیر اندازه‌گیریβ2MG ،CRP، کراتینین و همچنین درصد باند پروتئین منوکلونال که در اسلاید پروتئین الکتروفورز مشاهده می‌شود، می‌توان به عنوان مارکرهای تشخیصی در تعیین وضعیت و طول عمر بیماران مبتلا به منوکلونال گاماپاتی استفاده کرد که بهتراست تمام فاکتورهای ذکرشده در دوران عود و رمیشن بیماری بررسی گردد و نقش اساسی آن‌ها در پیش آگهی و تشخیص بیماری مطرح شود و این خود احتیاج به تحقیق و مطالعه بیشتری در این زمینه‌دارد.

از دیگر پارامترهایی که در ابتلای این بیماران به سمت نارسایی کلیه، به‌عنوان یکی از عوامل مرگ و میر در این گروه، مطرح می‌باشد، اندازه‌گیری هم زمان β2MG وکراتینین سرم و ارتباط بین این دو پارامتر است که می‌توان با مطالعه بر روی تعداد بیشتری بیمار مبتلا به منوکلونال گاماپاتی، ارتباط بین این دو پارامتر را مورد بررسی قرار داد. همچنین می‌توان با اندازه‌گیری کلیه پارامترهایی که در این مطالعه آمده است ( اندازه گیری β2MG سرم، CRP، کراتینین، اندازه گیری ایمونوگلوبولین‌ها و بررسی الکتروفورتیک پروتئین و آلبومین سرم) در دوران عود و رمیشن بیماری در تعداد بیشتری بیمار نقش آن‌ها را در پیش آگهی و تشخیص بیماری بررسی کرد.

**تشکر و قدردانی**

بدین‌وسیله از همکاران محترم آزمایشگاه‌های ایمونولوژی و بیوشیمی سازمان انتقال خون ایران که ما را در این تحقیق یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

Archive of SID



www.SID.ir

## References:


1- Burits CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry, 2 nd ed. 1994: 683-684.
2- Nimart B, Russell H. Laboratory evaluation of immunoglobulin function and humoral immunity. Clin diagnosis and management by lab methods. 19 th ed. 1996: 923-924.
3- Davey FR, Henry JB. Hematology, coagulation and transfusion medicine, multiple myeloma. Clin diagnosis and management by lab methods. 19 the ed. 1996: 693-694.
4- Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2 globulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 1968; 243:4095- 420.
5- Evrin PE, Wibell L. Serum beta-2 microglobulin in various disorders. Clin Chem Acta 1973; 43:183.
6- Shuster J, Gold P, Poulik MD. β2MG levels in cancerous and other disease state. Clin chim Acta 1976; 67- 307.
7- Greipp PR, San Migual J, Duire BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, *et al*. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 20, 23 (15): 3412-3.
8- Bataille R, Boccadoro M, Klein BC. Reactive protein and Beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood 1992; 80(3): 733-737.
9- Bataille R, Magub M, Grenier J, Donnadio D, Sany J.
10- Serum Beta-2 microglobulin in multiple myeloma: Relation to presenting features and clinical status. Eu J Cancer Clin Oncol 1982; 15:59.
11- Min R, Epstein J, Barlogic B. Beta-2 microglobulin as a negative growth regulator of myeloma cells. Br J Hematol 2002; 118 (2): 495-505.
12- Sinclair D, Cranfiled T, Gancza Kowski M: Paraprotein and beta-2 microglobulin analysis in multiple myeloma. Clin Lab 2003; 49 (3-4): 129-34.
13- Bataille R, Durie BG, Grenier G. Serum beta-2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: A simple reliable marker for staging, British journal of hematology 1983; 55: 439-447.
14- Bataille R, Grenier J, Sany J.Beta-2 microglobulin in Myeloma: Optional use for staging, prognosis and treatment-a prospective study of 160 patients. Blood 1984; 63(2): 468-476.
15- Kraj M, Maj S, Poglod R, Rost K. Clinical usefulness of serum beta-2 microglobulin determination in patients with multiple myeloma. Acta Haematol Pol 1989; 20(2): 140-5.
16- Patriarca F, Fanin R, Silvestri F. Clinical features and outcome of multiple myeloma arising from the transformation of a monoclonal gammapathy of undeterminded significance, level lymphoma. 1999; 34 (5-6): 591-6.
17- Vincent C,Bozet N, Revilland JP. Plasma Beta-2 microglobulin turnover in renal insufficiency.Acta Clinica Belgica 1980; 135: 2-13.
18- Bettini R, Redaelli S , Maino C, Bertuols S, Costantini C, Lazzarini A, *et al*. Prognostic value of serum β2MG in multiple myeloma. Recent Prog Med 2005; 96 (2): 81-6.
19- Alexanian R, Barlagie B, Fritsche H. Beta-2 microglobulin in multiple myeloma. Am J Hematol 1985; 20: 345-51.
20- Litom P, Swan F, Cabarillas F, Tucker SL, Mclaughlin P, Hagemeister FB, *et al*. Prognostic value of serum Beta-2 microglobulin in low grade lymphoma. Annals of Int Med 1991; 114: 885-860.


Archive of SID



www.SID.ir

# Evaluation of serumic beta-2 microglobulin (β2MG) in patients with monoclonal and polyclonal Gammapathy

***Deyhim M.R.[1](MS),Tarabadi F.[1](BS), Shaiegan M.[1](PhD), Aghaeipour M[1]. (MD), Refua S.[1](MD)***

[1]*Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center*

## Abstract

***Background and Objectives***
Beta-2 microglobulin (β2MG) is a low weight molecular protein (mol wt: 11800) synthesized by all nucleated cells and originally isolated from human urine in patients with renal failure. Increased β2MG levels have been reported in rejection of transplantation, in patients with lymphocytic leukemia, hematological malignant disease and especially in patients with multiple myeloma. The aim of this study is to evaluate serum β2MG and some related factors in patients with monoclonal and polyclonal gammapathy.

***Materials and Methods***
This study is a cross - sectional study and we select patients by non - random method. We studied 8 patients with gammapathy for 3 months. They were 10-26 years old. Serum β2MG concentration was measured by ELISA method and serum CRP was done by qualitative latex method. Serum creatinine level was measured according to colotimetric Jaffe reaction. The separation of serum globulins was conducted by cellulose acetate protein electrophoresis. Immunoglobulin levels were measured by Radial Immunodiffusion (RID) method. We use SPSS statistic program and spearmen's index (Rho) to estimate correlation between parameters in this study.

***Results***
Serum β2MG levels increased in 87.5% of patients with monoclonal gammapathy. Serum CRP levels also increased in patients with monoclonal gammapathy. According to statistical results, there was a high correlation between increased CRP and β2MG levels in patients (Rho=0.693, $p<0.05$). However, serum β2MG and creatinine levels both had been increased only in 40% of patients. In evaluation of serum protein electrophoresis, in one patient with renal failure, there was a sharp peak in gamma globulin region.

***Conclusions***
This study indicated that quantitative measurement of serum creatinine, serum β2MG, serum CRP and evaluation of monoclonal band in serum protein electrophoresis can be strong factors for staging the disease and predicting the survival and prognosis in patients with monoclonal gammapathy. So evaluation of these factors is recommended for follow up of patients in relapse and remission stages. It is better to further evaluate and study the main role of these factors in predicting and diagnosing multiple myeloma as well.

***Key words:*** Monoclonal gammapathy, Beta2 microglobulin, C-Reactive Protein (CRP), Creatinine, Electrophoresis, Immunoglobulin
*SJIBTO 2006; 3(1): 63-71*

Received: *7 May 2005*
Accepted: *21 Aug 2005*

*Correspondence:* Deyhim M.R., MS of Clinical Biochemistry, IBTO-Research Center
P.O.Box: 14665-1157,Tehran, Iran.Tel: (+9821) 88601501; Fax: (+9821) 88601555
E-mail: *mrdeyhim@yahoo.com*



Archive of SID
www.SID.ir