

Posthepatitik Siroz Vakalarında Serum "Angiotensin Converting Enzyme" Düzeyleri

SERUM ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME LEVELS IN POSTHEPATITIC CIRRHOSIS

M. Akif KARAN*, Cemil TAŞÇIOĞLU*, Nilgün Boz ERTEN*, Nihal SALMAYENLİ",
Sezai VATANSEVER*, Osman ERK*, Kerim GÜLER*, Abdülkadir KAYSI*

* İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
** İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Biokimya Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Karaciğer sirozu tanısı konulmuş, HBV, HCV, HBV+HCV veya HBV+HDV virus göstergeleri pozitif bulunan 27 hastada serum ACE düzeyleri tayin edildi; 20 sağlıklı erişkin kontrol grubunu oluşturdu. Hem tüm sirozlu hastalar hem de kompanse veya dekompanse sirozlu alt gruplar kontrol grubu ile ve kompanse ve dekompanse hastalar birbirleri ile karşılaştırıldığında serum ACE düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. ACE düzeylerinin posthepatitik siroz vakalarında siroz tanısı veya dekompanse kriteri olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu,
Angiotensin-Converting enzim

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:146-148

SUMMARY

It was determined serum angiotensin-converting enzyme levels of twentyseven patients diagnosed to have liver cirrhosis with seropositivity of hepatitis B, C, B+C or B+D viruses. The control group consisted of twenty healthy adults. There were no significant differences between whole cirrhotic, compensated or decompensated cirrhotic patients and control group, and between compensated and decompensated cirrhotic patients. We conclude that serum ACE levels are not a diagnostic test and a decompensation criteria for posthepatitic liver cirrhosis.

Key Words: Hepatic cirrhosis,
Angiotensin-converting enzyme

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6:146-148

Angiotensin-converting enzyme (ACE) angiotensin Tin angiotensin II'ye dönüşmesini katalize eden ve bradikininin inaktive eden bir enzimdir. Esas olarak pulmoner endotelin luminal yüzeyinde bulunur (1,2), inaktivasyon yeri kesin olarak bilinmemektedir (3) Sarkoidoz başta olmak üzere, hipertroidi, retinopati diabetik hastalar, Gaucher hastalığı, lepra, silikozis ve asbestoziste serum ACE aktivitesinin yükseldiği gösterilmiştir (3-7). Serum ACE düzeylerinin karaciğer fonksiyon bozukluklarında da arttığı bildirilmektedir. ACE'nin yüksek bulunduğu kronik karaciğer hastalıklarını bildiren yazılarda hastalığın etyolojisinin dikkate alınmadığı gözlenmektedir. Biz viral orjinli, değişik evreli siroz hastalarında serum ACE düzeylerini tayin ederek karaciğer hastalığını değerlendirmede kullanılan diğer biokimya testleri ile karşılaştırdık.

Geliş Tarihi: 27.03.1995

Yazışma Adresi: Dr. M.Akif KARAN,
İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çapa-İSTANBUL

MATERYAL VE METOD

VAKALAR

Karaciğer sirozu tanılı 27 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Siroz tanısı karaciğer iğne aspirasyon biopsisi ile alınan materyelin mikroskopik tetkiki ile histopatolojik veya laparoskopik olarak makroskopik desteklendi. Vakalarımızın 18'inde HBsAg (+), 6'sında Anti-HCV (+), 1'inde HBsAg ve Anti-HCV (+), 2'sinde HBsAg ve Anti-Delta (+) idi. 14 hasta erkek, 13 hasta kadın olup yaşları 18-75 yaş arasında değişmekte olup ortalama 50.07 olarak bulundu.

Vakalarda asit, ikter, kanama veya ansefalopati hikayesi var ise dekompanse, yoksa kompanse karaciğer sirozu olarak kabul edildiler (8). Buna göre 8 vaka kompanse, 19 vaka dekompanse karaciğer sirozu idi.

Kontrol grubu 10'u erkek, 10'u kadın, yaşları 21-47 arasında (ortalama 28.65) 20 sağlıklı erişkin oluşturdu.

YÖNTEMLER

Serum ACE tayini Technicon RA-1000 otomasyon aleti ile yapıldı. ACE aktivitesi Furil-akriloid-fenilalanin-

glisil-glisin (FAPGG)'in 340 nm dalga boyundaki absorbanansı ve ACE etkisi ile FAPGG'nin FAP+GG'ye yıkılması sonucu, zaman içindeki FAPGG absorbanansındaki azalma ölçülerek tayin edildi. 30-37°C'daki çalışma şartlarında bir dakikada bir mikromol FAP oluşumunu katalize eden enzim aktivitesi bir ünite enzim aktivitesi olarak tanımlandı (2,9,10,11).

. Prealbümin düzeyleri radyal immündefüzyon yöntemi ile Behring ticari plakları kullanılarak tayin edildi. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz, gamma-glutamil transferaz (GGT) düzeyleri Technicon RA-XT seçimli analizöründe enzimatik yöntemlerle tayin edildi. Albümin düzeyi Technicon SMA 12/90 otoanalizöründe bromcresol green (BCG) yöntemine göre tayin edildi, bilirubin düzeyleri Jendrassik -Grof yöntemine göre manuel olarak tayin edildi. Angiotensin I ve aldosteron RIA ile Hering ticari kitleri kullanarak tayin edildi.

İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Gruplardaki değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandıktan sonra, aralarındaki farkların anlamlılıklarını araştırmak için "eşlenmemiş seri t-testi", parametreler arasındaki bağıntıları araştırmak için de "Pearson-Bravais korelasyon katsayısı" denklemi kullanıldı.

BULGULAR

1. Hasta ve kontrol gruplarının ACE düzeyleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının serum ACE düzeyleri

Hasta grupları	ACE Düzeyleri (ortalama±Standartsapma (U/L))
Karaciğer Sirozu Olguları (n=27)	33.37±27.40
Kompanse Karaciğer Sirozu Olguları (n=8)	30.62±19.09
Dekompanse Karaciğer Sirozu Olguları (n=19)	34.52±31.82
Kontrol grubu (n=20)	33.30±8.57

2. Tüm sirozlu hastalar grubu ile dekompanse ve kompanse sirozlu hastalardan oluşan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sirotik grup-kontrol grubu karşılaştırıldığında: t-0.01, p>0.05

Kompanse grup-kontrol grubu karşılaştırıldığında: t-0.639, p>0.05

Dekompanse grup-kontrol grubu karşılaştırıldığında: t-0.166, p>0.05

Kompanse grup-dekompanse grup karşılaştırıldığında: t-0.332, p>0.05

3. Serum ACE düzeyleri ile angiotensin-1 düzeyleri arasında ihmal edilebilir düzeyde bir bağıntı bulunmuştur. Serum ACE düzeyleri ile aldosteron düzeyleri arasında bulunan negatif, zayıf bağıntı istatistiksel olarak anlamlı değildi (r-0.34, t=1.922, p>0.05).

4. Çalışma grubunda prealbümin düzeyi 8.01 ±2.85 mg/dl olup serum ACE düzeyleri ile prealbümin düzeyleri arasında anlamlı, orta derecede, negatif bir bağıntı bulunmuştur (r-0.54, t-3.208, p<0.01).

5. Hastaların protrombin oranı (hastanın protrombin zamanı kontrole oranı) 1,27±0.23 olup serum ACE düzeyleri ile protrombin aktiviteleri arasında anlamlı, orta derecede, pozitif bir bağıntı mevcuttu (r-0.67, t-4,036, p<0.001).

6. Serum ACE düzeyleri ile total bilirubin, alkalen fosfataz, albümin, ALT, AST, LDH, GGT düzeyimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı tespit fc_ memiştir.

TARTIŞMA

Nonspesifik bir karboksipeptidaz olan ve tüm vücuda yayılmış olarak bulunan "angiotensin-converting enzyme" (ACE) düzeyleri birçok hastalıkta yükselmektedir. ACE düzeylerinin kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu ve akut hepatitte arttığı, hepatosteatozda normal, ekstrahepatik kolestatizda ise normalin altında düzeylerde olduğu bildirilmiştir (3,12,13). Günümüzde ACE'nin yükseldiği en önemli hastalık olarak sarkoidoz bilinirken, bir grup Japon yazar ülkelerinde sarkoidozun daha seyrek rastlanan bir hastalık olduğunu, ACE yüksek bulunan bir hastada öncelikle bir karaciğer hastalığı aranmasının daha yerinde olduğunu iddia etmektedir (3).

Karaciğer sirozunda ACE'nin yüksek bulunduğu bildirilen bir yazıda, incelenen 49 hastanın 7'sinde HBsAg(+) bulunmuş, diğer hastaların etyolojisi hakkında bilgi verilmemiştir (13). Bir diğer yazıda da etyolojik faktörler hakkında bilgi yoktur (3). ACE'nin karaciğer sirozunda yüksek bulunduğunu bildiren yazılar genellikle Japonya kaynaklıdır. Gelişmiş ülkelerde sirozun en sık nedeninin alkol olduğu bilinmektedir.

Biz hepatit göstergeleri en az bir virusa karşı pozitif olan, yoğun alkol alım anamnezi olmayan ve en az 5 yıldır da alkol almayan 27 hastanın ACE düzeylerini araştırdık ve kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediğini bulduk. Hastalar kompanse ve dekompanse karaciğer sirozu olarak gruplandırıldığında da ACE düzeyleri yine anlamlı bir farklılık göstermemekte idi. Bulgularımız literatürde bildirilenlere uymamaktadır.

ACE alkol ile metabolizması değişen bir enzim olabilir mi? Okuno ve arkadaşları karaciğer hastalığı gelişmiş olan kronik alkolik 47 hastada ACE düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuştur; hastalar 4 hafta süreyle alkol almadıklarında, karaciğer hücre hasarını gösteren AST, ALT ve LDH gibi enzimler normale dönerken, ACE aktivitelerinin yüksek kaldığını göstermiştir. Bu

hastalarda ACE alkalen fosfataz, GGT ve monoaminoksidaz ile korelasyon göstermektedir (14). Bu bulgular alkoliklerde ACE yükselmesinin kronik alkol tüketiminin hepatic nonparankimal sistemler üzerinde etkisi ile ilişkili olduğunu telkin etmektedir. Fare deneyleri ise bunun tersine sonuçlar vermiş ve ACE'nin alkolün uyardığı bir enzim olmadığını düşündürmüştür (15),

Çalışmamızda ACE ile prealbumin ve protrombin aktivitesi arasında orta derecede bir bağıntı bulunmuştur. Prealbumin karaciğer hastalığında kullanılan biokimyasal testler içinde en spesifiklerinden olup diğer testlerden daha duyarlıdır (16). Burada ACE'nin en duyarlı testlerle istatistiksel olarak anlamlı, ancak orta derecede korelasyon göstermesi dikkati çekmektedir. ACE ile angiotensin I, aldosteron, albumin, bilirubin, alkalen fosfataz, ALT, AST, LDH, GGT düzeyleri arasında anlamlı bir bağıntı saptanmamıştır, benzer sonuçlar literatürde de bildirilmiştir (13).

Sonuç olarak, ACE düzeylerinin posthepatik karaciğer sirozu vakalarında tanı ve kompensasyon kriteri olarak kullanılamayacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Caldwell PBR, Seagal BC, Hju KC et al. Angiotensin converting enzyme, vascular endotelial localisation. *Science* 1976; 191:1050-3.
2. Cushman DW, Cheung HS. Spectrophotometry assay of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol* 1971; 20:1637-41.
3. Matsuki, Sakata T.. Angiotensin-converting enzyme in disease of the liver. *Am J Med* 1982; 73: 549-51.
4. Alhene-Gelas F. Weare JA. Johnson RL Jr. Erdos EG. Measurement of human converting enzyme reveal by direct radiolmmunassay. *J Lab Clin Med* 1983; 101:83-87.
5. Yotsumato H, Imai J, Kuzuya N, Uchimura H, Matzukai F. Increased levels of serum angiotensin-converting enzyme activity in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1982; 96:326-28.
6. Ferit Oktay. Hipertirodide tedavi öncesi ve sonrasında tiroid hormonları ile SCE aktiviteleri arasında ilişki. Uzmanlık tezi, İstanbul Tıp Fakültesi 1986.
7. Silverstein E, perschuk LP, Friedland S. Immunoflorescent detection of angiotensin-converting enzyme in Gaucher's cells. *Am J Med* 1980; 69: 408-10.
8. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J (Eds). *Disease of the liver and biliary system*. Ninth Ed. Oxford Blackwell scientific publications, 1993; 357-70.
9. Harjanne . Automated kinetic determination of angiotensin-converting enzyme in serum., *Clin Chem* 1984; 30: 901-5.
10. Holmgvist B, Bunn P, Riodan JF. A continious spectro-photometric assay for angiotensin-converting enzyme. *Annals Biochem* 1979; 95: 570-4.
11. Schmitz O, Romer FK, Albert KG, et al. Angiotensin-converting enzyme in diabetes mellitus: Dependence on metabolic aberation. *diabet Metab* 1983; 9:179-85.
12. Cugini P, Letizia C, Lucia P, Di-Palma L, Scuro D., The circadian rhythm of serum angiotensin-converting enzyme is disrupted in ascitic liver cirrhosis. *Enzyme* 1989; 41: 94-100.
13. Sakata T, Takanego N, endoh T, Wada O, matsuki K. Diagnostic significance of serum angiotensin-converting enzyme activity in biochemical tests with special reference to chronic liver disease. *Jpn J Med* 1992; 30(5): 402-7.
14. Okuno F, Ara M, Ishii H, Shlgeta Y, ebihora Y, takogi S, Tsuchiya M. Mild but prolonged elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity in alcoholics. *Alcohol* 1986; 3(6): 357-9.
15. Antoniello S, Auletta M, Vatlero V, Nigro C, cacciatore L. Angiotensin-converting activity in experimental alcoholic fatty liver of the rat. *Enzyme* 1988; 40(1): 14-17.
16. Rondona M, Mllanil L, Merkel C, Cerefano L, Gatta A. Value of prealbumin plasma levels as liver test. *Digestion* 1987; 37(2): 72-78.