

Yayma Negatif Akciğer Tüberkülozunda Bronkoalveoler Lavajdaki Adenozin Deaminaz Aktivitesinin Tanısal Değeri

Mustafa DELİBALTA*, Demet KARNAK*, Sumru BEDER*, Oya KAYACAN*, Levent KARACA**

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı,

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Klinik ve radyolojik açıdan kuvvetle akciğer tüberkülozu (Tbc) düşünülen, ancak balgam asidoresistan basil (ARB) incelemesi negatif bulunan olgularda, bronkoalveoler lavaj (BAL)'daki adenozin deaminaz (ADA) düzeyinin tanıda kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Ondokuz (15E, 4K) Tbc olgusu, 29 (19E, 10K) Tbc dışı akciğer hastalığı olan ve 12 (7E, 5K) sağlıklı kontrol olgusunda BAL ve serumdaki ADA aktivitesi (BAL_{ADA} ve $Serum_{ADA}$) çalışıldı. İşlem kolorimetrik yöntem ve spektrofotometre kullanılarak, 638 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. Serum-BAL albumin ($Serum_{Albumin}$ - $BAL_{Albumin}$) ve ADA aktiviteleri referans alınarak akciğerler için lokal ADA aktivitesi ($Lokal_{ADA}$) hesaplandı (1): $Lokal_{ADA} = BAL_{ADA} \cdot (Serum_{ADA} \times BAL_{Albumin} / Serum_{Albumin})$. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında ve $Lokal_{ADA}$ Tbc grubunda belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.01$). BAL_{ADA} ve $Lokal_{ADA}$, $Serum_{ADA}$ 'ya oranla daha duyarlı ve özgül bulundu (Tablo 1). Tbc kuşku- lu olgularda BAL_{ADA} ve $Lokal_{ADA}$ 'nın, tanıyı erken saptama ve antitüberkülo tedavi başlamaya karar vermede etkin olduğu kanısındayız.

Tablo 1. Grupların ortalama ADA aktivitesi, "cut-off" değerleri (ortalama \pm 2SD U/L) ve duyarlılık-özgüllük yüzdeleri.

	"Cut-off" değeri	Tbc (n= 19)	Tbc dışı (n= 29)	Kontrol (n=12)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
$Serum_{ADA}$	28.5	34.4 \pm 14.0	14.8 \pm 6.8	16.7 \pm 5.9	52.6	92.6
BAL_{ADA}	1.00	3.1 \pm 2.0	0.4 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4	100	85.3
$Lokal_{ADA}$	0.63	2.9 \pm 2.0	0.4 \pm 0.5	0.1 \pm 0.2	100	82.9

Anahtar Kelimeler: BAL ADA aktivitesi, yayma negatif akciğer tüberkülozu.

SUMMARY

Diagnostic Value of Adenosine Deaminase (ADA) Activity in Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) in Smear Negative Pulmonary Tuberculosis (Tbc)

Our aim was to determine whether the level of ADA in BALF can be used as a diagnostic tool for pulmonary tuberculosis (Tbc) in smear negative patients who strongly suggested Tbc in clinical and/or radiological aspects. Nineteen (15M, 4F) Tbc patients, 29 (19M, 10F), nonTbc patients with miscellaneous diseases, and 12 (7M, 5F) healthy control subjects were enrolled in the study. Serum and BALF ADA activity ($Serum_{ADA}$ and $BALF_{ADA}$) were measured by colorimetric method by using spectrophotometer at 638 nm. Local ADA activities ($Lokal_{ADA}$) were worked out by the following formula (1): $Lokal_{ADA} = BAL_{ADA} \cdot (Serum_{ADA} \times BAL_{Albumin} / Serum_{Albumin})$. Mean ADA activities of sera, BALF and $Lokal_{ADA}$ were signifi-

cantly high in Tbc patients when compared with the other two groups ($p < 0.001$). High sensitivity and specificity rates were observed in BALF_{ADA} and Local_{ADA} levels (Table 1). We conclude that BALF_{ADA} and Local_{ADA} levels may be helpful in establishing the diagnosis and initiating the therapy in patients with a presumptive diagnosis of Tbc.

Table 1. Mean ADA activities of the study groups, cut-off values (mean \pm 2SD U/L) and sensitivity and specificity rates are shown.

	Cut-off values	Tbc (n= 19)	NonTbc (n= 29)	Control (n= 12)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Serum _{ADA}	28.5	34.4 \pm 14.0	14.8 \pm 6.8	16.7 \pm 5.9	52.6	92.6
BALF _{ADA}	1.00	3.1 \pm 2.0	0.4 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4	100	85.3
Local _{ADA}	0.63	2.9 \pm 2.0	0.4 \pm 0.5	0.1 \pm 0.2	100	82.9

Key Words: BAL ADA activity, smear negative pulmonary Tbc.

Akciğer tüberkülozu (Tbc) tanısında en yaygın kullanılan ve en hızlı sonuç veren yöntem, asido-rezistan basil (ARB) boyama olmakla birlikte sıklıkla balgam olarak alınan klinik örnekte, basil miktarı az ise negatif sonuç vermektedir (2). Bir sonraki aşamada izlenebilecek yol bronkoskopik işlemle alınan örneklerin bakteriyolojik ve/veya histopatolojik incelemesi ya da kültür sonuçlarının değerlendirilmesidir. Bu yöntemlerin bazı istenmeyen özellikleri vardır (3). Bronkoskopik işlem ve histopatolojik inceleme için doku örneklerinin alınması invaziv girişimleri gerektirmekte, diğer yandan konvansiyonel kültür yöntemleri ise geç sonuç vermektedir (4). Radyolojik takip veya tecrubi antitüberkülo tedavi gibi yöntemler ise; etkin tedavi yöntemlerine karşı hala önemli bir sağlık problemi olarak varlığını sürdüren ve son dönemde HIV enfeksiyonu ile birlikte insidansında artış izlenen, tüberküloz hastalığının tanısında klinisyeni, etkili, ucuz, hızlı, güvenilir ve kolay uygulanabilen yöntemlerin araştırılmasına yöneltmektedir. Özellikle de dirençli basillerle salgınların izlendiği bir ortamda bu çok önemli olmaktadır (5).

Adenozin deaminaz (ADA), adenin nükleotidlerin metabolizmasına aktif olarak katılan ve vücutta her yerde bulunan polimorfik bir enzimdir (6,7). Pürin metabolizmasının bir adımı olan adenozinin ve deoksi adenozinin inozine ve deoksi inozine irreversibl hidrolitik deaminasyonunu katalizler (8,9). İnsan ADA'sı farklı optimal pH ve substrat spesifisite paternine sahip üç izoenzim içermektedir (9-11). Vücutta en yüksek ADA aktivitesi lenfositler, özellikle aktive olmuş T lenfositler ve monositlerde bulunmaktadır (11). Aktivite düzeyi lenfositlerin ve monosit-makrofaj sistemi hücrelerinin sayı, matürasyon ve stimülasyonuna

bağlıdır (12,13). Enzimin temel biyolojik rolünün lenfositlerin proliferasyonu ve diferensiyasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (11).

1978 yılında Pıras ve arkadaşlarının, tüberküloz plörezi tanısında plevra sıvısında ADA ölçümünün tanısal yararlılığını bildirmelerinden sonra, hem Tbc hem de akciğer dışı tüberküloz tanısında vücut sıvılarında ADA aktivitesi ölçümünü konu alan birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ortak sonucu ADA aktivitesinin, kolay, hızlı ve güvenilir bir indirekt tanı yöntemi olarak kullanılacağı şeklinde özetlenebilir (14,15).

Bu veriler ışığında klinik ve radyolojik açıdan Tbc düşünülen, yayma negatif, doku tanısına ulaşılamayan ve kültür sonuçlarının beklenmesi veya tecrubi antitüberkülo tedavi verilmesi planlanan hastalar ele alınarak, serum ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında ADA aktivitesi (Serum_{ADA} ve BAL_{ADA}) düzeyinin tanısal değerinin araştırılmasını amaçlayan prospektif bir çalışma planlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 1999 yılı Mart-Ekim ayları arasında kliniğimize başvuran 90 olgu alındı. Tbc kuşkulu olgular çalışmaya alınırken, kontrol olguları değişik endikasyonlarla fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapılan olgular arasından rastgele seçildi. Kesin tanısı konulamayan olgular izlem sonrası çıkarıldı (Tablo 2). Çalışma öncesi tüm olgulardan imzalı izin belgesi alındı. Çalışmamız toplam 60 hastayı kapsamaktaydı.

GRUP 1 [Tbc Grubu (n= 19)]

Prebronkoskopik balgam, BAL veya bronş lavajının Tbc kültüründe üreme saptanan olgulardan oluşmaktaydı (Tablo 3, 4).

GRUP 2 [Tbc Dışı Akciğer Hastalığı Grubu (n= 29)]

Klinik ve radyolojik olarak Tbc kuşkusu bulunmayan ve prebronkoskopik ve bronkoskopik örneklerde yayma negatif kalan olgulardan oluşuyordu (Tablo 2, 3 ve 5).

İnterstisyel akciğer hastalığı alt grubu (n= 10): Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) ile interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı konulan ve/veya bronkoskopik işlem ya da açık akciğer biyopsisi ile alınan doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi sonucu tanının doğrulandığı, sistemik hastalıkların akciğer tutulumunda, ilgili hastalığa ait akciğer dışı bulgu ve laboratuvar verilerinin izlendiği olgulardan oluşmaktaydı.

Pnömoni alt grubu (n= 5): Klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı alan, FOB ile obstrüktif pnömoninin dışlandığı ve/veya alınan BAL ya da

bronş lavajı örneklerinde özgül bakteriyolojik ajanın gösterildiğı, yayma ve kültürde ARB negatif izlenen olgulardan oluşmaktaydı.

Malignite alt grubu (n= 9): Alınan endobronşiyal kitle, mukoza, transbronşiyal akciğer, transtrakeal veya açık akciğer biyopsileri ile ve balgam, bronş lavajı ve BAL sıvısının sitopatolojik incelenmesiyle malignite tanısına ulaşılan yayma negatif olgulardan oluşmaktaydı.

KOAH alt grubu (n= 5): Klinik olarak KOAH'a uyan, SFT parametrelerinde obstrüktif bulguların izlendiğı, bronkoskopik gözlemin KOAH'ı desteklediğı, bakteriyolojik, radyolojik ve bronkoskopik olarak Tbc, interstisyel akciğer hastalığı, malignite ve pnömoni tanılarının dışlandığı olgulardan oluşmaktaydı.

GRUP 3 [Kontrol Grubu (n= 12)]

Klinik, radyolojik, bronkoskopik ve bakteriyolojik işlemlerin sonuçlarının normal olarak değer-

Tablo 2. FOB endikasyonlarının gruplara göre dağılımı*.

FOB endikasyonları	Grup 1 (n= 19)	Grup 2 (n= 29)	Grup 3 (n= 12)
Tbc şüphesi (klinik-radyolojik) ve balgam ARB negatifliği	19	2	0
Akciğer malignitesi şüphesi	2	9	2
Öksürük etyolojisi	2	11	10
Hemoptizi etyolojisi	2	3	2
Obstrüktif pnömoni-atelektazi	0	4	0
Bronş tuvaleti	0	5	0
Bakteriyolojik örnek alma	4	10	5

* Aynı olguda birkaç endikasyon birlikte bulunabildiğı için, sütundaki olgu sayısı toplamı gruptaki olgu sayısının üzerindedir.

Tablo 3. Olgu özellikleri.

	K:E	Yaş (yıl)	Sigara içme (n)	Sigara içme süresi (paket-yıl)
Grup 1 Tbc (n= 19)	15:4	46.8 ± 16.5	11	51.8 ± 18.7
Grup 2 Tbc dışı akciğer hast (n= 29)	19:10	55.7 ± 8.0	19	54.4 ± 25.3
Grup 3 kontrol (n= 12)	7:5	48.4 ± 12.8	5	43.0 ± 13.0

Tablo 4. Grup 1 olgularda FOB öncesi balgam ve BAL'ın yayma ve kültürle ARB sonuçları.

ARB	Yayma negatif	Yayma pozitif	Kültür negatif	Kültür pozitif
FOB öncesi balgam	19	0	4	15
BAL	17	2	6	13

lendirildiği, sigara öyküsü olan veya olmayan olgular olarak değerlendirildi. Olguların ve grupların genel özellikleri ve FOB endikasyonları, Tablo 2, 3 ve 5'te verilmiştir.

FOB ve BAL

FOB öncesi olguların akciğer grafileri ve (varsa) bilgisayarlı toraks tomografileri incelenerek, BAL örneği almaya uygun alan saptandı. Hastalara transoral olarak bronkofiberoskop (BF) ile girildi (Olympus BF Type P20D ve 1T20D, Tokyo, Japan).

BAL alma işlemi esnasında; BF'nin ucu ilgili segment veya subsegment seviyesine kadar ilerletildi. Oda ısısındaki steril serum fizyolojiktan 15 mL verilir derhal çekildikten sonra yine aynı serumdan 20 mL'lik porsiyonlar halinde 80-120 mL verildi ve yavaşça geri çekildi. Elde edilen sıvı çift katlı gazlı bezden geçirilerek filtre edildi. Alınan BAL 25 mL'nin altında kalan olgular çalışmadan çıkarıldı.

Beklenen BAL 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilip (CWS 4236A Gentrifüje, Italy) üstte kalan 1/3'lük süpernatant kısım alınarak küçük porsiyonlara ayrıldı ve ADA ve albumin çalışılmak üzere -20°C'de saklandı.

FOB sonrası olguların üst ekstremitte venlerinden 10 mL venöz kan örneği alınarak aynı cihazda santrifüj edildikten sonra plazma kısmı alınıp küçük porsiyonlara ayrıldı. ADA ve albumin çalışılmak üzere -20°C'de saklandı.

ADA Aktivitesi

Ölçümde kolorimetrik yöntem kullanıldı. Dışardan verilen adenozin, ADA enzimiyle inozin ve amonyağa parçalandı. Amonyak hipoklorid ve fenolnitropirusit ile birleştirilerek mavi renkli bir bileşik elde edildi. Mavi rengin abzorbanası 628 nm'de suya karşı okundu. Numunelerin abzorbanası ile standartın abzorbanası kıyaslanarak ADA enzim aktivitesi hesaplandı.

Albumin düzeyi ise, nefelometrik yöntemle, BN II nefelometrisinde (Dade Behring, Germany) çalışıldı.

Serum ve BAL albumin ($Serum_{Albumin}$ ve $BAL_{Albumin}$) ve ADA aktivitesi düzeylerinin referans

olarak alınmasıyla intrapulmoner (lokal) ADA aktivitesi ($Lokal_{ADA}$) hesaplandı. Buna göre $Lokal_{ADA}$ 'nın tamamıyla BAL_{ADA} 'dan, kandan difüze olan bölümünün ($Difüze_{ADA}$) çıkarılmasıyla olduğu [$Lokal_{ADA} = BAL_{ADA} - Difüze_{ADA}$] kabul edildi. Albuminin akciğerde lokal olarak üretilmediği ve bu nedenle total BAL albumininin, alveoler alana vasküler yataktan difüzyonla geçtiği varsayıldı. Aşağıdaki formül kullanıldı (1):

$$Difüze_{ADA} = Serum_{ADA}$$

$$Difüze_{ADA}/BAL_{(Diffused)} Albumin = Serum_{ADA}/Serum_{Albumin}$$

$$Difüze_{ADA} = Serum_{ADA} \times BAL_{Albumin}/Serum_{Albumin}$$

$$Lokal_{ADA} = BAL_{ADA} - (Serum_{ADA} \times BAL_{Albumin}/Serum_{Albumin})$$

Ulaşılan sonuçların istatistiksel analizinde, tek yönlü varyans analizi (Kruskal Wallis 1-Way Anova), Ki kare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BÜLGÜLAR

Çalışmaya alınan toplam 60 olgunun cinsiyet, yaş ve sigara içme özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmaya alınan olgular arasında yaş, cins ve sigara içme gibi değişkenler arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ondokuz Tbc olgusunun FOB öncesi balgam yaymalarında ARB saptanamazken kültürde 15 balgam örneğinde ARB üredi. Aynı olguların BAL'ında yalnızca 2 yayma ve 13 kültür pozitifliği saptandı (Tablo 4).

Alınan ortalama BAL miktarı gruplar arasında benzer oranlarda olmakla beraber 35 mL ve altında BAL alınan olgu sayısı 12 (%63.2) olgu ile Tbc grubunda en yüksekti. Grup 2'de ve grup 3'te bu sayı daha da düşüktü (sırasıyla %31 ve %16.7).

$Serum_{Albumin}$ açısından gruplar arasında; $BAL_{ADA}/BAL_{Albumin}$ açısından ise grup 1 ve 2 arasında fark yoktu ($p > 0.05$). $BAL_{Albumin}$ için en yüksek değer grup 1'de en düşük değer ise grup 3'te izlendi, grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasındaki fark

istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.001$, $p < 0.05$) (Tablo 6, Şekil 1).

Serum_{ADA}, BAL_{ADA} ve Lokal_{ADA} Tbc grubunda belirgin olarak yüksek izlendi ($p < 0.001$). Tüm olguların ortalama Serum_{ADA} düzeyi 21.8 U/L iken Tbc grubunda bu ortalama: 34.4 U/L olarak hesaplandı ($p < 0.001$). İki (%10.3) olgu hariç tüm Tbc olgularında (%89.7) Serum_{ADA} genel ortalamanın üzerinde yer almaktaydı. Grup 2’de 5 (%17.2) olgu, grup 3’te ise 2 (%16.6) olgu genel ortalamanın üzerinde yer almaktaydı. Grup 2 ve 3 arasında Serum_{ADA} açısından fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 6, Şekil 1).

Genel BAL_{ADA} ortalaması: 1.22 U/L, Tbc grubunda ise, 3.10 U/L idi. Fark yine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). BAL_{ADA} 1.20 bulunan 1 (%5.3) olgu hariç tüm Tbc olgularında (%94.7) saptanan ADA aktivitesi, genel ortalamanın üzerinde yer almaktaydı. Grup 2 ve 3 arasında BAL_{ADA} açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Serum_{ADA} değeri yüksek çıkan olguların BAL_{ADA} değeri de yüksek bulunmakla beraber yükseklik dereceleri açısından iki parametre arasında bir ilişki kurulamadı (Tablo 6, Şekil 1).

Gruplar arasındaki en belirgin fark Lokal_{ADA} dağılımında saptandı. En yüksek Lokal_{ADA} düzeyi Tbc grubunda saptandı ve ek olarak bu kez grup 2 ve 3 arasındaki fark da önemliydi (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.01$) (Tablo 6, Şekil 2).

BAL_{ADA}, Lokal_{ADA} ve Serum_{ADA} için “cut-off” değeri, kontrol grubunun ortalama BAL_{ADA} de-

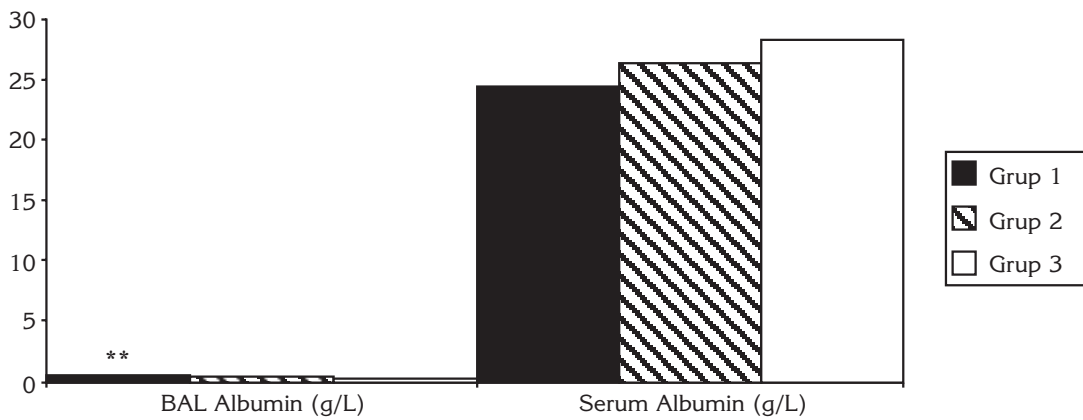
ğerine, aynı ortalamanın standart sapmasının iki katı eklenerek hesaplandı (Tablo 1). BAL_{ADA} ve Lokal_{ADA} parametrelerinin duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksek bulundu (Tablo 1,7).

Tüm olgularda ortalama Lokal_{ADA} 1.18 U/L olarak hesaplandı. Ondokuz Tbc olgusunun 18 (%94.7)’inde Lokal_{ADA} ortalamanın üzerindeydi. Diğer gruplarda ise, grup 2’de yine 2 romatoid artrit olgusunda Lokal_{ADA} ortalamanın üzerindeydi. Grup 1, grup 2 ve 3 arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı olmakla beraber ($p < 0.001$), grup 2 ve 3 arasındaki fark da anlamlıydı ($p < 0.05$). Grup 2 ortalaması da kontrol grubu ortalamasına göre daha yüksekti.

Grup 2 ve 3 arasındaki farkı sadece Lokal_{ADA} parametresi ortaya koyabilmekle beraber, BAL_{ADA} ve Lokal_{ADA} değerleri arasında belirgin korelasyon vardı çünkü, difüze olan ADA düzeyinin, olguların büyük çoğunluğunda BAL_{ADA} aktivitesinin oldukça küçük bir yüzdesini oluşturduğu ve pratikte ihmal edilebileceği görüldü.

Grup 2’yi olguların kesin tanılarına göre ayırdığımızda BAL_{ADA} düzeyleri açısından alt grup içi olgu sayısı yeterli olmadığından anlamlı istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 5).

Gerek serum ve gerekse BAL’da ölçülen ADA aktivitesi ile hastaların yaşı, cinsiyeti ve sigara öyküsü açısından korelasyon saptanamadı. Alınan BAL miktarı ile BAL_{ADA} arasında ters bir orantı vardı. 35 mL ve altında BAL alınan bireylerde ortalama BAL_{ADA}, 35 mL üzerinde BAL alınanların ortalamasından daha yüksek bulundu



Şekil 1. Grup 1’de BAL_{Albumin} düzeyleri grup 2 ve grup 3’e göre yüksek bulunmuştur (**sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.05$).

Tablo 5. Grup 2 olguların sayısı ve kesin tanıları.

	n	
İnterstisyel akciğer hastalığı (n= 10)	Romatoid artrit + akciğer tutulumu	2
	Skleroderma + akciğer tutulumu	2
	İdiopatik pulmoner fibrozis	3
	Pnömonyoz	2
Akciğer kanseri (n= 9)	Ekstresek allerjik alveolit	1
	Küçük hücreli akciğer kanseri	1
	Küçük hücre dışı akciğer kanseri	7
	Meme kanseri + akciğer metastazı	1
Pnömoni	5	
KOAH (n= 10)	5	
Toplam	29	

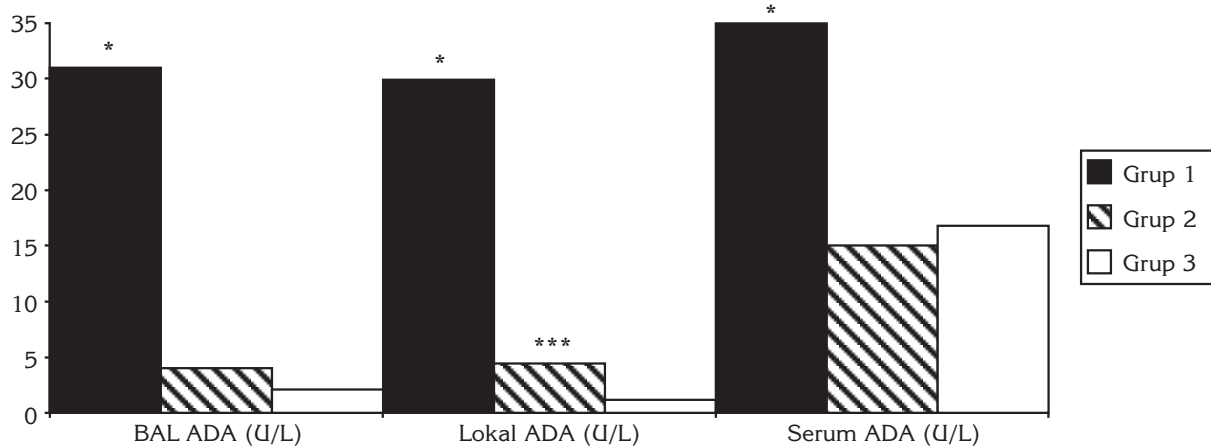
Tablo 6. Olguların alınan BAL, Serum_{Albumin}, Serum_{ADA}, BAL_{Albumin}, BAL_{ADA} ve Lokal_{ADA} değerleri.

	Grup 1 Tbc	Grup 2 Tbc dışı akciğer hastalığı	Grup 3 Kontrol
Alınan BAL (mL)	36.8 ± 11.9	42.8 ± 12.0	49.2 ± 11.6
Serum _{Albumin} (g/L)	24.4 ± 6.2	26.6 ± 5.5	28.4 ± 5.4
Serum _{ADA} (U/L)	34.4 ± 14.0 *	14.8 ± 6.8	16.7 ± 5.9
BAL _{Albumin} (mg/L)	63.6 ± 44 **	25.4 ± 35.8	41.8 ± 78.0
BAL _{ADA} (U/L)	3.1 ± 2.0 *	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4
Lokal _{ADA} (U/L)	2.99 ± 2.05 *	0.44 ± 0.54 ***	0.11 ± 0.26

* p< 0.001 grup 2 ve grup 3 ile karşılaştırıldığında

** p< 0.001 ve p< 0.05 grup 2 ve grup 3 ile sırasıyla karşılaştırıldığında

*** p< 0.01 grup 3 ile karşılaştırıldığında.



Şekil 2. BAL_{ADA} ve Lokal_{ADA} düzeyleri grup 1 olgularda grup 2 ve grup 3'e göre yüksek bulunmuştur (* p< 0.001). Serum_{ADA} düzeyi grup 1 ve grup 2 olgulara göre yüksek bulunmuştur (* p< 0.001). Lokal_{ADA} grup 2'de grup 3'e göre yüksektir (*) p< 0.01).**

Tablo 7. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim oranları.

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PKD* (%)	NKD** (%)
Serum _{ADA}	52.6	92.6	76.9	80.8
BAL _{ADA}	100.0	85.3	76.0	100
Lokal _{ADA}	100.0	82.9	70.3	100

* Pozitif kestirim değeri

** Negatif kestirim değeri

($p < 0.05$). Bunun nedeninin Tbc'li olgularda BAL'ın genelde üst loblardan alınması ve miktar olarak diğer olgulara göre daha az olması olduğu düşünüldü.

TARTIŞMA

Kültürde ARB üretilebilmesi için ortalama 3-4 haftalık süreye gerek duyulması, ek direkt ve indirekt tanı yöntemlerinin araştırılmasını gerektirmiştir. Bu arayışların bir ürünü de, son dönemde yoğun bir şekilde işlenmiş olan ve Tbc tanısında bir indirekt tanılmal yöntem olarak kullanılabilceği bildirilen vücut sıvılarında ADA aktivitesinin saptanmasıdır (13-17).

Başta Tbc plörezisi ve perikarditinde olmak üzere, akciğer ve akciğer dışı doku ve organ tüberkülozlarında periton, beyin-omurilik, eklem içi, idrar ve plazma gibi değişik vücut sıvılarında ADA aktivitesi çalışılmıştır. Kapsamlı çalışmalar Tbc kaynaklı plevra ve periton sıvılarında yoğunlaşmaktadır. Özellikle Tbc prevalansının yüksek olduğu merkezlerde saptanan duyarlılık ve özgüllük oranları oldukça ümit verici bulunmuştur. Oranlar birçok çalışmada %100'lere yakındır. ADA aktivitesinin Tbc olgularında bir takip kriteri olarak da kullanılabilceği ve tedaviye yanıt değerlendirilmesinde klinisyene yol gösterebileceği belirtilmektedir. Buna karşın, daha az sayıda olmakla beraber, özellikle Tbc prevalansının düşük olduğu merkezlerden düşük duyarlılık ve özgüllük oranları da bildirilmiştir (16-19).

Varolan veriler ışığında klinik ve radyolojik olarak Tbc kuşkulu ancak yaymada ARB negatifliği nedeniyle tanının kesinleştirilemediği ve kültür sonuçları alınana kadar bir anlamda beklemeye bırakılan olgularda, BAL sıvısında ADA aktivitesi ölçümü tartışılabilir görünmektedir. Bu konuda yalnızca birkaç adet yayın vardır (1,20,21). Ça-

lışmamız duyarlılık ve özgüllüğün yüksek olması ve bu alanda ilklerden biri olması nedeniyle orjinal niteliktedir.

Tbc plörezisi başta olmak üzere, Tbc nedenli serözitlerde ADA aktivitesiyle ilgili çoğu olumlu, ama bir kısmı da olumsuz olmak üzere epey miktarda veri göze çarparken, Tbc'de BAL sıvısında ADA aktivitesi konusu karanlıkta kalmaktadır. Bu konuda Orphanidou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 28 Tbc, 21 interstisyel akciğer hastalığı, 14 akciğer malignitesi ve 13 infeksiyöz patolojisi olan olguda BAL'da ADA aktivitesi çalışmışlar, Tbc'li hastalarda BAL_{ADA}'yı belirgin olarak yüksek bulmuşlar ve bu artışı Lokal_{ADA} üretimine bağlamışlardır (16). Albera ve arkadaşları ise, 50 sarkoidozlu ve 24 olguda BAL_{ADA} düzeyine bakmışlardır. Aktif sarkoidozlu ve Tbc'li olgularda ADA düzeyini yüksek bulmuşlar ve yüksekliği kan kaynaklı mononükleer alveol hücrelerinin diferensiyasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonu ile açıklamışlardır (20). Kubota ve arkadaşları ise, 64 olgulu çeşitli akciğer hastalıklarını kapsayan bir çalışma grubunda en yüksek BAL_{ADA}'yı milyarder Tbc'li 6 olguda saptamışlardır (21). Biz de Tbc'li olgularda BAL ve Lokal_{ADA} düzeylerini yüksek bulduk. Ancak Lokal_{ADA} düzeyinin Tbc dışı hastalıklarda da yüksek bulunması, ayırıcı tanıda bu parametreyi kullanmak konusunda düşündürücüdür. Tbc'de ADA aktivitesindeki artışın nedeni bilinmemekle beraber artan izoenzim grubunun ADA2 olduğu bilinmektedir. Valdes ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Tbc plörezisinde, plevra sıvısında total ADA aktivitesi ve ADA2 aktivitesi ile yaptıkları hesaplamada benzer duyarlılık ve özgüllük oranlarına ulaşmışlardır (her iki parametre içinde duyarlılık %100, özgüllük sırasıyla %91 ve %96) (10). ADA enzi-

minin tüm vücut dokularında yaygın olarak bulunan bir enzim olduğu iyi bilinmektedir. Ancak esas kaynak lenfoid dokular ve özellikle aktive olmuş T lenfositler ve monositer sistem hücreleridir (11). Tbc'de ADA2 izoenziminin arttığı ve vucutta tek ADA2 kaynağının monosit-makrofaj sistemi hücreleri olduğu dikkate alınır, temelde fonksiyonu lenfosit diferensiyasyonu, matürasyonu ve aktivasyonu gibi görünen bu enzimin kaynağı fagosite edilen mikobakteri veya tüberküloproteinlerin uyarısı ile monosit-makrofaj sistemi hücreleri olabilir. ADA enzimi veya ADA2 belki de tüberküloz immünolojisinde T lenfosit aktivasyonu ve hücrel immünitenin gelişiminde önemli bir rol oynuyor olabilir. Tüberkülozda ADA yüksekliğinin nedeni ve olası rolü tam olarak bilinmemektedir. Çalışmada Lokal_{ADA} aktivitesi olarak verilen değer, BAL_{ADA}'dan difüze olan ADA aktivitesinin çıkarılmasıyla hesaplandığı için lokal üretilen ADA aktivitesini yansıtmaktadır. Bu değer BAL_{ADA}'ya oldukça yakın bulunmuştur ve bu nedenle BAL_{ADA}'nın tama yakın oranda Lokal_{ADA} üretimine bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışma sonucunda, Tbc'de serum, BAL ve de Lokal_{ADA} aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Bu parametrelerden Tbc için en duyarlı olanı Lokal_{ADA} olmakla beraber BAL_{ADA} düzeyinin de duyarlılığı Lokal_{ADA} düzeyi duyarlılığına yakın bulunmuştur. Serum_{ADA} ise, çalışılan parametreler arasında en yüksek özgüllüğe sahip test olarak dikkat çekmekle beraber duyarlılık oranı düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda BAL_{ADA} Tbc olgularında diğer olgulara göre belirgin yüksek bulunmuş, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle de hızlı bir tanısal inceleme olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Ancak, Lokal_{ADA} değerinin en az BAL_{ADA} kadar duyarlı ve özgül olmasına rağmen, Tbc dışı akciğer hastalıklarında da artması nedeniyle Tbc tanısında BAL_{ADA} kadar güvenli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tbc kuşkulu olgularda BAL ve Lokal ADA aktivitesinin, tanıyı önceden saptama ve antitüberkülo tedavi başlamaya karar vermede etkin olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Orphanidou D, Stratakos G, Rasidakis A, et al. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 147-52.
2. Özdemir Ö. Tüberkülozda tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1994; 14: 420-4.
3. Segura RM, Pascual C, Ocana I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: A useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989; 22: 141-8.
4. Çobanlı B. Tüberküloz. Numanoglu N (ed). *Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Ankara: Antip 1997; 306-33.
5. Orphanidou D, Gaga M, Rasidakis A, et al. Tumour necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996; 90: 95-8.
6. Villena V, Navaro-Gonzalez JA, Garcia-Benayas C. Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. *Clin Chem* 1996; 42: 218-20.
7. da Cunha JG. Adenosine deaminase. A pluridisciplinary enzyme. *Acta Med Port* 1991; 4: 315-23.
8. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-7.
9. Veena B. Adenosine deaminase isoenzymes and pleural tuberculosis. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 326-7.
10. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase isoenzyme analysis in pleural effusions: Diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-51.
11. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJH. Serum adenosine deaminase: Isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem* 1992; 38: 1322-7.
12. Kurata N. Adenosine deaminase. *Nippson Rinsho* 1995; 53: 1178-83.
13. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascites fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the united states. *Hepatology* 1996; 24: 1408-12.
14. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2: 1752.
15. da Cunha JG. Adenosine deaminase. A pluridisciplinary enzyme. *Acta Med Port* 1991; 4: 315-23.
16. Arab C, Ergün P, Özal N ve ark. Akciğer tüberkülozunda serum adenozin deaminaz aktivitesi. *Solunum Hastalıkları* 1992; 3: 321-5.
17. Canbakan SÖ, Atikcan Ş, Çapan N ve ark. Plevra sıvılarının tanısında carcinoembryonic antigen (CEA), karbohidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ve adenozin deaminase (ADA) ölçümünün değeri. *Solunum Hastalıkları* 1992; 3: 133-43.

18. Ida T, Taniai S, Nitta M, et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1990; 65: 477-81.
19. Özmen E, Yaşınkaya F, Topaloğlu H ve ark. Üriner tüberkülozda serum ve idrarda adenzin deaminaz aktivitesi 1996; 44: 203-5.
20. Albero C, Mabritto I, Ghio P, et al. Adenosine deaminase activity and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis* 1993; 10: 18-25.
21. Kubota M, Katagiri M, Yanase N, et al. Measurement of adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage

fluids as a tool for diagnosing miliary tuberculosis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi (abs)* 1996; 34: 139-44.

Yazışma Adresi:

Dr. Demet KARNAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

06100, Cebeci, ANKARA

e-mail: karnak@dialup.ankara.edu.tr