

Romatoid Artrit ve Osteoartritli Hastalarda Serum ile Sinovyal Sıvı C-Reaktif Protein, Alfa-1 Antitripsin, Alfa-1 Asidglikoprotein, Haptoglobin, Prealbumin ve Alfa-2 Makroglobulin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Investigation of Serum and Synovial Fluid Levels of C-Reactive Protein, Alpha-1 Antitrypsin, Alpha-1 Acidglycoprotein, Haptoglobin, Prealbumin and Alpha-2 Macroglobulin of Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis

Mehmet GÜRBİLEK¹

Mahmut AY¹

Hüsamettin VATANSEV¹

İsrafil ŞİMŞEK²

Cemalettin DAĞLAR¹

M. Akif BOR¹

İdris AKKUŞ¹

Özet

Bu çalışmada , romatoid artrit(RA) ve osteoartritli hastalarda akut faz proteinleri olan C-reaktif protein(CRP), Alfa-1 antitripsin(AAT), Alfa-1 asidglikoprotein (AAG), Haptoglobin(HAP), Prealbumin(PA) ve Alfa-2 makroglobulin(AMG)'in, 15 romatoid artritli (9 erkek, 6 kadın) ve 19 osteoartritli (8 erkek, 11 kadın) hastalarda serum ve sinovyal sıvı seviyeleri ile kontrol grubu olarak herhangi bir klinik şikayeti ve belirgin patolojik laboratuvar bulgusu olmayan 18 kişinin (10 erkek, 8 kadın) serum seviyeleri araştırıldı.

Romatoid artrit grubu serum ile sinovyal sıvı CRP, AAT, AAG, HAP, AMG düzeyleri; osteoartrit grubu serum ve sinovyal sıvı ve kontrol grubu serum düzeylerine göre anlamlı derecede artmış bulundu ($p<0.05$).

Her iki hasta grubuna ait serum ve sinovyal sıvı prealbumin düzeyleri ile hastalar ve kontrollerin serum prealbumin düzeyleri arasında önemli bir fark yoktu ($p>0.05$).

Romatoid artrit grubunda serum ve sinovyal sıvı numuneleri arasında CRP ve AAT parametrelerinde kuvvetli bir korelasyon varken , AMG' de daha zayıf bir korelasyon mevcuttu.

Sonuç olarak, artritlerin ayırıcı teşhisinde yukardaki akut faz proteinlerinin birlikte tayinlerinin daha faydalı olacağı ancak bu konuda serum ile sinovyal sıvı seviyeleri arasında teşhis bakımından herhangi bir üstünlük olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Osteoartrit, C-reaktif protein, Alfa-1 antitripsin, Alfa-1 asidglikoprotein, Haptoglobin, Prealbumin, Alfa-2 makroglobulin

Abstract

In this study, we have investigated both serum and synovial fluid levels of C-reactive protein(CRP), alpha-1 antitrypsin(AAT), alpha-1 acidglycoprotein(AAG), haptoglobin(HAP), prealbumin(PA) and alpha-2 macroglobulin(AMG) in 15 patients (9 man, 6 womens) with rheumatoid arthritis(RA) and 19 in patients (8 man, 11 womens) with osteoarthritis. CRP, AAT, AAG, HAP and AMG levels of both serum and synovial fluid levels of patients with RA were found to be significantly ($p<0.05$) increased compared to both serum and synovial fluid levels of the same values of patients with osteoarthritis and to serum values of control subjects.

There was no significant difference between serum and synovial fluid levels of PA of the both patient groups and between serum PA levels of the three groups.

There was a significant correlation between serum and synovial fluid levels of CRP and AAT and a weak correlation between AMG levels of patients with RA. In conclusion, determination of the mentioned above parameters were thought to be more helpful in differential diagnosis of arthritis.

However, there was no significant difference between serum and synovial fluid levels of these parameters in this respect.

Key words: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, C-reactive protein, Alpha-1 antitrypsin, Alpha-1 acidglycoprotein, Haptoglobin, Prealbumin, Alpha-2 macroglobulin

1 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

2 Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Konya.



GİRİŞ

Romatoid artrit, popülasyondaki sıklığı yaklaşık %1 olan, etyolojisi hala bilinmeyen fakat daha çok genetik, hormonal ve enfeksiyöz etkenler üzerinde durulan, inatçı sinovitisle kendini gösteren kollajen bir doku hastalığıdır (1). Kronik, sistemik ve inatçı sinovitisle birlikte kıkırdak eklemin ve komşu kemiğin ilerleyici harabiyetiyle karakterize enflematuvar bir hastalıktır (1-3). Doğrudan bir kanıt olmamakla birlikte hastalığın eklemlerde başlaması ve immünogenetik bir yatkınlığın söz konusu olması romatoid artritte immün cevabın sinovyumda başladığını düşündürmektedir. Hastalığı başlatmaktan sorumlu olan antijen, sinovyal membranda makrofaj benzeri A-tipi sinoviositler, dendritik hücreler veya makrofajlar gibi antijen takdim edici hücreler (APC) tarafından işleme sokulur (1). İşte bu tür reaksiyonları stimüle eden antijeni ortaya koyma, hastalığın patogenezi anlamının anahtarıdır (2).

Romatoid artritte semptomlar muhtemelen T-lenfosit aktivasyonunun belirginleştiği zamana yakın başlar. İmmün komplekslerin fagositozu ile de doku hasarına neden olan prostaglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapımı ve salınımı meydana gelir (1).

Proteolitik enzimlerin kıkırdak kollajeni ve proteoglikanını sindirdiği bilinmektedir (4). Kollajenaz ve benzeri proteolitik enzimlerin yıkıcı etkilerini sınırlayan birçok inhibitör tanımlanmıştır. $\alpha 2$ -makroglobulin ve öncelikle CRP olmak üzere bazı akut faz proteinleri bu görevi görmektedir. Bu inhibitörlerin, proteolitik enzim aktivitesinin ekstracellüler kontrolünde hayati birer rol oynadıkları düşünülmektedir (3).

Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı) ise eklem kıkırdağının dejeneratif olarak kaybıyla giden, nedeninin tam olarak bilinmediği ancak genetik, metabolik, endokrin, biyomekanik ve hidrolitik enzim faktörlerinin sebep olduğu ileri sürülen, en sık rastlanan artrit çeşididir (5).

Sinovyal eklemlerin, eklem kıkırdağında harabiyet, eklem yüzünde yeni kemik yapımı, eklem ağrısı ve sertliği, hareket kısıtlılığı ile karakterize nonenflematuvar kronik bir hastalıktır. Osteoartrit patogenezi rol oynayan esas faktör, kondrosit aktivite bozukluğudur. Kondrositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan enzimlerle ve hatta sinovyal en-

zimlerin de işe karışmasıyla matriks yıkımı hızlanır. Matriks elemanları olan kollajenlerin ve proteoglikanların tahribinden sorumlu başlıca enzimlerin nötral metalloproteazlar ve serin proteazlarının oldukları bilinmektedir. Biz de çalışmamızda romatoid artrit ile osteoartritli hastalarda akut faz proteinleri olan CRP, $\alpha 1$ -antitripsin, $\alpha 1$ -asidglkoprotein, haptoglobin, prealbumin ve $\alpha 2$ -makroglobulinin serum ile sinovyal sıvı seviyeleri, aralarındaki ilişki araştırılarak, teşhis bakımından bir üstünlük olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Kasım 1996 ile Ocak 1997 tarihleri arasında S.Ü. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin önerdiği kriterlere göre (6), romatoid artritli ve osteoartritli hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmeler esas alınarak grade 2-4 olanlar arasından seçilmiştir. Teşhisleri klinik muayenede eklemde inaktivite ve aktivite ağrısı, şişlik, kızarıklık, eklem hareket açıklığı muayenesi, laboratuvar bulguları ise tam kan, sedimentasyon, CRP, RF, ANA, Anti-DNA testleri esas alınarak konuldu. Hastalardan numuneler alındığı esnada romatoid artritli hastalar hem uzun etkili (metotreksat, klorakin gibi) hemde non-steroid antienflematuvar ilaçları, osteoartritli hastalar non-steroid antienflematuvar ve myoleraksan ilaçları almaktaydılar.

Romatoid artrit grubu olarak 41-45 (ort. 43,2) yaşları arasında 15 hasta (9 erkek, 6 kadın) alındı. Osteoartrit grubu olarak ise 44 - 48 (ort. 47,4) yaşları arasında 19 hasta (8 erkek, 11 kadın) alındı.

Kontrol grubu olarak da 38 - 46 (ort. 44,7) yaşları arasında herhangi bir klinik şikayeti ve belirgin patolojik laboratuvar bulgusu olmayan 18 kişi (10 erkek, 8 kadın) alındı.

Her üç gruptan da alınan venöz kan numunelerinin serumları ayrıldı, sinovyal sıvı numuneleri ise romatoid artrit ve osteoartrit gruplarındaki hastalardan tedavi amaçlı artrosentezle (iğne aspirasyonu) diz eklemlerinden elde edildi. Elde edilen numuneler 3000 rpm'de 5 dak. santrifüj edilerek supernatantı ayrıldı. Bu supernatant ve serumlar analiz edilinceye kadar -20°C'de saklandı.

Analizler, Sentinel marka ticari kitlerle Technicon

RA-XT marka otoanalizörlerde gerçekleştirildi.

CRP için numunelerde herhangi bir ön işlem yapılmadı. Kit prospektüslerinde bildirildiği gibi numuneler 1/21 oranında serum fizyolojik ile dilüe edilerek $\alpha 1$ -antitripsin, $\alpha 1$ -asitglikoprotein, haptoglobin, prealbumin ve $\alpha 2$ -makroglobulin tayinleri immünotürbidimetrik yöntemle kantitatif olarak yapıldı. Hasta ve kontrol grupları ile deney parametrelerinin karşılaştırılmasında ("SPSS" istatistik paket bilgisayar programı kullanıldı) parametrik şartlar sağlanmadığı için nonparametrik Kruskal- Wallis tek yönlü varyans analizi uygulanarak gruplar arası önemli fark çıkması halinde ($p<0.05$), ikişerli karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltilmeli Mann- Whitney U testi uygulandı.

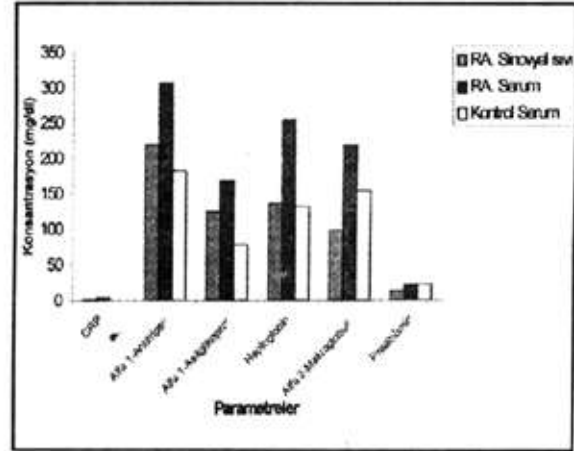
BULGULAR

Tablo I'de serum ve sinovyal sıvıda çalışma parametrelerinin ortalama düzeyleri ve istatistik karşılaştırmaları verilmiştir. Romatoid artrit grubu serum CRP, $\alpha 1$ - antitripsin, $\alpha 1$ -asitglikoprotein, haptoglobin ve $\alpha 2$ -makroglobulin düzeyleri, osteoartrit grubuna nazaran sırasıyla anlamlı (ilk dört parametrede $p<0.001$ ve $\alpha 2$ -makroglobulinde $p<0.01$) derecede farklılık göstermektedir. Sinovyal sıvı değerleri arasındaki farklılık, yukarıdaki sırayla $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$ düzeylerinde idi. Romatoid artrit grubu sırasıyla serum

CRP, $\alpha 1$ - antitripsin, $\mu 1$ -asitglikoprotein, haptoglobin ve $\alpha 2$ -makroglobulin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermektedir (ilk dört parametrede $p<0.001$ ve $\alpha 2$ -makroglobulinde $p<0.001$ 'dir).

Tüm grupların prealbümin değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gibi, osteoartrit ve kontrol grupları serum değerleri arasında da anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Her üç gruba ait bulgular, Tablo I ve Tablo II ile Şekil I ve Şekil II'de verilmiştir.



Şekil I. Romatoid artrit ve kontrol grupları ortalamaları

Tablo I. Grupların parametre ortalamaları ve istatistik analizleri

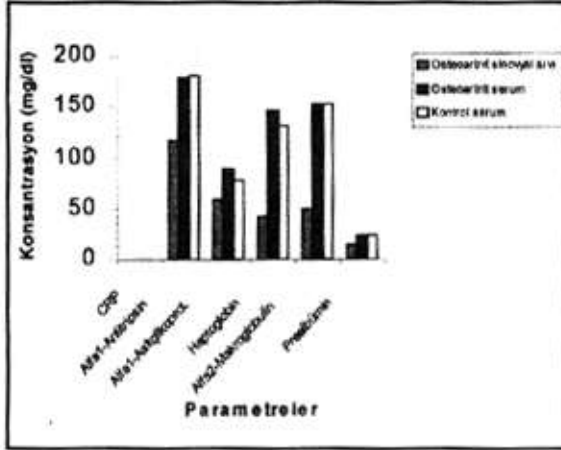
Parametre	Romatoid Artrit n:15		Osteoartrit n:19		Kontrol n:18		RA/Osteoartrit		RA/Kontrol		Osteoartrit/ Kontrol		Kontrol/ Serum	
	Sinovyal sıvı X _s SD	Serum X _s SD	Sinovyal sıvı X _s SD	Serum X _s SD	Sinovyal sıvı X _s SD	Serum X _s SD	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
CRP	3.62±1.39	1.47±1.37	0.79±0.61	0.49±0.39	0.33±0.17	-4.389	0.000	-2.327	0.01	-4.881	0.000	*	*	
$\alpha 1$ -Antitripsin	306.07±86.09	219.15±79.40	177.99±42.43	117.51±27.01	181.32±31.16	-4.665	0.000	-3.521	0.001	-4.591	0.000	*	*	
$\alpha 1$ -Asitglikoprot.	167.41±47.06	124.74±58.58	69.44±24.93	58.93±19.99	77.62±18.60	-4.491	0.000	-3.347	0.001	-4.772	0.000	*	*	
Haptoglobin	252.79±44.98	135.65±51.02	145.16±45.54	41.52±26.84	131.12±43.19	-4.387	0.000	-4.388	0.000	-4.664	0.000	*	*	
$\alpha 2$ -Makroglobulin	218.79±52.50	98.39±35.65	153.78±53.79	49.34±22.66	153.54±31.33	-3.133	0.010	-3.624	0.001	-3.652	0.001	*	*	
Prealbümin	22.07±4.51	13.22±2.89	23.24±6.14	14.03±3.81	22.46±2.49	*	*	*	*	*	*	*	*	

(* İstatistik olarak anlamsız, Parametre birimleri mg/dl olarak verilmiştir)

Tablo II. Romatoid ve Osteoartrit Gruplarında Çalışılan Parametrelerin Serum ve Sinovyal Sıvı Değerleri Korelasyonu

Parametre	Romatoid Artrit		Osteoartrit	
	r	p	r	p
CRP	0.7775	0.001	0.5960	0.01
$\alpha 1$ -Antitripsin	0.9355	0.0001	*	*
$\alpha 1$ -Asitglikoprot.	*	*	0.7835	0.0001
Haptoglobin	*	*	0.7580	0.0001
$\alpha 2$ -Makroglobulin	0.4509	*	*	*
Prealbümin	*	*	*	*

(* İstatistik olarak anlamsız)



Şekil II. Osteoartrit ve kontrol grupları ortalamaları

TARTIŞMA

RA' de akut faz proteinleri, hastalığın tanısında çok fazla önemli olmamakla birlikte, hastalığın aktivitesinin tayini ve prognozu hakkında bilgi edinmede faydalı olduğu bilinmektedir. Epizodik ataklar haricinde enflamatuvar olayın pek bulunmadığı, toplumda sık rastlanan osteoartritte ve romatoid artritte akut faz proteinlerinin serum ve sinovyal sıvı düzeyleri arasında korelasyonun olup olmadığı araştırıldı.

CRP, enflamatuvar hadiselerde duyarlılık bakımından serum amiloid proteiniyle birlikte en duyarlı akut faz proteinlerinden birisidir. Çalışmamızda, RA'li hastaların serum CRP seviyelerinin sırasıyla hem osteoartrit hem de kontrol gruplarına göre önemli derecede artmış olduğu tespit edildi ($P < 0.0001$, $p < 0.0001$). Osteoartrit grubuyla kontrol grubu serum CRP değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($P > 0.05$). RA'li hastaların sinovyal sıvı CRP seviyeleri osteoartrit grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Larsen (7), 200 kişilik RA'li grupta yaptığı çalışmada, serum CRP ve $\alpha 1$ -asitlikoprotein (orosomukoid) değerlerinin RA'li hastalarda özellikle de klinik olarak ağır tablo gösterenlerde belirgin oranda yüksek bulunduğunu bildirmiştir.

Rowe ve ark. (8), 17 kişilik RA'li, 6 kişilik osteoartritle hasta gruplarında yaptıkları çalışmada serum ve sinovyal sıvı CRP değerlerini RA'li grubun serumunda belirgin olarak yüksek, sinovyal sıvıda hafif yüksek bulmuşlardır. Osteoartritle grubun serum düzeylerinde referans sınırını aşan bir iki değer olmasına rağmen, hem serum hem de sinovyal sıvı düzeylerini normal sınırlar içinde bulmuşlardır.

Bu her iki ekibin çalışma sonuçları bizim bulgularımızla uyumludur. Çalışmamızda RA'li grupta serum ve sinovyal sıvı CRP değerleri arasında $r = 0,596$ derecesinde bir korelasyon varken, osteoartritle grupta bu değerler $r = 0,777$ idi.

Rowe ve ark. (8), yaptıkları çalışmada RA'li grupta, serum ve sinovyal sıvı düzeyleri arasında $r = 0,740$ 'lık bir korelasyon tespit etmişlerdir.

Borth ve ark. (9), yaptıkları çalışmada, 6 kişilik RA'li hastalarda sinovyal sıvı CRP değerlerini kontrollere göre önemli derecede yüksek bulmuşlardır.

Gabay ve ark. (10), 22 kişilik RA'li grupta nefelometrik yöntemle yaptıkları çalışmada, serum CRP ve IL-6 düzeylerini önemli derecede artmış olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda RA'lilerde serum $\alpha 1$ -asitlikoprotein seviyelerinin hem osteoartrit hem de kontrol grubu değerlerine nazaran önemli derecede artmış olduğu görüldü ($p < 0.0001$). Ama osteoartrit grubuyla kontrol grubu serum $\alpha 1$ -asitlikoprotein değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. RA'lilerin sinovyal sıvı $\alpha 1$ -asitlikoprotein seviyeleri osteoartrit grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$).

Larsen (7), 200 kişilik romatoid artritli hasta grubunda yaptığı bir çalışmada serum $\alpha 1$ -asitlikoprotein seviyelerini yüksek olarak bulmuştur. Denko ve Gabriel (11), romatizmal hastalarda yaptıkları bir çalışmada, serum $\alpha 1$ -asitlikoprotein, $\alpha 1$ -antitripsin ve seruloplazmin düzeylerini RA, SLE, gut ve psödogut hatta bazı osteoartrit vakalarında (enflamatuvar bir hadisenin de eklendiği) yüksek olarak bulmuşken, albumin, transferrin seviyelerini RA ve SLE' de düşük olarak bulmuşlardır.

Mbuyi-Muamba ve Dequeker (12), tarafından 44 kişilik RA'li hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada ESR artması ve trombositoz yanında $\alpha 1$ -asitlikoprotein seviyeleri de yüksek bulunmuş, bir yıllık antiromatizmal tedaviyi takiben her üç parametrenin de önemli derecede azaldığı izlenmiştir. Pejović ve ark. (13), 45 kişi RA'li, 20 kişi osteoartritle (kontrol grubu) olan iki grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum ve sinovyal sıvı total protein, $\alpha 1$ -asitlikoprotein, $\alpha 1$ -antitripsin, $\alpha 2$ -makroglobulin ve hyalüronat seviyelerini RID metoduyla analiz etmişler, RA'lilerin serum ve sinovyal

sıvı α 1-asitglkoprotein, α 1-antitripsin ve α 2-makroglobulin düzeylerini, osteoartritli hasta grubuna nazaran anlamlı yüksek bulmuşlardır ($p < 0,001$). Dört çalışma grubunun da bu sonuçları araştırmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

α 1-antitripsin, yalnızca önemli bir anti-inflamatuar protein olmakla kalmayıp, aynı zamanda immünoregülatör fonksiyona da sahiptir (14). Denko ve Gabriel (11) yaptıkları çalışmada, RA'li hastaların serum α 1- antitripsin seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Hutadilok ve ark. (15), tarafından toplam 201 vakayı kapsayan RA, gut ve osteoartritli hastaların yanı sıra normal kadavra diz eklemi sinovyal mayilerinde, elektroforetik metotla yaptıkları çalışmada α 1- antitripsin seviyelerini RA'de en yüksek bulmuşken, gut, osteoartrit ve normal kadavra eklem mayilerinde sırasıyla azaldığını tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda, RA'li hastalarda serum α 1- antitripsin seviyelerinin hem osteoartrit hem de kontrol gruplarına göre, önemli derecede artmış olduğu tespit edildi. Ama osteoartrit grubuyla kontrol grubu serum α 1- antitripsin seviyeleri değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. RA grubunun sinovyal sıvı α 1-antitripsin seviyeleri osteoartrit grubuna göre önemli derecede yüksekti.

Hutadilok ve ark. (15), yaptıkları çalışmada, haptoglobin ve inter- α tripsin inhibitörün hyaluronik asitle birleşerek onu oksijen kaynaklı serbest radikallerin oksidan etkisine karşı belli derecede koruduklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada, enflamasyonun derecesine göre haptoglobinin serum ve sinovyal sıvı seviyeleri yükselirken, RA'li hastalarda beklenildiği üzere haptoglobin belirgin derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda şu ana kadar tartıştığımız akut faz reaktanları gibi haptoglobinin de serum seviyelerinin RA'li hastalarda, hem osteoartrit hem de kontrol gruplarına nazaran önemli oranda artmış olduğu görüldü. Osteoartrit grubuyla kontrol grubu serum haptoglobin değerleri arasında farklılık yoktu. RA'li hastaların sinovyal sıvı haptoglobin seviyeleri osteoartritli hastalara göre belirgin olarak yüksekti.

α 2-makroglobulin, bir protein inhibitörü olup, karaciğer ve RES'de sentezlenir (16). Romatoid artritte aktivasyon döneminde sinovyal sıvıda fazla miktarlarda bulunan metalloproteinazlar (kollajenaz,

elastaz, stromelizin) kırık doku hasarına neden olurlar. α 2- makroglobulin proteinazlar için "molekül yakalayıcı" olarak görev yapar, dolayısıyla vücut patofizyolojisinde önemli rol oynar. Seriole B. ve ark. (17), RA ve kontrol grupları üzerinde yaptıkları bir çalışmada RA'lilerin sinovyal sıvı α 2-makroglobulin seviyesindeki artışı oransal olarak, serumdaki artışa göre daha fazla bulmuşlardır. Bu durum α 2-makroglobulinin hem enflamasyonlu eklemdaki aktivitesinin hem de selektif olarak istenen düzeyde lokalizasyonunun bir göstergesidir.

Borth ve ark. (9), 21 tane RA'li ve 7 tane osteoartritli hastanın sinovyal sıvılarında yaptıkları bir çalışmada, romatoid artrit grubu sinovyal sıvı α 2-makroglobulin ve α -1 proteinaz inhibitörü düzeylerini, osteoartritli hastalarda bu iki parametrenin sinovyal sıvı düzeylerine oranla dört kat daha yüksek bulmuşlardır.

Bununla birlikte bir iki çalışmada romatoid artrit veya cerrahi travma gibi strese karşı serum α 2-makroglobulin düzeyinin azaldığı belirtilmektedir (18,19). Azaldığını bildiren bu çalışma artroplasti yapılan hastalarda, operasyon sonrası α 2-makroglobulin düzeyleridir. Dolayısıyla hem bizim çalışmamıza göre aynı şartları taşımamakta hem de cerrahi müdahalenin bu protein düzeylerinde nasıl değişikliklere yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Ama bilinen kaynaklarda, akut faz cevabı olarak albumin düzeyinin azalmasına karşılık, onkotik basıncın devam ettirilebilmesi amacıyla α 2-makroglobulin düzeylerinin kısmen arttığı bildirilmektedir (16). Ayrıca yukarıda görüldüğü gibi α 2-makroglobulin düzeylerinin arttığını gösteren çalışmaların daha detaylı oldukları anlaşılmaktadır (9,13,17). IL-6, romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında çok fazla üretilir (20). IL-6'nında α 2-makroglobulin ve diğer enflamatuar parametrelerin sentezini artırdığı bilinmektedir (17). Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında IL-6'nın çok fazla üretildiği bildirilmektedir (20). IL-6'nında bulunduğu ortamda yani sinovyumda lokal olarak α 2-makroglobulinin üretimini indükler. Sonuçta sinovyal sıvı α 2-makroglobulin düzeyleri artar. Çalışmamızda romatoid artritli hastaların serum α 2-makroglobulin seviyelerinin, osteoartritli ve kontrol gruplarının α 2-makroglobulin seviyelerine göre sırasıyla artan bir anlamlı yükseklik gösterdiği tespit edildi. Romatoid artritli ve osteoartritli hastaların si-



novyal sıvı $\alpha 2$ -makroglobulin seviyeleri arasındaki farklılık çok daha anlamlıydı. Bu durum ise Serriolo ve ark. (17)'nin çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir. Prealbumin ve albuminin negatif birer akut faz reaktanları oldukları bilinmektedir. Helliwell ve ark. (21), 54 kişilik RA'li hasta ve 50 kişilik kontrol grupları üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) seviyelerini RA'li hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda serum prealbumin seviyelerinde her üç grup arasında (romatoid artrit, osteoartrit, kontrol grupları) istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Yine romatoid artrit ve osteoartrit gruplarının sinovyal sıvı seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Romatoid artritli grupla diğer gruplar arasında prealbumin düzeylerinde farklılığın olmamasının nedeni, çalışmaya alınan RA'li hastalardaki enflamatuvar aktivitenin, kıyaslanan diğer literatür çalışmalarındaki (18,19) romatoid artritlilerin hastalık aktivitelerine göre daha az şiddetli olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda hastalık gruplarında, çalışılan parametrelerde serum ve sinovyal sıvı seviyeleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, romatoid artrit grubunda CRP ve $\alpha 1$ -antitripsin parametrelerinde istatistiksel anlamlı bir korelasyon varken, diğer parametreler arasında korelasyon yoktu. CRP, $\alpha 1$ -antitripsin (ve $\alpha 1$ -asidglikoprotein ki çalışmamızda korelasyon göstermemesine rağmen) seviyelerinin akut faz cevabında diğer pozitif akut faz proteinlerine oranla daha fazla arttığı bilinmektedir. Sonuç olarak çalışmamıza dahil olan akut faz proteinleri ve $\alpha 2$ -makroglobulin düzeylerinin, osteoartritte (osteoartrözda) eğer ilaveten bir enflamasyon hali yoksa normal serum düzeylerine göre anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat RA'de diagnostik özelliğinin olmamasına rağmen teşhise yardımcı olmadı, takip ve tedavide halen rutin laboratuvarlarda kullanılan CRP'nin yanında diğer parametrelerin de kullanılabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Oğuz H. (1992) Romatizmal Ağrılar, 1. Baskı, s. 368-400. Atlas Tıp Kitabevi, Konya.
- Hadler N.M., Denman A.M. (1990) the metabolic and molecular basis of acquired disease. Rheumatoid arthritis (Derleyen: Cohen R.D., Lewis B., Albert K.G.M.M., Denman A.M.), s. 1835-1866, W.B. Saunders Company, London.
- Cawston T.E., Mercer E., de Silva M., et al. (1984) Metalloproteinases and collagenase inhibitors in rheumatoid synovial fluid. *Arthritis and Rheum.* 27, 285-290.
- Cawston T.E. (1978) Connective tissue catabolism in relation to the cornea. *Trans. Ophthal. Soc. UK.* 98, 329-334.
- Pekus R.M. (1987) The Merc Manual Teşhis ve Tedavi El Kitabı, Türkçe 3. Baskı, s. 891-907, Merc Yayıncılık, İstanbul.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum.* 31(3), 315-324.
- Larsen A. (1988) The regulation of radiographic changes to serum acute phase proteins and rheumatoid factor in 200 patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheum.* 17, 123-129.
- Rowe I.F., Sheldon J., Riches P.G., et al. (1987) Comparative studies of serum and synovial fluid C-reactive protein concentrations. *Annals of Rheum. Dis.* 46, 721-726.
- Borth W., Dunky A., Kleesiek K. (1986) $\alpha 2$ - macroglobulin-proteinase complexes as correlated with $\alpha 1$ -proteinase inhibitör-elastase complexes in synovial fluids of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and Rheum.* 29, 319-325.
- Gabay C., Roux-Lombard P., De Moerloose P., et al. (1993) Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 20, 815-821.
- Denko C.W., Gabriel P. (1979) Serum proteins, transferrin, ceruloplasmin, albumin, alpha 1-acidglycoprotein, alpha 1-antitrypsin in rheumatic disorders. *J. Rheumatol.* 6, 664-672.
- Mbuyi-Muamba J.M., Dequeker J. (1983) A comparative of timegadine and D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2, 369-374.
- Pejović M., Stanković A., Mitrović D.R. (1995) Determination of the apparent synovial permeability in the knee joint of patients suffering from osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *British. J. of Rheum.* 34, 520-524.
- Breit S.N., Wakefield D., Robinson J.P., et al. (1985) The role of alpha 1-antitrypsin deficiency in the pathogenesis of immune disorders. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 35(3), 363-380.
- Hutodilok N., Ghosh P., Brooks P.M. (1988) Binding of haptoglobin, inter-a-trypsin inhibitor and $\alpha 1$ -proteinase inhibitor to synovial fluid hyaluronate and the influence of these proteins on its degradation by oxygen derived free radicals. *Annals of the Rheum. Dis.* 47, 377-385.
- Lawrence M.S., Robert H.C. (1994) Aminoacids and proteins. *Tietz Teexbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. (Derleyen: Carl A.B., Edward R.A.), s. 625-734, W.B. Saunders Company, Philadelphia.



17. Seriola B., Cutolo M., de Cesari F., et al. (1990) Macroglobulin alpha-2 in synovial fluid: relationship with reactants of the acute phase of rheumatoid arthritis. *Medicina (Firenze)*. 10(4), 401-402.
18. Patel S., Lott J.A. (1984) Serum Protein Electrophoresis. *Clinical Chemistry theory, analysis and correlation*. 2nd ed. (Derleyen: Kaplan L.A., Pesce A.J.), s. 1312, The C.V. Mosby Company, Missouri.
19. Maury C.P., Teppo A.M., Raunio P. (1983) The acute phase response and its relation to amyloid A degrading activity in serum of patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty. *Eur. J. Clin. Invest.* 13(1), 73-78.
20. Malkovsky M., Sondel P.M., Strober W. and Dalglish A.G. (1991) *The Interleukins. Diagnosis and management by laboratory methods*. (Derleyen: Henry J.B.), s. 215-227, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
21. Helliwell M., Coombes E.J., Moody B.J., et al. (1984) Thyroxine binding prealbumin, an index of disease activity or nutritional status in rheumatoid arthritis. *British J. of Rheum.* 23(3), 190-194.