

Alfa-1 Antitripsin ve Adenozin Deaminazın Asitin Ayırıcı Tanısındaki Önemi

Dr. Muhsin KAYA, Dr. Ömer DÖNDERİCİ, Dr. Eyüp SELVİ, Dr. Kazım SOYLU,
Dr. Kadir BAHAR, Dr. Ali ÖZDEN, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU

Özet: Asitli olgularda serum ve asit α_1 antitripsin (AAT) ile adenozin deaminaz (ADA) aktivitesinin tanısındaki önemi araştırıldı. Çalışmaya 25 siroz, 20 peritonitis karsinomatoza, 3 tüberküloz, 3 siroz + soptan bakteriel peritonit, bir akut pankreatit, 4 konjestif kalb yetmezliğine bağlı asitli olgu ile 9 normal birey alındı. AAT immün diffüzyon yöntemiyle, ADA Bertholet reaksiyonu ile ölçüldü.

Serum AAT düzeyi peritonitis karsinomatoza ve tüberkülozlu hastalarda istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte diğer olgulara göre yüksek saptandı ($0.1 > p > 0.05$). Asit AAT düzeyi sirozlu olguların %88'inde 0.12 g/l 'den düşük; peritonitis karsinomatozalılarının %95'inde 0.12 g/l 'den yüksek bulundu. Buna karşılık serum ADA düzeyi sirozlu olgularda peritonitis karsinomatozalılardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.01$). Asit ADA düzeyi ise tüberküloz ve pankreatite bağlı asit olgularında diğer asit olgularından 6 katına kadar daha yüksek bulundu.

Çalışmanın ışığı altında asit ve serumda AAT ve ADA düzeyinin asitlerin etyolojisini belirlemede önemli bir tanı kriteri olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Asit, alfa-1 antitripsin, Adenosin deaminaz.

Tek zincirli bir glikoprotein olan alfa-1 antitripsin (AAT), proteaz inhibitörü ve akut faz reaktanıdır (1,2,3). Hepatositler tarafından sentezlenip dolaşıma salınır (4). Lokal olarak doku AAT düzeyi monosit ve makrofajlar tarafından salgılanan AAT'den etkilenebilir (5). AAT'in fonksiyonu enflamasyon sırasında salgılanan proteolitik enzimlerden dokuları korumaktır (1,5). AAT düşük molekül ağırlıklı olduğundan ve molekülünde yüksek oranda sialik asit içerdiğinden rahatlıkla vasküler yataktan ayrılıp asit sıvısı

Summary: USE OF ALPHA-1 ANTITRYPSIN AND ADENOSINE DEAMINASE IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ASCITES

Use of serum and ascitic fluid levels of α_1 -anti trypsin (AAT) and adenosine deaminase (ADA) in differential diagnosis of ascites was investigated. Twenty-five patients with cirrhosis, 20 patients with peritonitis carcinomatosa, 3 patients with tuberculosis, 3 patients with cirrhosis complicated by spontaneous bacterial peritonitis, 4 patients with ascites due to congestive heart failure and 9 normal individuals were included in this study. AAT levels were measured with immune diffusion method and ADA levels were measured with Bertholet reaction.

Serum AAT levels were higher in patients with peritonitis carcinomatosa and tuberculosis than others; however these were not significant statistically ($0.1 > p > 0.05$). In 88% of patients with cirrhosis AAT levels were lower than 0.12 g/dL and in 95 % of peritonitis carcinomatosa these levels were higher than 0.12 g/dL . Serum ADA levels were higher in cirrhotic patients compared to patients with peritonitis carcinomatosa ($p < 0.01$). ADA levels of ascitic fluid were six times higher in patients with ascites due to tuberculosis and acute pancreatitis compared to other patients.

In the light of study, AAT and ADA levels in serum and ascite's fluid can be used as a diagnostic criterion in differential diagnosis of ascites.

Key Words: Ascites, alpha-1 antitrypsin, adenosine deaminase.

Table I: Değişik etyolojili hastaların asit (a) ve serum (s) ADA ve AAT düzeyleri.

	Olgu	sAAT	sADA	aAAT	aADA
Siroz	25	2.74±1.19	76.6±33.5	0.87±0.81	19.2±8.1
Per Karsin	20	5.05±1.44	43.4±22.6	3.40±1.70	40.7±35.2
Tbc	3	3.87±0.65	72.3±23.7	3.05±0.98	198.3±50.0
B. Peritonit	3	3.12±0.86	84.0±0.0	0.95±0.3	27.0±11.0
Pankreatit	1	1.67	45.0	6	189.0
Transüda	4	3.10±0.64	70.0±37.2	1.67	67.5±70.8
Normal	9	2.35±0.37	20.4±5.3	1.44±0.90	

dahil birçok vücut sekresyonuna geçebilmektedir (6).

Adenozin deaminaz (ADA) purin bazlarının katabolizmasında rol oynayan adenozinin deaminasyonu yoluyla inozin oluşumunu sağlayan bir enzimdir (7,8,9,10). Temel biyolojik aktivitesi lenfositlerin diferansiasyonu ve proliferasyonu ile ilgilidir (7). T lenfositlerinde yüksek olan ADA aktivitesinde artış, hücrel immüniteyi uyaran enfeksiyonlarda görülür (8,11).

Klinik, radyolojik, biokimyasal, sitolojik ve bakteriolojik incelemeler yapıldığı halde etyolojisi bulunamayan asit olgularına sıkça rastlanmaktadır. Bu açıdan asitteki AAT ve ADA düzeylerinin asit etyolojisiyle ilişkisini ve etyolojiyi bulmada bir test olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptamak için bu çalışmayı yaptık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine yatırılarak klinik, radyolojik, laboratuvar, histo ve sitopatolojik, bakteriolojik incelemelerle kesin tanı konulan 25 siroz, 20 peritonitis karsinomatoza, 3 tüberküloz, 3 spontan bakteriel peritonit + siroz, bir akut pankreatit, 4 konjestif kalp yetmezliğine bağlı asitli ve 9 normal birey alındı. Olguların 21'i kadın, 44'ü erkek toplam 65 olup yaş ortalamaları 45.7±17.1 idi.

10-12 saatlik açlıktan sonra tüm hastalardan asit ve kan; normal bireylerin ise yalnız kanları alındı. Serumları ve 2500 devir/dakika'da 15 dakika santrifüj edilerek süpernatanı ayrılmış asit sıvıları çalışma gününe kadar derin dondurucuda -25°C'de saklandı. AAT tayini için Behring firmasının immün diffüzyon (NOR-partigen)

AAT plakları kullanıldı. Serum ve asit sıvıları 1/10 oranında sulandırılarak AAT plaklarına 5 mikrolitre hacimde konuldu. 2 gün oda sıcaklığında bekletildikten sonra plakta oluşan dairelerin çapları ölçüldü. İçindeki AAT miktarı bilinen protein standart plazma 1/3, 1/6, 1/12 oranında sulandırılarak standart eğri hazırlandı ve standart eğriden AAT miktarları hesaplandı. Normal cut-off değerleri olarak serumda 2-3.38 g/l kabul edildi. Serum ve asit ADA düzeylerinin ölçülmesi için Bertholet reaksiyonu kullanıldı. Normal serum cut-off değeri 30 Ü/l olarak alındı. İstatistiksel değerlendirmede ortalamalar aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi. Anlamlılık için t testi kullanıldı.

BULGULAR

Tablo I'de değişik etyolojili hastaların asit ve serumlarındaki AAT ve ADA düzeyleri verilmiştir. Ortalama sAAT düzeyi siroz, siroz + spontan bakteriyel peritonit, konjestif kalp yetmezlikli olgularda kontrol grubuyla benzer bulunmasına karşılık peritonitis karsinomatoza ve tüberkülozlu hastalarda yüksek, akut pankreatitli olgumuzda ise düşük bulundu (Şekil 1). Ancak siroz ile peritonitis karsinomatoza arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (0.1>p>0.05). Asit AAT değerleri ise siroz, siroz+spontan bakteriyel peritonitli olgularda düşük, tüberküloz ve peritonitis karsinomatozal olgularda ise görece olarak yüksek bulundu (p<0.01).

Serum ADA düzeyi tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. Sirozlu olgularda bu yükseklik peritonitis karsinomatozal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01). Asit ADA düzeyi ise siroz, siroz + spontan bakteriel peritonit olgularında normalken (<30 Ü/l), diğer etyolojili asitlerde-konjestif yetmezliklilerde 2, tüberküloz ve pankreatitte yak-

Table II: Değişik asit etyolojili olgularda serum/asit AAT oranları

	s/a AAT	s/a.ADA
Siroz	3.49±2.16	4.84±3.88
Per Karsin	1.74±0.75	1.50±0.98
Tbc	1.38±0.42	0.36±0.60
B. Peritonit	3.47±1.07	4.15±2.00
Pankreatit	1.00	0.024
Transüda	2.90±1.53	3.40±2.80

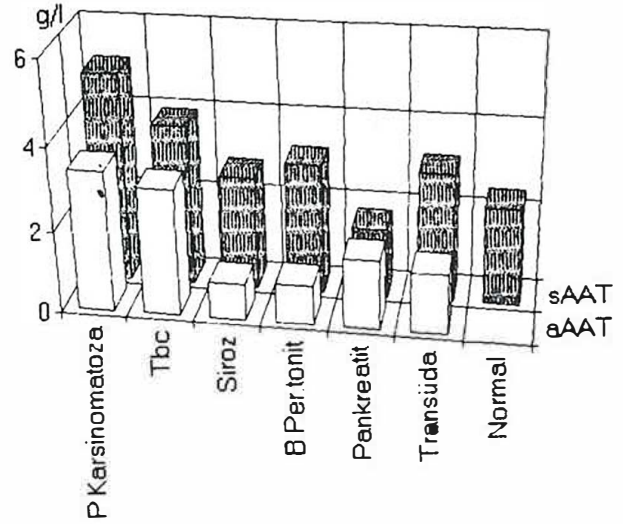
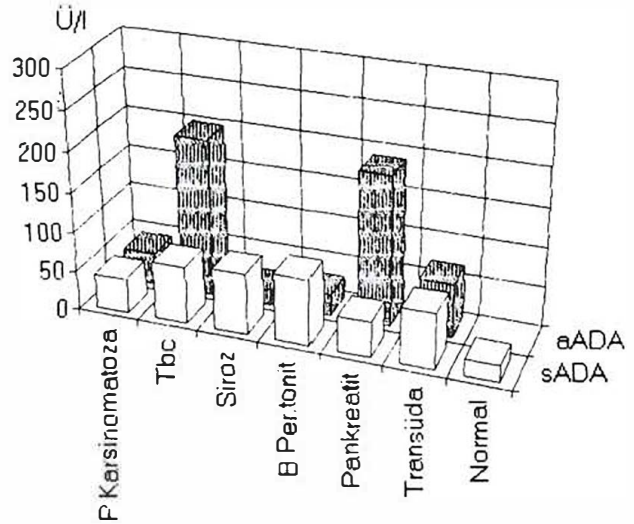
laşık 6 kat kadar daha yüksek olmak üzere normalin üstünde saptandı (Tablo I, Şekil 2). Sirozlu olgularla peritonitis karsinomatozal olgular arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($0.05 > p > 0.01$).

Hem AAT, hem de ADA'da serum/asit oranı açısından yapılan karşılaştırmada sirozlu olgularda peritonitis karsinomatoza ve tüberkülozlara göre anlamlı yükseklik belirlendi ($p < 0.05$, Tablo II).

TARTIŞMA

Serum AAT düzeyi akut enflamatuvar olaylarda ve neoplazmalarda artarken hepatosellüler hastalıklarda albumine paralel olarak azaldığı bildirilmiştir (1,3). AAT enflamasyon sırasında salgılanan proteolitik enzimlerden dokuları korur (1,5). Tümörün dokulara invazyonu proteolitik enzimleri salgılama kapasitesine bağlıdır ve antiproteazlar tümörün büyümesi ve invazyonunu inhibe edebilirler (6). Ayrıca endodermal kökenli tümör hücrelerinin AAT yaptıkları ileri sürülmüştür (12). Asit sıvısındaki AAT düzeyinin kontrol mekanizması henüz anlaşılabilmiş değildir. Asit AAT düzeyiyle portal hipertansiyon arasında bir ilişki saptanamamıştır (6). Asit AAT düzeyi sirotik hastaların %95'inde < 0.12 g/l peritonitis karsinomatoza olgularının ise %100'ünde > 0.12 g/l bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak aAAT düzeyi sirozluların %88'inde < 0.12 g/l, peritonitis karsinomatozalılarının %95'inde > 0.12 g/l saptandı.

Peritonitis karsinomatoza ve tüberküloza bağlı asit olgularında ortalama serum ve asit AAT düzeylerinin birbirleriyle orantılı olarak artması organizmanın proteolitik enzimlere ve infeksiyona karşı verdiği yanıtla bağlı olabilir. Siroz olgularında serum AAT düzeyinin düştüğü bildiril-

**Şekil 1:** Değişik nedenlere bağlı asitte asit ve serumda AAT ortalama düzeyleri.**Şekil 2:** Değişik nedenlere bağlı asitli olgularda asit ve serumda ADA düzeyleri.

mişse de (1,3) biz çalışmamızda kontrol grubuyla sirozlu olgular arasında fark bulamadık. Siroz + spontan bakteriyel peritonitli olgularda enflamasyon olduğu halde asit AAT düzeyinin artmaması karaciğer rezervinin azalmasına bağlı olabilir. Akut pankreatitli olguda hem serum, hem de asitte AAT düzeyi düşük bulunduysa da tek olgu olduğundan yorum yapmaktan kaçınıyoruz.

Çalışmamızda asit AAT düzeylerini genelde transüda vasfında asite neden olan hastalıklar-

da 0.12 g/dl'den düşük; eksuda vafında asit yapan hastalıklarda 0.12 g/dl'den daha yüksek saptadık. Bu, asit AAT ölçümünün asidin transüda ayırımında kullanılabilecek yeni bir alternatif yöntem olabileceği kanısını bizde uyandırmıştır.

Son yıllarda plevral, perikardial, peritoneal ve meningeal efüzyonlarda ADA aktivitesi önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır (7). Tüberküloz peritonit olgularında asit ARB kültür pozitifliği %8-69'dur. Üstelik yaklaşık 4-6 haftalık bir bekleme süresi gerekir. Laparoskopik olarak doğrudan biopsi alınması ve hem histopatolojik inceleme, hem de ARB kültürünün yapılmasıyla tanı duyarlılığı %75-100'e ulaştırılabilir (7). Ancak bu prosedür tüm olgulara uygulanamamaktadır. Buna karşılık 54 Ü/l'i aşan yüksek serum ADA aktivitesinin %96.6 özgüllük; %81.5 duyarlılığının olduğu bildirilmiştir

(9). Ancak çalışmamızda tüberküloz peritonitli-lerle diğer asitli olguların serum ADA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamadık. Asit ADA aktivitesinde ise daha önceki benzer çalışmalarla uygun olarak tüberküloz olgularında belirgin yükseklik saptadık. Bu nedenle tüberküloz peritonit tanısında serum ADA aktivitesinden çok asit ADA aktivitesinin yararlı olduğu kanındayız. ADA aktivitesindeki artışın mikobakteriel antijenlerin hücrel immüniteyi uyarması sonucu T lenfositlerin uyarım derecesini yansıttığı düşünülmektedir (7).

Tek akut pankreatitli olgumuzda yüksek aADA aktivitesi belirledik. Literatürde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Bir yargıya varabilmek için asiti olan akut pankreatitli daha çok sayıda olguda inceleme yapılması gerektiği kanındayız.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S: Diseases of the liver and biliary system. Eighth edition 1989; p 491-4.
2. Crystal RG: α 1-Antitrypsin deficiency: Pathogenesis and treatment. Hospital Practice 1991; 15: 81-92.
3. Crystal RG: α 1- Antitrypsin deficiency, Emphysema and Liver Disease. Genetic basis and strategies for therapy. The Journal of Clinical Investigation 1990; 85: 1343-52.
4. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG: Replacement therapy of alpha 1-Antitrypsin deficiency. Reversal of protease-anriprotease imbalance within the alveolar structures of piz subjects: The Journal of Clinical Investigation 1981; 68: 1158-65.
5. Schwarzenberg SJ, Sharp HL: Pathogenesis of α 1-Antitrypsin deficiency-associated liver disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1990; 10: 5-12.
6. Villamil FG, Sorroche PB, Aziz HF, Lopez PM, Oyhamburu JM: Ascitic fluid α 1-Antitrypsin. Dig Dis Sci 1990; 35: 1105-9.
7. Martinez-Vasquez JM, Ocana I, Ribera E, Segura RM, Pascual C: Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Gut 1986; 27: 1049-53.
8. Ribera E, Martinez-Vasquez JM, Ocana I, Segura RM, Pascual C: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculosis meningitis in adults. J Inf Dis 1987; 155 (4): 603-7.
9. Bhargava AK, Gupta M, Nijhawan S, Dasarothy S, Kushwaha AKS: Adenosine deaminase (ADA) in peritoneal tuberculosis: Diagnostic value in ascitic fluid and serum. Tubercle 1990; 71: 121-6.
10. Camici M, Tozzi MG, Allegrini S, Corso AD, Sanglippo O, Daidone MG, De Marco C, Ipota PL: Purine salvage enzyme activities in normal and neoplastic human tissues. Cancer Biochem Biophys 1990; 11: 201-9.
11. Suga M, Ando M, Nishikawa H, Araki S: Adenosine deaminase activity and free IL-2 receptor levels in serum from patients with Mycoplasma Pneumonia. Jpn J Med 1991; 30 (2): 108-12.
12. Mısırlıgil Z, Gürbüz L, Numanoğlu M: Plevral sıvılarda α 1- Antitripsin. Tüberküloz ve Toraks 1985; 33 (1): 35-9.