
Akciğer Tüberkülozunda Serum Adenozin Deaminaz Aktivitesi#

Fusun ALATAŞ*, Sema ÜSLÜ**, Hale MORAL*, Özkan ALATAŞ**, Muzaffer METİNTAŞ*, Sinan ERGİNEL*, İrfan UÇGÜN*

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Tüberküloz (Tbc) plörezi de adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi, tanı da yardımcı olmaktadır. Ancak akciğer Tbc'sinin tanısında ve takibinde serum ADA aktiviteleri hakkında sınırlı çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, akciğer Tbc'sinin tanısındaki yeri ve tedavi etkinliğinin gösterilmesindeki rolünün araştırılması amacıyla serum ADA aktiviteleri değerlendirildi. Akciğer Tbc'li (n= 44) olgularda serum ADA aktivitesi (ortalama ± SD) 21.77 ± 8.51 U/L, tedavi ile iyileşmiş Tbc sekelli olgularda (n= 24) 6.24 ± 3.25 U/L, sağlıklı kontrol olgularında (n= 20) 8.58 ± 4.38 U/L ve bronş kanserli olgularda (n= 20) 18.51 ± 7.85 U/L olarak saptandı. Akciğer Tbc'li olguların sonuçları ile bronş kanserli olguların sonuçları arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Buna karşılık, her iki grup ile tedavi ile iyileşmiş Tbc sekelli ve sağlıklı kontrol olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p< 0.001). Tedavi öncesi ve sonrası serum ADA aktiviteleri ölçülebilen 10 akciğer Tbc'li olgunun serum ADA aktivitelerinde tedavi sonrası belirgin düşme saptandı (p< 0.001). Sonuç olarak, akciğer Tbc'li olgularda serum ADA aktivitesinin arttığını ve tedavinin izleminde yararlı bir parametre olabileceğini düşünürüz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, serum ADA, tanı.

SUMMARY

Serum Adenosine Deaminase Activity in Pulmonary Tuberculosis

Adenosine deaminase (ADA) activity has been helpful for the diagnosis of tuberculous pleurisy. However, there are few studies about the role of ADA in the diagnosis and follow-up of pulmonary tuberculosis. In our study, serum ADA activity was determined in order to investigate the role of the enzyme in the diagnosis of pulmonary tuberculosis and monitoring the efficiency of therapy. The ADA activity was (mean ± SD) 21.77 ± 8.51 U/L in pulmonary tuberculosis patients (n= 44), 6.24 ± 3.25 U/L in old tuberculosis patients (n= 24), 8.58 ± 4.38 U/L in healthy control subjects (n= 20), whereas the mean for the patients with bronchial cancer (n= 20) was 18.51 ± 7.85 U/L. There was no statistical difference between the results of pulmonary tuberculosis patients and the patients with bronchial cancer. On the contrary, the result of these two group were significantly different from both old tuberculosis patients and healthy control subjects (p< 0.001 for both). In 10 pulmonary tuberculosis patients, ADA activities were determined both before and after treatment and a significant decrease was

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Fusun ALATAŞ, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
ESKİŞEHİR - TÜRKİYE

observed in ADA activities after treatment ($p < 0.001$). In conclusion, serum ADA activity is increased in pulmonary tuberculosis patients, therefore it may be a helpful parameter for monitoring therapy.

Key Words: Pulmonary tuberculosis, serum ADA, diagnosis.

Bu çalışma, Toraks Derneği'nin 5. Yıllık Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

Adenozin deaminaz (ADA), pürin katabolik yolun bir enzimidir, adenozinin inozine dönüşümünü katalize eder (1). Bu enzim, lenfositlerin, özellikle T-lenfositlerin farklılaşmasında ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır (2,3).

Tüberküloz (Tbc) plörezi, Tbc perikardit, Tbc menenjit, maligniteler, parapnömonik sıvılar ve kollajen doku hastalığına bağlı plevral sıvı örneklerinde ADA aktivitesinin arttığı bildirilmektedir (4-8). Buna karşılık serum ADA çalışmaları daha sınırlıdır. Tifoid ateş, infeksiyöz mononükleoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, brucelloz, pnömoni, romatoid artrit ve malignitelerde serum ADA aktivitesinin arttığı bildirilmektedir (9-11). Tbc'de serum ADA aktivitesini değerlendiren az sayıda çalışma göze çarpmaktadır (12-16).

Tbc'nin kesin tanısı için kültürde basil üremesinin gösterilmesi gereklidir (17). Ancak kültürde üreme uzun zaman almaktadır. Bu nedenle daha hızlı tanı için yeni yöntem arayışları sürmektedir. Son yıllarda yeni mikrobiyolojik, genetik, immünolojik ve biyokimyasal gelişmeler bu sürece katkıda bulunma umudu vermektedir.

Çalışmamızın amacı, akciğer Tbc'sinde serum ADA aktivitesinin saptanması ve özellikle yayma negatif/kültür negatif olgularda tanıda yardımcı bir parametre olup olmadığının irdelenmesi ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma; akciğer Tbc'li 44 (13 kadın/31 erkek) olgu (grup 1), tedavi ile iyileşmiş Tbc sekelli 24 (11 kadın/13 erkek) olgu (grup 2), bronş kanserli 20 (5 kadın/15 erkek) olgu (grup 3) ve 20 (13 kadın/7 erkek) sağlıklı kontrol olgusunda (grup 4) yapıldı.

Tüm olguların klinik, radyolojik bulguları kaydedildi ve mikrobiyolojik incelemeleri yapıldı. Da-

ha önceden geçirilmiş Tbc veya temas öyküsü araştırıldı ve pürifiye protein derivesi (PPD) ölçümleri yapıldı.

Akciğer Tbc'si tanısının konmasında kültürde Tbc basilin üremesi hedeflendi. Kırkdört olgunun 37'sinde kültürde basil üretildi. Kültürde üreme saptanamayan ancak intrabronşiyal lezyon saptanan üç olguda tanı, bronş biyopsisinin sonucu Tbc'ye uyar granümatöz iltihap gelmesiyle kondu. Dört olguda ise tanı üst lop apikoposterioru tutan infiltrasyon saptanması ve 15 günlük nonspesifik tedaviye yanıt alınamaması ve bu arada diğer olası tanıların da ekarte edilmesiyle klinik ve radyolojik olarak kondu.

Tedavi ile iyileşmiş Tbc sekelli olguların tanısı için alınan balgam örneklerinde direkt muayenede ARB'nin negatif ve kültürde üremenin olmaması ve ayrıca radyolojik olarak en az altı aydır stabil olma kriteri olarak alındı. Bronş kanserli olguların tanıları fiberoptik bronkoskopi ile alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesiyle kondu.

Olguların tümünden kan örnekleri alındı ve 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar -80°C 'de saklandı. Çalışmanın laboratuvar aşamasına geçildiğinde serumlar çözülerek çalışmaya alındı. Serum ADA aktivitesi modifiye Giusti yöntemiyle ölçüldü (18).

Olguların serum ADA aktivitelerinin yaş, cins, klinik ve radyolojik bulgular ve PPD ölçümleri ile korelasyonuna bakıldı.

Akciğer Tbc'si saptanarak tedaviye alınan ve tedavi sonuna kadar izlenen 10 olgunun tedavi başlangıcı ve altı aylık tedavi sonrası alınan kan örneklerinin verileri ayrıca değerlendirildi.

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde ANOVA, "Receiver Operator Characteristics (ROC)" analizi, eşleştirilmiş t-testi ve Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Akciğer Tbc'li olguların yaş ortalaması 43.2 yıl, tedavi ile iyileşmiş Tbc sekelli olguların yaş ortalaması 45.1 yıl, bronş kanserli olguların yaş ortalaması 62.1 yıl ve sağlıklı olguların yaş ortalaması 36.6 yıl olarak bulundu.

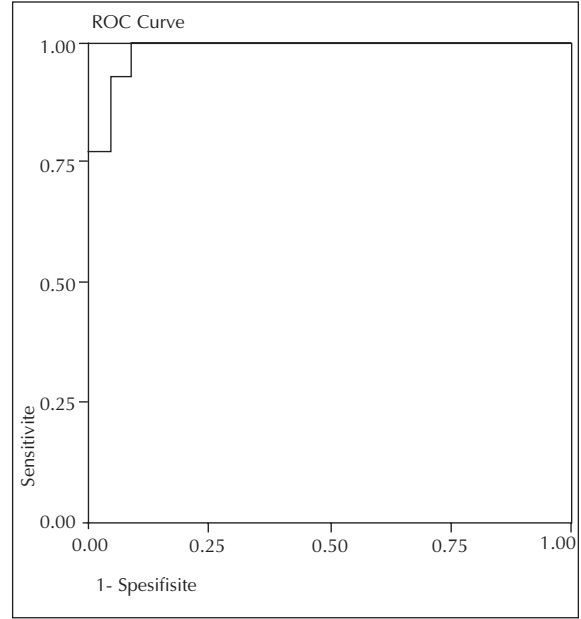
Akciğer Tbc'li 44 olgunun 14'ünde daha önceden Tbc geçirme ya da yakın temas öyküsü mevcuttu. Akciğer Tbc'li 33 olguda PPD 15 mm'nin üzerindeydi. Tedavi iyileşmiş Tbc sekelli olguların tümünde, bronş kanserli olguların 12'sinde ve sağlıklı kontrol olguların sekizinde PPD 10 mm'nin üzerindeydi.

Akciğer Tbc'li 44 olgunun radyolojik değerlendirilmesinde, iki olguda kavite, 19 olguda tek veya bilateral infiltrasyon, 23 olguda ise kavite ve infiltrasyon bir arada saptandı. Akciğer Tbc'li olguların en sık görülen semptomları ise öksürük ve balgamdı.

Akciğer Tbc'li ve bronş kanserli olgularda serum ADA aktivitesi, tedavi ile iyileşmiş Tbc sekelli ve sağlıklı kontrol olgularına göre belirgin olarak artmıştı ($p < 0.001$). Ancak akciğer Tbc'li ve bronş kanserli olguların serum ADA aktivitesi arasında farklılık yoktu. Olguların serum ADA aktiviteleri Tablo 1'de verilmiştir.

Serum ADA aktivitesi için sınır değeri olarak 10.28 U/L alındığında, akciğer Tbc'li ve daha önce tedavi ile iyileşmiş sekelli olguların ayrımında duyarlılık %98, özgüllük %92 olarak saptandı (Şekil 1).

Yayma negatif ve kültürde Tbc basili üretilemeyen aktif pulmoner Tbc düşünülen yedi olgunun



Şekil 1. Serum ADA aktivitelerinin ROC eğrisi.

tümünde serum ADA aktivitesi 10.28 U/L'den yüksekti.

Tedavi öncesi ve sonrası serum ADA aktivitesi değerlendirilebilen 10 akciğer Tbc'li olgunun tedavi sonrası serum ADA aktivitelerinin belirgin olarak düştüğü saptandı ($p < 0.001$). Tablo 2'de tedavi öncesi ve sonrası serum ADA aktiviteleri verilmiştir. Şekil 2'de ise 10 olgunun tedavi öncesi ve sonrası serum ADA aktiviteleri gösterilmiştir.

Yaş, cins, klinik ve radyolojik bulgular, PPD ölçümleri ile serum ADA aktivitesi arasında bir korelasyon saptanamadı.

Tablo 1. Olguların serum ADA aktiviteleri (ortalama \pm SD).

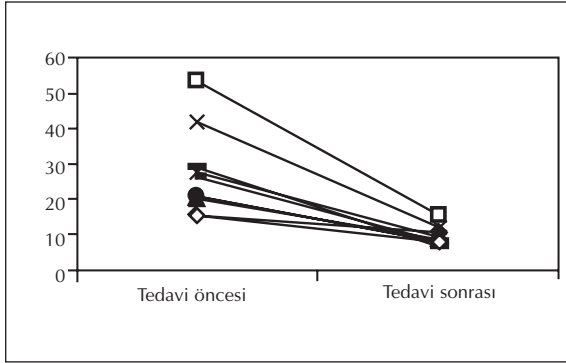
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Serum ADA (U/L)	21.77 \pm 8.51*	6.24 \pm 3.25	18.51 \pm 7.85*	8.58 \pm 4.38

* $p < 0.001$ grup 2 ve grup 4'e göre.

Tablo 2. On akciğer tüberkülozlu olgunun tedavi öncesi ve sonrası serum ADA aktiviteleri (ortalama \pm SD).

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Serum ADA (U/L)	26.64 \pm 12.96*	5.88 \pm 2.73

* $p < 0.001$ tedavi sonrası serum ADA aktivitesine göre.



Şekil 2. On akciğer tüberkülozlu olgunun tedavi öncesi ve sonrası serum ADA aktiviteleri.

TARTIŞMA

Tbc, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Dünya popülasyonunun 1/3'ü infektidir ve bu durum her yıl 8 milyon yeni vakaya yol açarken, 3 milyon kişinin de hayatını kaybetmesiyle sonuçlanmaktadır (19). Bu nedenle Tbc'nin yaygın olduğu ülkelerde kontrol programı gerekmektedir. Bu programın en önemli aşaması ise olguların tanısının erken konmasıdır.

Tbc'nin erken tanısı klinik ve radyolojik kuşkuyla başlamaktadır. Tanı amacıyla en yaygın kullanılan yöntemler direkt yayma ve kültürdür (20-22). Ancak örnekler uygun olmadığında ya da deneyimli kişi tarafından yorumlanmadığında direkt yayma hatalı sonuç verebilmektedir. Kültür, tanıda altın standart olmakla birlikte sonuç geç çıktığından haftalarca beklemek gerekmektedir (22). Ayrıca laboratuvar koşulları da kültür sonuçlarını etkileyebilmektedir. Son yıllarda Tbc tanısı için duyarlı ve hızlı sonuç veren yeni yöntemler aranmaktadır (22).

Tbc plörezi olgularda plevral sıvı ADA aktivitesi oldukça çok çalışılmış ve Tbc plörezi olgularda plevral sıvı ADA aktivitesinin arttığı bildirilmektedir (5,6). Ancak serum ADA aktivitesi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Al-Shammary, Tbc ve Tbc dışı sıvısı olan olguların plevral sıvı ADA aktivitesinin yanı sıra serum ADA aktivitesini de araştırmış ve Tbc'li olgularda serum ADA aktivitesinin malign, pnömoni ve romatoid artritli olgulardan daha yüksek olduğunu saptamıştır (14). Yine aynı çalışmada toplam 102 olgudan direkt yayması negatif olan 33 ol-

guda yüksek serum ADA aktivitesi olduğu gösterilmiştir (14). Bizim de direkt yayma ve kültür negatif olan ve akciğer Tbc'si düşünülen yedi olgumuzun serum ADA aktivitesi yüksekti.

Değişik yayınlarda Tbc'li olguların serum ADA aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (13,23-26). Çalışmamızda da serum ADA aktivitelerinin akciğer Tbc'li olgularda tedavi ile iyileşmiş Tbc sekkeli olgulara ve sağlıklı kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ancak bronş kanserli olgularla akciğer Tbc'li olguların serum ADA aktivitesi arasında fark yoktu. Orphanidou ve arkadaşları çalışmalarında, bronş kanserli olgularla Tbc olguları arasında serum ADA aktivitelerinin farklı olmadığını bulmuşlardır (15). Kelbel ve arkadaşları ise Tbc'li grupta serum ADA aktivitesinin akciğer kanserli ve kontrol grubundan yüksek olduğunu saptamışlardır (25).

Tbc'li olgularda ADA enzim aktivitesinin artışı şu şekilde açıklanmaktadır. Basilleri içeren hücrelerin aktivasyonunda enerjiye gereksinim artmakta ve ATP, AMP'ye ve daha sonra adenozin ve deoksiadenozine dönüşmekte ve sonuçta hücrelerde bu metabolitler birikmektedir. Bu maddelerin artması ADA enzim aktivitesinde artışa yol açabilir. Buna karşılık immün cevabın gerçekleşmesiyle adenozin azalmaktadır (27). Kanserli dokuda ise hücre yapım ve yıkımının artması adenozin ve deoksiadenozinin açığa çıkışını hızlandırarak ADA aktivitesinde artışa yol açabilir (28,29).

Tbc tedavisi sonrası serum ADA aktivitesini değerlendiren pek fazla çalışma yoktur. Collazos ve arkadaşları tedavi öncesi ve tedaviden iki ay sonra serum ADA aktivitesinin belirgin olarak azaldığını saptamışlardır (30). Bizim çalışmamızda da olgu sayısı az olmakla birlikte tedavi sonrası serum ADA aktivitelerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalma Tbc'nin neden olduğu lenfosit yapım ve yıkımında oluşan değişikliğin normale dönmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın sonucunda, akciğer Tbc'li olgularda serum ADA aktivitesinin arttığını ve akciğer Tbc'de halen kültür altın standart olmakla birlikte yayma ve kültür negatif olgularda diğer etyo-

lojik nedenler ekarte edilirse yüksek serum ADA aktivitesinin tanı ve tedaviye karar vermede, ayrıca tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak geniş olgu serili çalışmaların literatüre katkı sağlayacağına ümit ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Baganha MF, Pego A, Lima MA, et al. Serum and pleural adenosine deaminase: Correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990; 97: 605-10.
2. Carson DA, Seegmiller JE. Effect of adenosine deaminase inhibition upon human lymphocyte blastogenesis. *J Clin Invest* 1976; 57: 274-82.
3. Shore A, Dosch HM, Gelfond EW. Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell maturation. *Clin Exp Immunol* 1981; 44: 152-5.
4. Segura RM, Pascual C, Ocana I, et al. Adenosine deaminase in body fluid: A useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989; 22: 141-8.
5. Burgess LJ, Maritz FJ, LeRoux I, Taljaard JJ. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995; 50: 593-4.
6. Banales JL, Pineda RL, Fitzgerald JM. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991; 99: 355-7.
7. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
8. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 36-74.
9. Koehler LH, Benz EJ. Serum adenosine deaminase methodology and clinical applications. *Clin Chem* 1962; 8: 133-40.
10. Goldberg DM, Fletcher MJ, Watts C. Serum adenosine deaminase activity in hepatic disease. A comparative enzymological evaluation. *Clin Chim Acta* 1966; 14: 720-8.
11. Nishikawa H, Suga M, Ando M, et al. Serum adenosine deaminase activity with *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest* 1988; 94: 1315.
12. Ida T, Taniai S, Nitta M, et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1990; 65: 477-81.
13. Kuyucu N, Karakurt C, Bilaloglu E, et al. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: Diagnostic value in serum. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 245-7.
14. Al-Shammary FJ. Adenosine deaminase activity in serum and pleural effusions of tuberculous and non-tuberculous patients. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 43: 763-79.
15. Orphanidou D, Goga M, Rasidakis A, et al. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996; 90: 95-8.
16. Fantès BM, Pego A, Lima MA, et al. Serum and pleural adenosine deaminase: Correlation with lymphocytic population. *Chest* 1990; 97: 6-5-10.
17. Barnes PF, Borrow SA. Tuberculosis in 1990s. *Ann Intern Med* 1993; 119: 400-10.
18. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer UH (ed). *Method of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press, 1974: 1092-9.
19. Ravignone M, Snider D, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Mortality and morbidity of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-6.
20. Schluger NW, Rom WN. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 264-7.
21. Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 396-401.
22. Woodhead M. New approaches to the rapid diagnosis of tuberculosis. *Thorax* 1992; 47: 264.
23. Ungerer JP, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJH. Serum adenosine deaminase: Isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem* 1992; 38: 1322-6.
24. Canbolat O, Ulusdoyuran S, Ozgen G, et al. The comparison of adenosine deaminase activity values with polymerase chain reaction results in patients with tuberculosis. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 209-12.
25. Kelbel C, Stumpf B, Schmidt W, et al. Role of serum adenosine deaminase as an immune parameter of tuberculosis. *Pneumologie* 1995; 49: 684-8.
26. Delibalta M, Karnak D, Beder S ve ark. Yayma negatif akciğer tüberkülozunda bronkoalveoler lavajdaki adenosin deaminaz aktivitesinin tanısal değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49: 237-45.
27. Piraz MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2: 1751-2.
28. Ozturk HS, Karaayvaz M, Kacmaz M, et al. Activities of the enzymes participating in purine and free radical metabolism in cancerous human colorectal tissues. *Canc Biochem Biophys* 1998; 16: 157-68.
29. Canbolat O, Durak I, Getin R, et al. Activity of adenosine deaminase, 5 nucleotidase, guanase and cytidin deaminase enzymes in cancerous and noncancerous human breast tissues. *Breast Canc Res Treat* 1996; 38: 189-93.
30. Collazos J, Espana P, Mayo J, et al. Sequential evaluation of serum adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis.