

# Tüberküloz Peritonitin Erken ve Ayırıcı Tanısı için Spesifik ve Sensitiv Bir Test: Periton Sıvısında Adenozin Deaminaz (ADA) Aktivitesinin Ölçülmesi

*A SPECIFIC AND SENSITIVE TEST FOR EARLY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PERITONITIS: DETERMINATION OF ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY IN PERITONEAL FLUID*

Dr.Sadık TOP\*, Dr.Doğan YÜCEL\*, Dr.Şenay TOP\*\*

\*Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Biyokimya Lab., "Ankara Belediye Hastanesi Biyokimya Lab., ANKARA

## ÖZET

Çeşitli hastalıklara bağlı olarak "asiTi bulunan 59 hastanın "periton sıvısında" adenozin deaminaz (ADA) aktivitesini ölçtük. Bu 59 hastayı teşhislerine göre üç gruba ayırdık: 1. grup, tüberküloz peritonitli hastalar, 2.grup, kronik karaciğer hastaları, 3. grup, kanserli hastalar.

Tüberküloz peritonitli grupta adenozin deaminaz aktivitesini  $58.6 \pm 27.5$  U/L, kronik karaciğer hastaları grubunda  $7.6 \pm 4.1$  U/L ve kanserli hastalarda da  $9.75 \pm 4.5$  U/L bulduk (Tablo 2). Tüberküloz peritonitli grupta bulduğumuz adenozin deaminaz değerleri diğer iki hasta grubundan elde ettiğimiz ADA değerlerine göre daha yüksekli ve ortalama değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.001$ ).

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz peritonit, Adenozin deaminaz.

T KL in Gastroenterohepatoloji, 1991,2: 117-121

## SUMMARY

We studied the activity of adenosine deaminase (ADA) in the peritoneal effusions of 59 patients who were classified into three groups according to diagnosis as follows: Tuberculous peritonitis (Group 1), chronic liver diseases (Group 2) and malignancies (Group 3). In patients with tuberculous peritonitis, the ADA activity was significantly higher than the rest of the groups ( $P < 0.001$ ).

Key Words: Tuberculous peritonitis, Adenosine deaminase.

Turk J Gastroenterohepatol. 1991, 2: 117-121

Adenozin deaminaz (ADA, E.C.3.5.4.4) pürin bazlarının yıkılmasında görev yapan bir enzimdir: Adenozini inozine ve deoksiadenozini de deoksinozine çeviren reaksiyonları katalizler (1,2,3). ADA, memelilerin dokularında yaygın olarak bulunmaktadır fakat en yüksek ADA aktivitesi çok sayıda lenfoid hücre içeren organlarda bulunmuştur (1).

ADA, lenfoid hücrelerin, özellikle T-lenfositlerin farklılaşmasında ve monositlerin makrofajlara dönüşmelerinde rol oynayan temel bir enzimdir (1,4,5,6). T-lenfositlerdeki ADA aktivitesi B-lenfositlerdekine göre on kat daha yüksektir (7,8) Adenozin deaminazın kalıtsal eksikliğinde hücrel ve humoral bağışıklık hatalı olarak oluşur (9).

Hücrel bağışıklığın uyarıldığı hastalıklarda, örneğin habis tümörlerin farklı tiplerinde, tifo infeksiyöz mononükleoz, karaciğer sirozu, milyer tüberküloz akut lösemi, kronik lenfositik lösemi, sistemik lupus eritematosus ve solunum has-

Geliş Tarihi: 30.6.1990

Kabul Tarihi: 10.1.1991

Yazışma Adresi: Dr.Sadık TOP  
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi  
ANKARA

talıklarında serumda ADA aktivitesinin arfuğı bildirilmiştir (2,7,10,11,12,13). Tüberküloz menenjitte beyin-omurilik sıvısındaki ADA aktivitesinin diğer hastalıklarda beyin omurilik sıvısında bulunan ADA aktivitesinden daha yüksek olduğu (14) ve tüberküloz plöral efüzyonlardaki ADA aktivitesinin parapnömonik ve habis plöral efüzyonlardaki ADA aktivitesine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15,16,17).

Son birkaç çalışmada (16,18) tüberküloz peritonitli hastaların periton sıvısındaki ADA aktivitesinin diğer hastalıkların neden olduğu peritoneal efüzyonlardakine göre çok yüksek bulunduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, tüberküloz peritonitin erken ve ayırıcı tanısına yardımcı olacak bir laboratuvar testini hastanemiz Biokimya Laboratuvarına uyarlamak ve hem tüberküloz peritonitli hastaların ve hem de asiti bulunan kronik karaciğer hastaları ile kanserli hastaların peritoneal efüzyonlarında ADA aktivitesini ölçerek bu hasta grupları arasında ADA aktivitesi bakımından fark olup olmadığını, fark varsa bu farkın istatistiksel olarak önemli olup olmadığını incelemektir.

## MATERYEL VE METOD

### Hastalar

Adcnözün dcaminaz aktivitesini 3.12.1987-6.12.1988 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne yatırılan ve asiti bulunan 59 hastanın peritoneal efüzyonlarında ölçtük. Hastaları teşhislerine göre üç gruba ayırdık:

1. grup: Tüberküloz peritonitli 9 hasta grubu oluşturdu. Bu hastalardan 2'sinin teşhisi peritoneal iğne biopsisi, 4'ünde laparotomi, 2'sinde otopsi ile ve l'inde de akciğer filmi ve klinik bulgulara göre konmuştu.

2. grup: Bu grubu "asit"i bulunan 32 kronik karaciğer hastası oluşturdu.

3. grup: Bu grupta habis elüzyonlu (Peritoneal karsinomaz) 18 hasta incelendi.

Bu üç gruptaki hastaların hepsinin teşhisleri ile sitolojik, histo-patolojik ve bakteriyolojik yönden inceleme verileri kliniklerindeki dosyalarından alındı.

### Metod

ADA aktivitesini Giusli (2) nin spektrofotometrik yöntemini kullanarak ölçtük, metotta hiçbir değişiklik yapmadık. Numuneler ya alındıktan hemen sonra çalışıldı ya da 4°C de (buzdolabında) saklanarak en geç 5 gün içinde çalışıldı. Bununla birlikte, periton sıvısı "poof"nu 4°C de saklamak koşuluyla 6 ay süreyle ADA aktivitesi tayini yaptık ve aktivitede hiçbir değişiklik olmadığını gördük.

ADA aktivitesi tayin ettiğimiz, numunelere Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarında genel protokol uygulanmıştı. Yani, Asit Alkole Resislan Basil (AARB) yönünden incelenmesi istenen materyal hem Zichl-Neelsen boyası ile boyanarak mikroskopik olarak incelenmiş hem de spesifik kültüre alınarak 45 gün süreyle takip edilmiş ve bu sürenin sonunda üreme olup olmadığına bakılarak sonuçlar rapor edilmiştir. . Spesifik kültürde besi yeri olarak Lowenstein-Jensen besi yeri kullanılmıştır.

Kullandığımız kimyasal maddelerden adcnözün Sigma (P.O.Box 14508, St.Louis, M.O.USA), diğerleri Merck (D-G 100 Darmstadt, Federal Republic of Germany) firmalarından elde edildi.

Absorbans okumaları için Baush-Lomb Spectronic-21 kullanıldı. Bakteriolojik incelemeler için Nikon (Alphaphot, YS) mikroskop kullanıldı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirmeler için Student t-testi kullanıldı.

### SONUÇLAR

Ortalama adcnözün dcaminaz (ADA) aktivitesini 1.grupta 58.6 U/L, 2.grupta 7.6 U/L, 3.grupta da 9.7 U/L bulduk. 1.2 ve 3. gruplardaki ortalama ADA aktivite ve gruplar arasındaki farkların istatistiksel anlamı Tablo 2'de, histopatolojik, sitolojik ve bakteriyolojik incelemelerin sonuçları Tablo 1'de, hasta gruplarındaki ADA aktivitesi dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.

Tüberküloz efüzyonlarda adcnözün dcaminaz aktivitesinin artışı mycobacterial antijenlere karşı T-lymfositlerin lokal aktivasyonunun bir yansıması olarak, yani lokal hücre sel immün cevap olarak değerlendirilmektedir (17). Mycobacterium tuberculosisun neden olduğu efüzyonlardaki ADA aktivitesinin diğer hastalıklar yüzünden oluşan eksuda yada transudalardakine göre çok yüksek bulunduğu başka bilimsel çalışmalarda (14,15,16,17,18) da iddia edilmiştir. Çalışmamızdaki üç hasta grubunda

Tablo 1. Sitolojik, Histopatolojik ve Bakteriolojik İncelemelerin Tüberküloz Peritonitise Spesifiklikleri ve Duyarlılıkları

Protokol No	Adı	Yaş	Cinsi	ADA (E/L)	Sitolojik inceleme	İğne Biopsisi	Direkt preparat (Smear)	Spesifik kültür	Birlikte olan hastalık
3150/88	N.Ö.	38	K	96	Class-11	Tbc.Peritonitis	A A R B görülmedi	Üreme olmadı	Sol överde kist
414/88	A.A.	52	K	30	Class-II	—			Demireksikliği anemisi
151/88	K.U.	63	K	79	Class-11	Kronik ilihabi vetire	"		
18882/88	O.K.	53	0	44	Class-II	—	"	"	AkciğerTbc
7856/88	Ş.Y.	23	K	38	Class-11	Kronik peritonitis negative	"	"	
18325/88	11.D.	ZS	K	94	Class-11	İltihabi vetire	"		
13686/88	S.A.	20	K	72	Class-II	Tbc.Peritonitis	"		
2785/88*	O.E.	51	İ	51	Class-11				
20990/87	H.D.	62	K	24	—	Y ağ ve bağ dokusu	A A R B görülmedi	Üreme olmadı	Kr.KC.hası. Kalp hast.

\* Hastanın dosyası bulunamadı, teşhisi kliniğindeki hasta kayıt defterinden, sitolojik inceleme sonucu patoloji laboratuvarındaki "rapor kayıt defeti"Vinden alındı.

(-): Hasta dosyasında o tetkikin olmadığını gösteriyor.

Tablo 2. Periton Sıvısında ADA Değerleri (X ± SD)

Hasta Grubu	N	ADA (U/E)	İstatistiksel önem
1	9	58.6 ± 27.5	12 P < 0.001
2	32	7.6 ± 4.1	13 P < 0.001
3	18	9.7 ± 4.5	2.3 P > 0.005

N: Olgu sayısı, X: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma

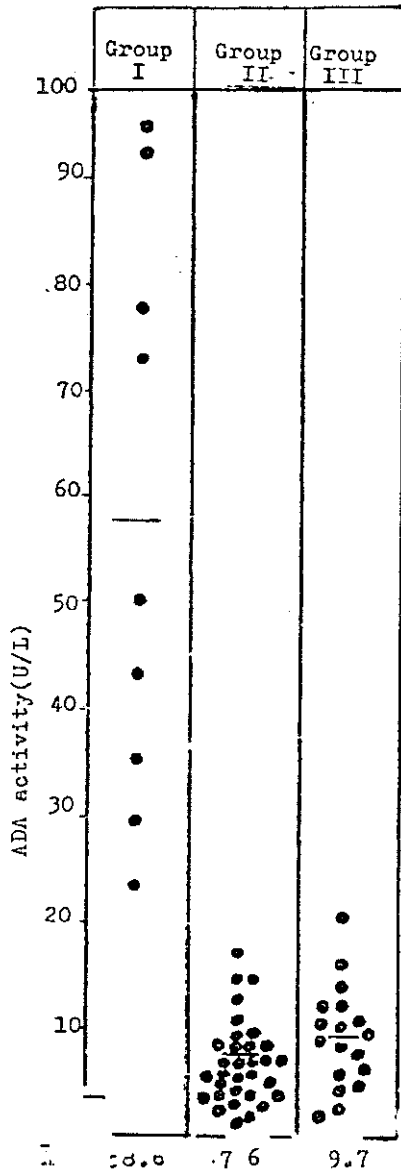
bulduğumuz değerler bu çalışmaları doğrulayıcı yöndedir. Çünkü, tüberküloz peritonitli grupta bulduğumuz ADA değerleri diğer gruplarda bulunan ADA değerlerine göre çok yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p< 0.001).

## TARTIŞMA

Tüberküloz peritonit teşhisi zor bir hastalıktır, çünkü sinsi başlar ve bazen aktif döneminde bile klinik bulgu vermeyebilir veya peritoneal karsinomatoz, i, over kisti, siroz, enteril, konstriktif perikardit ve retroperitoneal tümörler gibi çok yaygın abdominal hastalıkları taklit edebilir (19-25). Bu yüzden, tüberküloz peritonitin varlığını gösteren laboratuvar testleri teşhis ve tedavi açısından çok önemlidirler. Ancak, son yıllara kadar tüberküloz peritonitin tanısında -histopatolojik, sitolojik ve bak-

teriolojik incelemelerin dışında- laboratuvar testleri nadir olarak spesifik oluyordular (19,20,23,26). Sitolojik incelemelerin tüberküloz, peritonit için her zaman spesifik fakat çoğu zaman sensitiv olmadığı (19,20,22,27-30), peritoneal iğne biopsisi sonuçlarının spesifite ve sensitivitesinin ise araştırmacılar tarafından farklı değerlendirildiği (22,29,30) bu konuda yapılan birçok araştırmadan anlaşılmaktadır.

İncelediğimiz tüberküloz peritonitli grubu oluşturan 9 hastadan 8'inin periton sıvısı bakterioloji laboratuvarında A A R B (asit-alkole resitan basil) yönünden, 8'inin periton sıvısı patoloji laboratuvarında sitolojik olarak incelenmişti. 9 hastadan 6'sına peritoneal iğne biopsisi yapılmış ve alınan maleryel patoloji laboratuvarında histopatolojik olarak incelenmişti. Bakteriolojik, sitolojik ve histopatolojik veriler Tablo 1'de görülmektedir.



Şekil I. Hasta grupların periton sıvılarında bulunan ADA aktivitelerinin dağılımı. Yatay çizgiler her gruptaki ortalama değeri gösteriyor.

Tablo I'de görüldüğü gibi, periton biopsisi yapılan 6 hastanın 2'sinde histopatolojik inceleme tüberküloz peritoniti teşhis etmiştir, geri kalan 4 hastada biopsi raporları güvenilir değildir. Tüberküloz peritonitli 8 hastanın periton sıvıları silolojik olarak incelenmiş ancak tüberküloz

peritonitini destekleyici spesifik bir bilgi hiçbirinde elde edilememiştir.

Özet olarak, sitolojik incelemenin tüberküloz peritonit için spesifik ve sensitiv olmadığı hem bu çalışmada hem de diğer araştırmaların (20,23) çalışmalarında görülmüştür. Tüberküloz, peritonitli hastaların 8'inin periton sıvısı bakteriyoloji laboratuvarında hem direkt preparat hazırlayarak (smear) hem de spesifik kültüre alınarak AARB yönünden araştırılmıştır, fakat bu hastalara ait numunelerin hiçbirinde ne direkt peraparatta AARB görülmüş ne de kültürde üreme olmuştur. Bu veriler bakteriyolojik incelemelerin tüberküloz peritonite duyarlılıklarının son derece zayıf olduğunu gösteriyor. Bizim bulgularımıza göre, periton sıvısındaki ADA aktivitesi sitolojik incelemeden daha spesifik ve sensitiv, iğne biopsisi ve bakteriyolojik incelemelerden daha duyarlıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak ve bu konuda diğer araştırmaların bulgularını da göz önüne alarak, tüberküloz peritonitli olgularda periton sıvısında ADA aktivitesinin ölçülmesinin bu hastalığın erken ve ayırıcı tanısına büyük katkı sağlayacağı kanısına vardık.

#### Teşekkür

Bu çalışmayı yapmamızı öneren, orjinal metodu içeren literatür ile deneyde kullandığımız substratı (adenozin) temin eden ve Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğindeki asistanlığı süresince yardımlarını esirgemeyen Bursa Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği Şefi Dr.Alper Aksüyek'e teşekkür ediyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Conway EJ, Cooke R: The deaminases of adenosine and adenylic acid in blood and tissues. *Biochem J*, 1939, 33:479.
2. Giusti G: Adenosine deaminase. In Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York, academic press, 1974, 1092-9.
3. Van Der Weyden MB, Kelley WN: Human adenosine deaminase: Distribution and properties. *J Biol Chem* 1976; 251: 5448-56.

4. Hovi T, Smyth J, et al: Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. Clin Exp Immunol 1976, 23:395-403.
5. Shore A, Doseh IIM, Gelfand EW: Role of adenosine deaminase in the early stages of precursors T-cell maturation. Clin Exp Immunol 1981, 44:152-5.
6. Fischer D, Van Der Weyden MB, et al: A role of adenosine deaminase in human monocyte maturation. J Clin Invest 1976;58:399.
7. Tung R, Silber R, et al: Adenosine deaminase activity in chronic lymphocytic leukemia relationship to B- and T-cell. J Clin Invest 1976;57:756-61.
8. Nishida Y, Okudaria K, et al: The differences in purine metabolism between T and B lymphocytes. *Ilxp* Hematol. 1980, 8:593-8.
9. Giblett ER, Anderson IE: Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Uncet*, 1972;2:1.
10. Koehler EII, Benz EI: Serum adenosine deaminase: Methodology and applications. Clin Chctn 1962. 8:133-40.
11. Goldberg DM: Serum adinosine deaminase in the differential diagnosis of Jaundice. Br Med J, 1965, 1:353-5.
12. Yasuhara A, Nakamura M, et al: Serum adenosine deaminase activity in the differentiation of respiratory diseases in children Clin Chem Acta 1986;161:341-45.
13. Mcjer J, Horbov S, Nygaard P: Purin metabolizing enzymes in lymphocyte from patients with solid tumors. Acta Med Scand 1984;215: 5-11.
14. Piras MA, Gakis C: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1973, 14:311-7.
15. Piras MA, Gakis C: Adenosine deaminase activity in pleural effusions and aid to differential diagnosis. Br Med J 1978, 2:1751-2.
16. Ocana I, Martinez M: Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. Chest, 1983;1:84.
17. Petterson T, Kaarina O, Weber I'II: Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. Acta Med Scand 1984, 215: 299-304.
18. Martinez JM, Ocana I: Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Gut, 1986, 27:1049-53.
19. Hughes IU, Carr DT, Geraci JE: Tuberculous peritonitis: A review of 34 cases with emphasis on the diagnostic aspects Dis Chest. 1960. 38:42-50.
20. Gonnella JS, Hudson EK: Clinical patterns of tuberculous peritonitis. Arch Inter Med, 1966;117:165.
21. Judd DR, Starkloff GB, Zacharewich FA: Tuberculous peritonitis. Southern Med, J, 1968, 281:1091-4.
22. Sherman S, Rohwedder JJ, Ravikrishnan KP, et al: tuberculous peritonitis and enteritis. Report of 36 general hospital cases. Arc Intern Med, 1980;140:506-8.
23. Gosney W, Ostermiller W Jr, Carter R: Tuberculous peritonitis: Review of 27 cases. Amer Surg. 1966, 32:681-4.
24. Burack WR, Hollister RA: Tuberculous peritonitis. A study of forty seven proved cases encountered by a general medical unit in twenty-five years. Am J Med 1960, 28: 510-23.
25. Hyman S, Villa F, Alvarez S, Steigmann F: The enigma of tuberculous peritonitis. Gastroenterology, 1962, 42:1-6.
26. Dineen P, Iloman WP, Grafe WR: Tuberculous peritonitis. 43 years experience in diagnosis and treatment. Ann Surg 176. 184:717-22.
27. Sochocky S: tuberculous peritonitis. A review of 100 cases. Am Rev Resp Dis, 1967, 95:398-401.
28. Johnston FF, Sanford JP: Tuberculous peritonitis. Ann Intern Med, 1961;54:1125-33.
29. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP: Tuberculous peritonitis. An evaluation of pathogenetic mechanism, diagnostic procedures and therapeutic measures. N Engl Med 1969;281:10914.
30. Levine II: **Needle** biopsy diagnosis of tuberculous peritonitis. Amer Rev Resp Dis, 1968, 97: 889-94.