

Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Serum Adenozin Deaminaz (ADA) Düzeylerinin Balgam Yayma Negatifleşmesi ile İlişkisi

Oğuzhan Okutan, Zafer Kartaloğlu, Erdoğan Kunter, Murat Apaydın, Ahmet İlvan
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi

Özet

Amaç: Bu çalışma, balgam yayması pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi başlangıcında ve yayma negatifleştiğinde serum Adenozindeaminaz (sADA) düzeylerindeki değişikliği araştırmak ve diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkilerini saptamak amacıyla yapıldı.

Çalışmanın Tipi: İleriye dönük bir araştırma.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Bir Göğüs Hastalıkları Hastanesinin tüberküloz kliniği.

Çalışmanın Popülasyonu: Bu çalışmaya 48 yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hasta alındı. Hastaların tümü erkek olup yaş ortalaması $22,8 \pm 5,3$ (20-42) idi. Olgulardan 7'si nüks olup diğerleri yeni olgulardı. Sağlıklı 15 olgudan da kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Akciğer tüberküloz olgularında sADA düzeyleri $35,6 \pm 15,3$ (17-91) U/L iken kontrol grubunda $19,0 \pm 7,1$ (9-32) U/L olarak bulundu ($p < 0,001$). Tanısal açıdan sADA düzeyinin spesifitesi % 100, sensitivitesi % 50 olarak saptandı. Olgularımızın balgam yaymalarının negatifleşme süresi $4,2 \pm 2,1$ (2-9) haftaydı. Yayma negatifleştiğinde sADA düzeyi $38,2 \pm 13,9$ (13-76) U/L olarak bulundu ve tedavi başlangıcındaki sADA düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,3$). Ancak bu dönemde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) $74,3 \text{ mm/saat}$ 'den $48,9 \text{ mm/saat}$ 'e ($p < 0,001$) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri $69,6 \text{ mg/L}$ 'den $39,8 \text{ mg/L}$ 'ye ($p = 0,001$) düştü.

Son Söz: Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda balgamda basil negatifleşmesi sağlandığı dönemde akut faz reaktanları olarak kabul edilen ESH ve CRP düşerken sADA düzeyinin düşmediği gözlemlendi. Bu nedenle, akciğer tüberkülozunda devam eden kronik inflamasyonu gösterme açısından sADA'nın yararlı bir parametre olabileceği düşünülebilir.

Akciğer Arşivi: 2005; 6: 69-73

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, serum adenozin deaminaz, balgam yayma, negatifleşme

Summary

Relation of Serum Adenosin Deaminase (ADA) Levels with Sputum Smear Conversion in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Objective: This study aimed to investigate the changes in the serum adenosine deaminase (sADA) levels at the beginning and at the time when sputum smears turns out to be negative in patients with smear positive pulmonary tuberculosis and look for the relations among other clinical and laboratory parameters.

Design: A prospective study.

Settings: The tuberculosis clinic of a chest diseases hospital.

Patients: Forty-eight smear positive pulmonary tuberculosis cases were enrolled. All of the patients were male with the mean age of $22,8 \pm 5,3$ (20-42) years. Except for seven relapsed cases the others were newly diagnosed. Fifteen healthy people were taken as control group.

Results: Levels of sADA were $35,6 \pm 15,3$ (17-91) U/L in pulmonary tuberculosis patients while $19,0 \pm 7,1$ (9-32) U/L in the controls ($p < 0,001$). In terms of diagnostic value, sADA had a specificity of 100 % and sensitivity of 50 %. The time period between the beginning of the therapy and the conversion of sputum smear was $4,2 \pm 2,1$ (2-9) weeks. The mean level of sADA, when sputum smears turned out to be negative, was $38,2 \pm 13,9$ (13-76) U/L and was not statistically different from the values before the commencement of the therapy ($p = 0,3$). However, during this period erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C reactive protein (CRP) levels significantly decreased (from $74,3 \text{ mm/hour}$ to $48,9 \text{ mm/hour}$, $p < 0,001$; from $69,6 \text{ mg/L}$ to $39,8 \text{ mg/L}$, $p < 0,001$; respectively).

Conclusion: In the patients with pulmonary tuberculosis, at the time when sputum smears became negative, acute phase reactants (ESR and CRP) levels were lower than earlier values but this was not valid for sADA levels. So, sADA may be a useful parameter reflecting the ongoing chronic inflammation in patients with pulmonary tuberculosis..

Archives of Lung: 2005; 6: 69-73

Key Words: Tuberculosis, serum, adenosine deaminase, sputum smear, conversion

Giriş

Adenozindeaminaz (ADA) pürin nükleotid katabolizmasında, inozin ve deoksiinozin'i irreversibl olarak adenozin ve deoksiadenozin'e çeviren bir enzimdir. ADA, özellikle lenfositlerin proliferasyonu ve differansiasyonunda rol oynamaktadır. ADA aktivitesi lenfositik hücrelerde eritrositlere oranla 10 kat daha fazla bulunmaktadır. T lenfositlerde B lenfositlere göre daha yüksek oranda bulunur ve T hücre farklılaşması sırasında belirgin olarak artış göstermektedir. Bu nedenle, ADA hücre sel immünitenin bir göstergesi olarak da kabul edilmektedir. Vücut sıvılarında ve serumda ADA aktivitesinin çeşitli hastalıklarda arttığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu hastalıklar; tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidozis, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, brusella, akut pnömoni, romatoid artrit ve çeşitli malignitelerdir (1-3).

Tüberküloz plörezililerde plevral sıvı ADA ölçümünün tanıya katkısı olduğu ve tedavi ile plevral ADA düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (4-7). Öte yandan serum ADA (sADA) düzeyinin akciğer tüberkülozlu hastalarda yükseldiği ve tanısal amaçla kullanılabilceği pek çok çalışmada gösterilmiştir (8-10). Yine yapılan çalışmalarda sADA aktivitesinin tedavi sonrası düştüğü de bulunmuştur (11).

Balgam yaymada basil negatifleşmesinin tüberküloz tedavisinin netleşmesinde önemli bir basamak olduğu ve hastalığın iyileşme sürecinin başladığı kabul edilmektedir. Balgamda basil negatifleşmesinin olduğu sırada sADA düzeyi de düşmekte midir? Hastaya uygulanan tedavinin etkili olduğunu gösterme kriterleri içerisinde bulunan yayma negatifleşmesi ile sADA düzeyi arasında bir ilişki var mıdır? Bu soruların cevaplarını araştırmak amacıyla basil pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi başlangıcında ve yayma negatifleştiği sırada sADA düzeylerini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2003 ve Ekim 2003 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak balgam yayması pozitif saptanan 48 akciğer tüberkülozlu hasta alındı. Olguların tümü erkek olup yaş ortalamaları $22,8 \pm 5,3$ (Yaş aralığı: 20-42) idi. Hastaların 7'sinde önceden tüberküloz geçirme öyküsü vardı. Çalışmaya kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda (yaş ort: $21,8 \pm 1,5$) sağlıklı 15 erkek olgu alındı.

Tüm hastaların yakınmaları, sigara öyküsü ve önemli fizik muayene bulguları kaydedildi. Postero-anterior akciğer grafilerinde saptanan lezyonlar; hafif, orta derecede

de ilerlemiş ve çok ilerlemiş olarak sınıflandırıldı (12). Buna göre; Hafif, bir veya iki akciğerdeki dağınık hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/5'ini geçmemiş ve kavite bulunmayan lezyonlar. Orta derecede ilerlemiş, hafif ve orta yoğunluktaki lezyonların toplam alanı bir akciğerin tüm alanını veya koyu yoğunluktaki ve birbiri ile birleşik lezyonların toplam alanı bir akciğerin 1/3'ünü veya kavitelerin toplam çapı 4 cm'i geçmemiş lezyonlar. Çok ilerlemiş, orta dereceden daha fazla lezyonlar veya kavitelerin toplam çapı 4 cm'den büyük olması şeklinde tanımlandı.

Hastalarda rutin kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), biyokimyasal tetkikler, C reaktif protein (CRP) ölçümleri ve tüberkülin cilt testleri (TCT) yapıldı. Hastaların tümüne dörtlü antitüberküloz tedavi başlandı ve ikinci ayda balgam yayma negatifleşenlerde ikili olarak devam edildi ve altı aya tamamlandı. İkinci ayda yayma pozitifliği devam eden olgularda dörtlü tedavi bir ay daha uzatıldı. Balgam yayma takipleri haftalık olarak yapıldı. Üst üste iki balgam yaymanın negatif olarak geldiği hafta negatifleşme haftası olarak belirlendi. Bu dönemde, sADA, ESH, CRP ölçümleri ve radyolojik değerlendirmeler yapıldı.

Hastalar yayma negatifleşme sürelerine göre üç gruba ayrıldı. Buna göre;

Grup 1: yayma sonuçları 2 ile 4 haftada negatifleşenler (n=18),

Grup 2: yayma sonuçları 5 ile 7 haftada negatifleşenler (n=18) ve

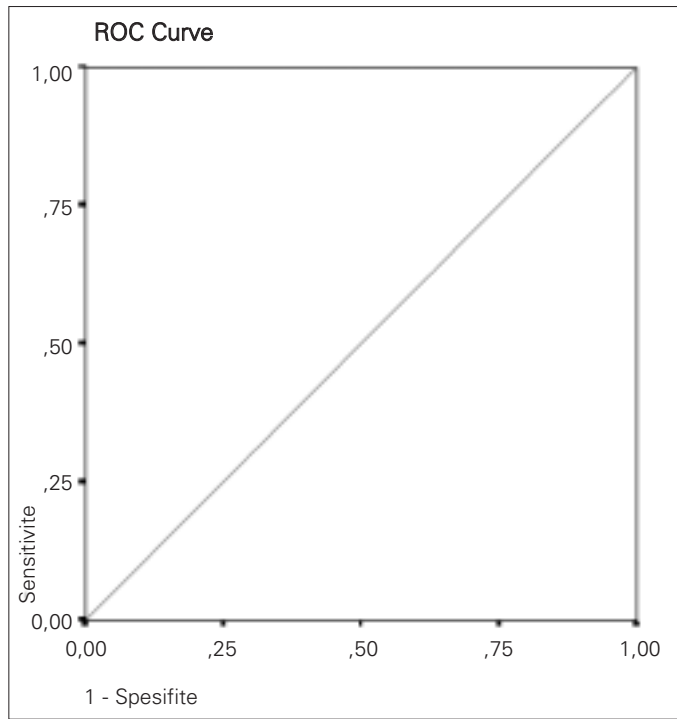
Grup 3: yayma sonuçları 8 hafta ve daha uzun sürede negatifleşenler (n=12) olarak sınıflandırıldı.

Balgam yayması negatifleşmeyen hastamız ya da primer ilaç direnci saptanan hastamız yoktu.

Serumda ADA ölçümleri için tüm olgulardan alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve ölçüm zamanına kadar -80°C 'de saklandı. Laboratuvarında ölçüm aşamasında serumlar çözülerek Guisti'nin kolorimetrik yöntemi ile ölçümler yapıldı (13).

İstatistiksel Analizler

Elde edilen sonuçlar ortalama \pm SD olarak belirlendi. Hastalarda elde edilen sADA düzeyinin tanısal değerini belirlemek için spesifite ve sensitivite değerleri saptandı. Bunun için sADA cut-off değeri kontrol olgularındaki ortalamaya 2SD ilave edilerek bulundu (14). Ayrıca ROC (Receiver Operator Characteristics) analizi de yapıldı. Radyolojik yaygınlık ile sADA düzeyi arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. Tedavi başlangıcı ve yayma negatifleştiği zaman ölçülen parametrelerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Radyolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde ki-kare yapıldı.



Şekil 1: Serum ADA için ROC eğrisi.

Yayma negatifleşme sürelerine göre 3 gruba ayrılan hastaların sADA düzeyleri arasındaki değişiklikler ANOVA testi ile araştırıldı. Nüks olgular ile yeni olgular arasındaki sADA düzeyi farklılığı parametrik test varsayımları yerine getirilmediği için Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Yanılma düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda ortalama sADA düzeyi $35,6 \pm 15,3$ (aralık: 17-91) U/L olup kontrol grubunda $19,0 \pm 7,1$ (aralık: 9-32) U/L olarak bulundu ($p < 0,001$). Tanısal amaçla saptanan cut-off değeri $33,2$ U/L olarak alındığında spesifite %100, sensitivite %50 olarak bulundu (Şekil 1).

Balgam yayma sonuçları hastalarda ortalama $4,2 \pm 2,1$ (aralık: 2-9) haftada negatifleşti. Balgamda basil negatifleştiğinde sADA düzeyi $38,2 \pm 13,9$ (aralık: 13-76) olarak bulundu. Tedavi başlangıcındaki sADA düzeyi ile yayma negatifleşmesinin sağlandığı dönemdeki ADA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu

Tablo I: Tedavi başlangıcında ve balgam yayma negatifleştiğinde serum adenzin deaminaz (sADA), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) ve kan sayımı sonuçları.

Ölçümler	Tedavi Öncesi	Yayma Negatifleşmesi Sırasında	p Değeri
(Ortalama \pm SD)			
sADA (U/L)	$35,6 \pm 15,3$	$38,2 \pm 13,9$	0,3
ESH (mm/saat)	$74,3 \pm 22,5$	$48,9 \pm 27,8$	$<0,001$
CRP (mg/L)	$69,6 \pm 42,1$	$39,8 \pm 39,2$	0,001
Lökosit (/mm ³)	9793 ± 2447	10189 ± 2974	0,4
Lenfosit (/mm ³)	1487 ± 504	1676 ± 428	0,051

Tablo II: Akciğer tüberkülozlu hastalarda radyolojik yaygınlığın tedavi öncesi ve yayma sonuçları negatifleştiğindeki durumu.

Radyolojik Yaygınlık	Tedavi Öncesi		Yayma Negatifleşmesi Sırasında	
	n	Yüzdesi	n	Yüzdesi
Hafif	4	8,3	8	16,6
Orta	21	43,8	21	43,8
İleri	23	47,9	19	39,6

Tablo III: Yayma negatifleşme sürelerine göre 3 gruba ayrılan hastalarda sADA düzeyleri.

Gruplar	Tedavi öncesi	Yayma Negatifleştiğinde
	sADA	sADA
Grup 1 (n=18)	$34,2 \pm 10,5$	$38,2 \pm 12,3$
Grup 2 (n=18)	$36,5 \pm 20,5$	$40,8 \pm 17,9$
Grup 3 (n=12)	$36,3 \pm 13,3$	$38,2 \pm 8,8$

($p=0,3$). Ancak bu dönemde ESH ve serum CRP düzeyleri anlamlı olarak düştü (Tablo I). Tedavi başlangıcındaki radyolojik yaygınlık ile sADA düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,2$). Negatifleşme sırasında hastalarda gözlenen radyolojik değişiklikler de anlamlı değildi (Tablo II). Negatifleşme süresine göre 3 grupta incelenen hastaların sADA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo III). Yeni

tüberküloz olguları ile nüks olgular arasında sADA düzeyi açısından gerek tedavi başlangıcında gerekse yayma negatifleştiğinde anlamlı olarak fark bulunmadı ($p=0,1$).

Yaş, sigara kullanımı, klinik ve TCT ile sADA düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tartışma

Bu çalışmada, aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda sADA düzeyinin tanısal olarak yüksek bir spesifiteye sahip olduğu, bu hastalarda balgam yayma sonuçları negatifleşirken sADA düzeyinin değişmediği, ancak akut faz reaktanı olarak düşünülen ESH, CRP'nin düştüğü saptandı. Yine balgam negatifleşirken sADA gibi lökosit, lenfosit sayılarının da değişmediği ve radyolojik olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü.

ADA hücrel immün cevabın uyarılması sonucu artmaktadır. Özellikle T lenfositlerin çoğalması ile beraber ADA aktivitesinin de arttığı bilinmektedir (4,15). Öte yandan tüberkülozlu hastalarda T lenfosit aktivitesinin yükseldiği saptanmıştır (16-18). Bu nedenle tüberkülozlu hastalarda ADA aktivitesinde artış olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sADA için tanısal spesifite % 87 - 94,5 ve sensitivite % 71 - 100 olarak bildirilmiştir (8,10,19,20,21). Bizim çalışmamızda saptadığımız cut-off değerine göre elde ettiğimiz spesifite değeri yüksek iken, sensitivite değerinin literatüre göre daha düşük olduğunu gözledik.

ADA aktivitesinin tüberküloz tedavisine cevabı değerlendirmede kullanılabileceği de bildirilmiştir (11). Tedavinin başlamasıyla beraber ilk iki ayda sADA düzeyinin düştüğü ve tedavi bitiminde normale döndüğü gösterilmiştir. Çalışmamızda yayma negatifleşme süresi ortalama 4 hafta olmasına karşın sADA düzeyinin bu dönemde düşmediği görüldü. Bu sonuçlar lenfosit ve lökosit sayılarının seyri ile uyumlu olmakla beraber, erken dönemde sADA düzeyinin düştüğünü gösteren çalışmalar ile uyumlu değildir. Yayma negatifleşme sürelerine göre hastaların erken ya da daha geç negatifleşme durumları göz önüne alınarak sADA düzeyleri incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadı.

Akciğer tüberkülozu tedavisinde hastalarda tedaviye cevabı belirleyen en önemli kriter balgamda basil negatifliğinin elde edilmesidir. Bu dönemde tedavinin etkisi kanıtlanmış olmaktadır. Eğer primer ilaç direnci yok ise basil negatifleşmesi olguların hemen hemen tümünde 2 ile 12. haftalarda olmaktadır. Bu sırada radyolojik olarak hastalık bulguları tamamen kaybolmamaktadır. Hastalığın iyileşme sürecinin 6. ayda tamamlandığı bilinmektedir. Her ne kadar negatifleşme sırasında akut faz reak-

tanları olarak bilinen ESH ve CRP düzeyleri anlamlı bir düşüş gösterebilir de hastalığın aktivitesinin bu dönemde devam ettiği düşünülmektedir. Hastalarımızda negatifleşme döneminde sADA düzeyinin düşmemesi bundan kaynaklanmış olabilir. Nitekim lökosit ve lenfosit sayılarında bu dönemde değişiklikler olmadığını da gözledik. Literatürde balgam negatifleşmesi sırasında sADA aktivitesini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz veriler bulunmamaktadır. Ayrıca ilaç direnci bulunan olgularda sADA aktivitesinin seyri bilinmemektedir. Bu hastalarda, yayma pozitifliği devam ettiği süre içerisinde sADA düzeyinin yüksek seyretmesi beklenir. İlaç direnci olan hastalarda yapılacak çalışmalar ile lenfosit ve ADA arasındaki ilişkiler biraz daha aydınlatılabilir.

Sonuç olarak, akciğer tüberkülozlu hastalarda sADA'nın yüksek spesifiteye sahip bir parametre olduğu görülmüştür. Balgam yaymada negatifleşmenin sağlandığı dönemde akut faz reaktanları düşerken sADA düzeyi düşmemektedir. Bu nedenle tüberküloz gibi kronik bir infeksiyonda sADA'nın hastalığın seyrini takip etmede kullanılabilecek iyi bir parametre olabileceği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Koehler LH, Benz EJ. Serum adenosine deaminase methodology and clinical applications. *Clin Chem* 1962;8: 133-40.
2. Goldberg DM, Fletcher MJ, Watts C. Serum adenosine deaminase activity in hepatic disease. A comparative enzymological evaluation. *Clin Chim Acta* 1966;14: 720-8.
3. Nishikawa H, Suga M, Ando M, et al. Serum adenosine deaminase activity with *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest* 1988;94: 1315.
4. Baganha MF; Pego A, Lima MA, et al. Serum and pleural adenosine deaminase: correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97: 605-10.
5. Segura RM, Pascual C, Ocana I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989;22: 141-48.
6. Ungerer JP, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994;106: 33-7.
7. Shibagaki T, Hasegawa Y, Saito H, et al. Adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusion. *J Lab Clin Med* 1996;127: 348-52.
8. 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.
9. Mishra OP, Yusuf S, Ali Z, et al. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in children with tuberculosis. *J Trop Pediatr* 2000;46: 175-8.
10. Canbulat 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.

11. Collazos J, Espana P, Mayo J, et al. Sequential evaluation of serum adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis. *Chest* 1998;114: 432-5.
12. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. *Crofton & Douglas's Respiratory Diseases* 4th Ed. Oxford: Blacwell Scientific Publications, 1989: 409-10.
13. Guisti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer UH (ed). *Method of enzymatic analysis*. New York: Academic Press, 1974: 1092-9.
14. Katz DL. *Epidemiology biostatistics and preventive medicine review*. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 43-8.
15. Pushpakom R, Ong-Ajyooth S, Bovornkitti S. The association of adenosine deaminase activity with T-lymphocytes and subsets in pulmonary tuberculosis and bronchogenic carcinoma. *J Med Assoc Thai*. 1990;73: 244-8.
16. Dunlap NE, Briles DE. *Immunology of tuberculosis*. *Med Clin North Am* 1993;77: 1235-51.
17. Orme IM, Roberts AD, Griffin JP, Abrams JS. Cytokine secretion by CD 4 T lymphocytes acquired in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol* 1993;151: 518-25.
18. Lai CKW, Ho S, Chan CHS, et al. Cytokine gene expression profile of circulating CD4+ T cells in active pulmonary tuberculosis. *Chest* 1997;111: 606-11.
19. Lakshmi V, Rao RR, Joshi N, Rao PN. Serum adenosine deaminase activity in bacillary or paucibacillary pulmonary tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol*. 1992;35: 48-52.
20. Alataş F, Uslu S, Moral H ve ark. Akciğer tüberkülozunda serum adenozin aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51: 277-81.
21. Hatipoğlu K, Yüksekol İ, Özkan M ve ark. Tüberküloz tanısında serum adenozin deaminaz ölçümünün önemi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45:165-8.