

ADENOZİN DEAMİNAZ'IN TÜBERKLOZ PERİTONİT VE DİĞER NEDENLERLE OLUŞAN ASİT'İN AYIRICI TANISINDAKİ ÖNEMİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)
Araş. Gör. Meltem ÖZDEN

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman KAPLAN

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ ve AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL ve METOD	41
BULGULAR	47
SONUÇLAR	55
TARTIŞMA	61
ÖZET	67
SUMMARY	68
KAYNAKLAR	69

ÖNSÖZ

Çalışmalarım esnasında her aşamada yardım ve desteğini gördüğüm, tez danışmanım Yrd.Doç.Dr.Abdurrahman KAPLAN'a, Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Sayın Prof.Dr.Belkıs AYDINOL, Sayın Doç.Dr.Nuriye METE, Sayın Dr.Birgül IŞIK ve tüm biyokimya çalışanlarına, ayrıca materyal toplama aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve bana her türlü maddi ve manevi desteği sağlayan aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Ars.Öğr. Meltem Özlen ÖZDEN

DIYARBAKIR - 1994

BİRİS ve AMAÇ

Adenozin deaminaz (ADA), purin katabolizmasında adenozinin inozine, deoksiadenozinin deoksiinozine hidrolizini katalizleyen bir enzimdir (3,6,20,36,37,42,44,53,63,67). ADA incelenen birçok memeli dokusunda tespit edilmiştir. ADA'yı primer olarak 20'inci kromozom üzerindeki tek bir genetik lokus kontrol eder(2).

2-Deoksiadenozinin ve edonozinin deaminasyonunu katalizleyen ADA'nın, immun sisteminin fonksiyon ve gelişiminde önemli olduğu bilinir (21,22). ADA hücressel immun yanıt esnasında, lenfositlerin proliferasyonundaki önemli rolüyle purin yıkım yolunun enzimidir (54).

ADA organizmada bir çok dokuda yaygın olarak bulunmasına rağmen lenfoid dokuda büyük bir öneme sahiptir (5,6,17,44,47,61). Özellikle başta T-lenfositler olmak üzere lenfositlerdeki düzeyi, eritrositlerden 10 kez daha yüksektir. Aynı zamanda T-lenfositlerdeki aktivitesi B-lenfositlere göre daha da yüksektir (6,37,42,62) ve tersine olarakta T-hücre differansiasyonunun derecesi ile orantılıdır (18,39). Bu enzimin aktivitesi, kombine immun yetmezlikte azalması nedeni ile önem kazanmıştır (2).

1956 yılında Dr.Max Wintrobe, yayınladığı kitapta; lenf düğümlerindeki stratejik konumları nedeniyle, adenozinazda zengin olan lenfositlerin, metabolizmasının toksit ürünlerinin yok edilmesinde faydalı olduklarını ileri sürmüştür (23). Böylece 35 yıl önce purin metabolik

yolundaki ADA eksikliği ile immüfonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiye işaret edilmiştir (23).

İnsan purin katabolizmasındaki ilginç bir özellik 1972 yılında ağır kombine immün yetmezlik sendromu olarak adlandırılan kalıtsal bir hastalık üzerine yapılan çalışmalar sonucu gündeme gelmiştir. Bu hastalıkta kişiler genellikle fatal (öldürücü) seyirli infeksiyöz hastalıklara maruz kalırlar, çünkü antijenik uyarıya immün cevap oluşturabilme yetersizliği vardır. Bu durumdan hem B hem de T-lenfositler etkilenir ve antikorların sentezlenebilmesi için hiç bir hücre sınıfı proliferer olmaz bir çok benzer vakada yıkıcı enzim ADA'nın kalıtsal eksikliği söz konusu olmuştur. Bu ilginç buluş daha yoğun araştırmaları doğurmuş ve bugün bu durum için mantıklı bir tanımlama üretmiştir. ADA önce deoksiadenozin üzerine etki eder, ki bu substrat DNA yıkım ürünlerinden biridir. Daha sonra beyaz kan hücreleri bol miktarda yıkım enzimi içindikilerinden (nükleozit kinazlarda dahil) böylece adenozin beyaz hücrelerde birikerek kendilerine karşılık gelen nükleotidlere dönüşürler. Bunlar, ribonükleotidlerden deoksiribonükleotidlerin sentezini inhibe ederek DNA replikasyonunu potant olarak inhibe ettiği bilinen dADP'yi kapsar. Beyaz hücreler immün cevap için proliferer olmak zorundadır. Proliferer olma kabiliyetleri ve böylece immün cevap oluşturabilmeleri DNA ve prekürsörlerinin sentezine ihtiyaç duyar. Bunun için ek mekanizmalar gerekir. Çünkü dADP'nin beyaz hücreleri proliferer olmadığı durumlarda bile öldürdüğü bulunmuştur (39).

ADA aktivitesi, mikrobakteriyel antijene karşı hücrel immün yanıtın bir sonucu olarak artar. Bu da T-lenfositlerin olgunlaşma süresine bağlıdır. T-lenfositlerde bol bulunan bir enzim olan ADA'nın hücrel immünitenin uyarıldığı hastalarda plazma aktivitesinin yükseldiği bildirilmiştir (44).

Tüberküloz peritonit de bu hastalıklardan biridir. Tüberkülozda karın iltahabı oldukça geneldir ve tüberküloz peritonit gelişmekte olan ülkelerde asitin önemli bir nedenidir (14). Diğer taraftan, batı dünyasında da HIV enfeksiyonuna bağlı bölgelerde pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz insidansının yükselmiş olduğu ispatlandı. Bu yüzden asitli hastalarda karın tüberkülozunun teşhisi göz önünde tutulmalıdır (12,34). Karın tüberkülozunun görünüş semptomu çeşitlidir ve rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler spesifik sonuçlar vermeyebilir (54). Bakteriyolojik testlerde duyarsız ve uzun zaman alır (54,65). Histolojik çalışmalar bütün tıp enstitülerinde uygun olmayabilir veya bu hastalarda tehlikeli olup sadece abdominal tüberküloz teşhisinden şüphelenildiğinde uygulanabilmektedir (65). Asit sıvısındaki ADA aktivitesi peritonitin (37,65) ve diğer nedenlerle oluşan asitin teşhisinde yararlı olabilir (38,44).

Bu bilgilerin ışığında, tüberküloz peritonitin ayırıcı tanısında ADA düzeylerinin önemini araştırmayı, ayrıca bu tayin metodunun laboratuvarımızda rutin kullanılmasını sağlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KARIN BOŞLUĞU VE PERITONEUM

Embryonal hayatın ilk çağlarında coelom denilen gövde boşluğu tek bir boşluktan ibarettir. Sonra kalp taslağının altında bulunan ve önden arkaya doğru büyüyen septum transversum ile sağdan ve soldan gelen membrana pleuroperitonealis'lerin birleşmesinden diafragma meydana gelir ve bu şekilde gövde boşluğu (coelom), karın ve göğüs boşluğu olmak üzere, iki boşluğa ayrılmış olur. Karın boşluğu yukarıda ve aşağıda kemikten yapılmış iki çerçeve ile sınırlanmıştır. Arkada ortada bu iki çerçeve yukarıdan aşağıya uzanan omurga ile birlikte bağlanmıştır. Yukarıdaki çerçeveyi (apertura thoracis inferior) meydana getiren kaburga ve vertebra'lar sternum'a az çok hareket edebilecek bir şekilde bağlı olduklarına göre, karın boşluğunun üst çerçevesi genişlik ve durumunu bir miktar değiştirebilir. Alt çerçeveyi teşkil eden pelvis'i meydana getiren kemikler ise birbirine oynamaz eklemlerle bağlanmıştır. Bundan dolayı alt çerçeve (pelvis) genişliğini değiştiremez. Arkada bu iki kemik çerçeve arasında bulunan columna vertebralis, bilhassa lumbal kısımda çeşitli hareketler yapar ve bu hareketleri ile karın boşluğunun şekil, durum ve hacmi üzerine etki yapabilir. Karın boşluğu yukarıda diafragma ile göğüs boşluğundan ayrılmıştır. Diafragma bir kubbe şeklinde yukarıya yükseldiğine göre, karın boşluğunun yukarı kısmı, göğüs kafesinin alt kısmını da işgal eder. Altta karın boşluğu

kas ve zarlardan yapılmış diafragma pelvis ile kapatılmıştır. Karnın ön ve yan duvarları apertura thoracis inferior ile pelvis'in üst kenarları arasında gelişmiş karın kasları ve zarları tarafından yapılmış. Arkada, columna vertebralis'in her iki tarafında musculus psoas ve musculus quadratus lumborum karın arka duvarlarını tamamlarlar.

Karnın şekli ve boşluğu hacmi başlıca üst ve alt çerçevelerinin büyüklüğüne ve bunların arasında bulunan columna vertebralis kısmının uzunluk ve durumuna bağlıdır. Bundan başka karın boşluğunun ön ve yan duvarlarını yapan kasların gelişme derecesi ve tonusunun da karın boşluğunun şekil ve hacmi üzerinde etkisi vardır.

Kadınlarda toraks dar ve pelvis nisbeten daha geniş olduğu için, karın boşluğunun aşağı kısmı erkeklere nisbeten umumiyetle daha geniş olur. Aynı cinsten de, vücudun tiplerine göre karın boşluğunun şekli değişir. Dar göğüslü astenik tip insanlarda karın boşluğu dar ve umumiyetle küçük, göğüs kafesleri kısa, fakat aşağı kısmı geniş olan piknik tip insanlarda karın boşluğu umumiyetle daha geniş olur ve yuvarlak şekil alır.

Arkadan öne doğru çıkıntı yapan üçüncü ve dördüncü lumbal vertebra'lar ve bunların iki tarafında bulunan psoas kasları karın boşluğunun aşağı kısmını daraltırlar. Bu çıkıntıyı azaltmak ve aynı zamanda pelvis açıklığına öne kaldırmak suretiyle karın boşluğunun aşağı kısmının bir miktar genişletmek mümkündür. Bebe kadınlarda

gövdenin durumunda ve yürüyüşte husule gelen değişiklikler bu sebeplerden ileri gelmektedir. Bebe kadınların istemeyerek aldıkları bu durum sonucunda, lumbal lordozun azalması ve pelvis açıklığının öne kalkması ile, büyümekte olan uterus için fazla yer sağlanır.

Pritoneum:Karın duvarının boşluğuna bakan yüze her tarafta peritonla örtülüdür. Bu peritona parietal periton derler. Boşluğun içinde bulunan organları örten peritona visceral periton derler. Organları örten visseral periton hiçbir yerde kesilmeden karın duvarını örten parietal periton ile uzanır.Zaten visseral periton,parietal peritonun iki yaprak halinde karın boşluğuna doğru verdiği uzantılardan meydana gelmiştir.

Embryonun karın boşluğunu örten primer parietal periton orta çizgi üzerinde saggital durumunda arkadan öne doğru uzanan ve iki yapraktan yapılmış bir uzantı verir. Bu uzantı karın boşluğunun göbekten yukarı olan kısmında karnın ön duvarına kadar ilerler ve buraya yapışarak karın boşluğunun yukarı kısmını sağ ve sol iki kısma ayırır. Göbekten aşağı kısmında bu uzantı ön kısma kadar gelmez ve serbest olarak karın boşluğunda sonlanır.Bu şekilde karın boşluğu iki periton yaprağından yapılmış bir perde ile,yukarıda tam olarak,aşağıda ise kısmen,sağ ve sol iki kısma ayrılmış oluyor.

Bu perdenin iki yaprağı arasında yukarıdan aşağıya sagittal durumda primitif barsak borusu uzanır.Primitif barsak borusunun arka tarafında kalan ve bu boruyu karnın

arka duvarına bağliyan periton parçasına mesenterium dorsale derler.Mesenterium dorsale diafragma'nın altında barsak borusunun sonuna kadar devam eder.Karın boşluğunun göbekten yukarı olan kısmında bölmenin tam olduğunu ve karnın ön duvarına kadar uzandığını söylemiştik.Bu bölmenin ön kısmına,yani primitif barsak borusunu karnın ön duvarına bağlayan parçasına,mesenterium vantrale derler.Mesenterium vantrale yalnız göbeğe kadar devam eder ve barsak borusunun yalnız bir kısmını karnın ön duvarına bağlar. Barsak borusunun dorsal mesenterium aracılığı ile yalnız arka duvara bağlı olan aşağı kısımdan, duodenum'un bir kısmı hariç, bütün ince ve kalın barsaklar meydana gelir. (Embryoloji kısmına bak).Duodenum'dan menşeiini alan pankreas, dorsal mesenterium'un iki yaprağı arasında gelişir. Gene duodenum'dan menşeiini alan karaciğer taslağı ise, ventral mesenterium'un iki yaprağı arasına sokulur.Bu şekilde karaciğer taslağı ventral masenterium'u iki kısma ayırır. Özofagus'un abdominal parçası, mide ve duodenum'un yukarı kısmı ile karaciğer taslağı arasında kalan kısımdan omentum minus, karaciğer ile karnın ön duvarı ve diafragma arasında kalan kısımdan ligamentum falciforme meydana gelir.Bu şekilde, primitif barsak borusundan meydana gelen ve karın boşluğunda bulunan bütün hazım organları embryonal hayatın dördüncü ayının sonuna kadar intraperitoneal, yani her taraftan peritonla örtülmüş durumdadır. Embryoloji kısmında anlattığımız gibi, bazı barsak kısımları (duodenum, colon ascendes, colon

descendens ve rectum) sonradan karın arka duvarına yapışırlar.Yapışan yüzeyleri örten periton, özelliğini kaybeder ve bağ dokusu halini alır.Bu şekilde bu organlar yalnız periton boşluğuna bakan yüzlerinde peritonu muhafaza ederler ve sekonder olarak retroperitoneal duruma geçerler.

Bundan başka karın boşluğunda retroperitoneal durumda olan ve hazım sistemine ait olmayan organlar vardır.Bunlar böbrek, mesane ve uterus gibi, parietal periton ile karın duvarları arasında kalan ve retroperitoneum denilen aralıkta teşekkül etmiş organlardır.Bu organlar da büyüdükçe az veya çok karın boşluğuna sokulur ve kendileri ile parietal peritonu da boşluğa doru iterler.Karın boşluğunda bulunan hazım organlarının periton durumunu,bu organlardan bahsederken anlatmıştık.

İster intraperitoneal,ister retroperitoneal durumda olsun, karın boşluğunda bulunan organlar bu boşluğu tamamiyle doldururlar.Bundan dolayı karın duvarlarını örten parietal ile organları örten visseral periton arasında kalan aralık kapiller denilecek derecede dardır.Parietal ve visseral periton yaprakları arasında kalan bu aralığa periton boşluğunda çok az miktarda seröz bir sıvı bulunur. Liquor peritonei adı verilen bu sıvı,karın boşluğunda bulunan organların birbirine fazla sürtünmeden kolayca hareket etmelerini sağlar.

Periton boşluğu erkeklerde tamamiyle kapalıdır. kadınlarda ise, ostium abdominale tubae uterinae, tuba uterina, uterus ve vagina aracılığı ile dışarıyla irtibatı vardır. Fakat dar ve nispeten uzun olan bu yolu yapan organların duvarlarının durumu, iç yüzlerini örten mukozaplikaları normal durumda hava ve yahut başka bir maddenin bu yol aracılığı ile dışardan periton boşluğuna girmesini engeller. Bundan dolayı, erkeklerde olduğu gibi, kadınlarda da normal durumda periton boşluğunun hermetik olarak kapalı olduğunu kabul edebiliriz. Bu durum karın organlarının durumu ve hareketlerine büyük bir etki yapar.

Organlar ve karın duvarları arasında bulunan dar aralık, yani periton boşluğu, hiçbir zaman genişliemez. Karın boşluğunda bulunan organlardan biri küçülüp çekildiği taktirde, onun yerini derhal başka bir organ işgal eder. Mesela mide boşaldığı ve küçüldüğü taktirde, barsak kıvrımları derhal yükselir ve boş kalan yeri işgal ederler. Tersine olarak midenin genişleyebilmesi için, barsak kıvrımlarının çekilmesi lazımdır. Defekasyondan sonra kalın barsaklar daralır ve ummumiyetle barsakların hacmi küçülür. O zaman karın kasları fazla kasılmak suretiyle karın boşluğunu da daraltırlar ve bu şekilde periton boşluğunun normal durumu ve karın organları arasındaki normal münasebet derhal sağlanmış olur. Periton boşluğunda mevcut olan bu durumdan dolayı, bir organın büyüklük ve durumunda meydana gelen herhangi bir değişiklik, başka organların durumu üzerine derhal etki

yapar. Patolojik hallerde periton boşluğunda hava, kan veya eksudat toplanırsa, bu normal durum bozulur ve karın organlarının hareketleri de normal şekilde seyreder.

Hermetik, yani hava geçmez bir şekilde kapalı olan periton boşluğundaki basınç, atmosfer basıncından farklıdır. Elastik dokulardan yapılmış olan akciğerlerin solunum sırasında meydana getirdikleri çekme kuvveti diafragma aracılığı ile periton boşluğuna etki yapar. Bu kuvvetin etkisi karın boşluğunun yukarı kısımlarında diafragma altında kendini daha fazla gösterir. Bundan dolayı diafragma altında basınç negatiftir. Bu durum karın boşluğunun yukarı kısımlarında bulunan organların yerinde kalmaları için çok önemlidir. Periton boşluğundaki seröz sıvı ve barsaklarda bulunan sıvı maddeler, hidrostatik kanunların icabı, karın boşluğunun aşağı kısımlarına indikçe, basıncı arttırırlar. Fakat bu basıncın büyük bir kısmı karın duvarları tarafından karşılandığı için karın boşluğunu aşağıdan sınırlayan diafragma pelvis üzerine yapılan basınç büyük değildir. Intraperitoneal basınç farkları ve karın kaslarının tonusundan başka, karın boşluğunda bulunan organların yerinde kalmasında, bu organlardan bazılarının doğrudan doğruya, bazılarının meso ile karın duvarlarına yapışmış olmalarının da rolü vardır.

Embriyolojik gelişme sırasında organların yaptıkları dönme hareketleri, yer değiştirmeleri, bazı organların ve periton plikalarının sekonder olarak karının arka duvarına yapışması sonucunda, organlar ile parietal periton arasında

bir çok plikalar ve bu plikalar ile organlar arasında da bir çok çıkmazlar meydana gelmiştir. Çıkmazlar (recessus) umumiyetle karın arka duvarına yapışmış ve hareketsiz durumlarda olan bir barsak parçasının, her tarafı peritonla örtülü ve hareketli olan barsak kısmı ile birleştiği yerlerde meydana gelirler. Bu çıkmazların önemlilerinden (recessus ile ocoecalis superior et inferior, recessus duodenojejunalis superior et inferior gibi) yukarıda bahsetmiştik.

Bunlardan başka retroperitoneum'da bulunan bazı damar ve bağlarda parietal peritonu iterak plikalar meydana getirirler. Bu nevi plikaların en önemlileri karının ön duvarının iç yüzünde bulunurlar ve göbekten aşağıya mesaneye doğru uzanırlar. Bunlar üç tanedir. Ortada bulunan tek plika, plica umbilicalis mediana, mesânenen göbeğe kadar ve chorda urachi denilen bir bağın meydana getirdiği bir plikadır. Bu plikanın iki tarafında plicae umbilicales denilen iki plika vardır. Bu plikaların içinden intrauterin hayatta fetusun venöz kanını plasenta'ya getiren arteriae umbilicales geçerler. Arteriae iliaca interna'dan çıkan bu alterler doğumdan sonra, göbekten başlamak üzere, yavaş yavaş kapanır ve chorda arteria umbilicalis'leri meydana getirirler. Bu alterlerin yalnız A. iliaca interna'ya yakın kısımları açık kalır. Bu üç plika mesane ile karının ön duvarı arasında iki çukur meydana getirirler (fossae supravesicales).

Plica umbilicalis lateralis'lerin dışında her iki tarafta arteriae epigastrica inferior'lar parietal peritonu kabartarak birer plika meydana getirirler. Plica epigastrica denilen bu plikaların dışında her iki tarafta birer küçük çukur görülür (Fossa inguinalis lateralis). Burası testis'lerin karın boşluğundan skrotum'a inerken geçtikleri deliğin bulunduğu yerdir. Testis'lerden önce processus vaginalis peritonaei denilen bir periton parçasıda aynı yoldan skrotum'a iner. Delik kapandıktan sonra meydana gelen çukurların dibinde birer küçük periton nedbesi (Cicatricula inguinalis) görülür.

Plica epigastrica'ların iç tarafında, fosa inguinalis medialis denilen hafif çöküntüler görülür. Bu çöküntüler inguinal kanalın dış ağzı (annulus inguinalis superficialis) hizasında bulunur.

Bursa omentalis: Mide ve duodenum'un yaptıkları dönme hareketleri ve duodenum'un büyük kısmının sekunder olarak karının arka duvarına yapışması sonucunda karın boşluğunun yukarı kısmında büyük bir periton kesesi meydana gelir. Bursa omentalis adını taşıyan bu kesenin iç yüzü her tarafta periton ile örtülüdür. Kesenin arka duvarını örten periton'un sol kısmı dorzal mezenterium'un mide önmesinden sonra sola çekilmiş ve sekunder olarak karın arka duvarına yapışmış olan parçasından meydana gelir. Arka duvarın sağ kısmı primer periton ile örtülüdür. Dorzal mezenterium içinde teşekkül etmiş olan pankreas ta, duodenum ile beraber sağa döner ve karının

arka duvarına yapışır.Bu şekilde pancreas'ın büyük bir kısmı bursa omentalis'in arkasında kalmış olur.

Bursa omentalis'in ön duvarını mide'nin arka yüzü ile omentum minus, özofagus'un abdominal parçasından, curvatura minor'dan ve deodenum'un yukarı parçasından (bulbusduodeni) porta hepatis'e kadar uzanır.Buradan omentum minusun iki yaprağı birbirinden ayrılarak porta hepatis'in ön ve arka dudaklarına ve solda fissura sagittalis sinistra'nın arka kısmının kenarlarına yapışırlar.

Omentum majus, dorzal mezenterium'un sekunder olarak karın arka duvarına yapışmayan ve curvatura majör ile pankreas arasında kalan aşağı kısmından meydana gelir. Dorzal mezenterium'un bir parçası bir cep halinde curvatura majör'dan aşağıya doğru uzanır ve symphysis pubica'ya kadar gelir.Bu cep evvela yukarıda bursa omentalis'e doğru açık olup, omental kesenin aşağıya doğru verdiği bir uzantısı gibidir. Intrauterin hayatın sonuna doğru cebin arka duvarı colon transversum ve mezokolon'a yapışır. Doğumdan bir sene sonra cebin ön ve arka duvarları da birbirine yapışırlar.

Retroperitoneum: Parietal periton ile karın arka duvarı arasında kalan aralığı retroperitoneum derler.Bu aralıkta böbrek, glanduale suprarenales, ureter, pankreas, aorta, vena cava inferior büyük damarların başlangıç kısımları ve sinirler bulunurlar. Parietal periton karın duvarına tela subserosa adı verilen bağ dokusu ile

yapışır.Retroperitoneum'da bulunan organlarda bu bağ dokusu ile sarılmış durumdadır.Retroperitoneal aralık yukarıda hiatus aorticus ve hiatus oesophageus aracılığı ile arka mediastinum ile birleşir.Aşağıda retroperitoneal bağ dokusu pelvis organlarını ve karın boşluğundan çıkarak uyluğa geçen damarları saran bağ dokusu ile uzanır.Bu şekilde kafa kaidesinden başlayarak, spatium retropharyngeum, mediastinum posterior ve retroperitoneum'dan geçerek bacaklarımıza kadar uzanan ve içinde bulunan bağ dokusunun ile birbirine bağlı olan aralıklar sistemi meydana gelir.Mediastinum posterior'da meydana gelen tüberküloz abseleri bu aralıkları takip ederek aşağıya iner ve femur'un iç yüzünde meydana çıkarlar.

Pankreas, colon ascendens ve colon descendens gibi sekunder olarak karın duvarına yapışmış olan organları duvara bağlayan bağ dokusu gevşektir.Bundan dolayı bu organlar az çok kayma hareketleri yapabilirler.

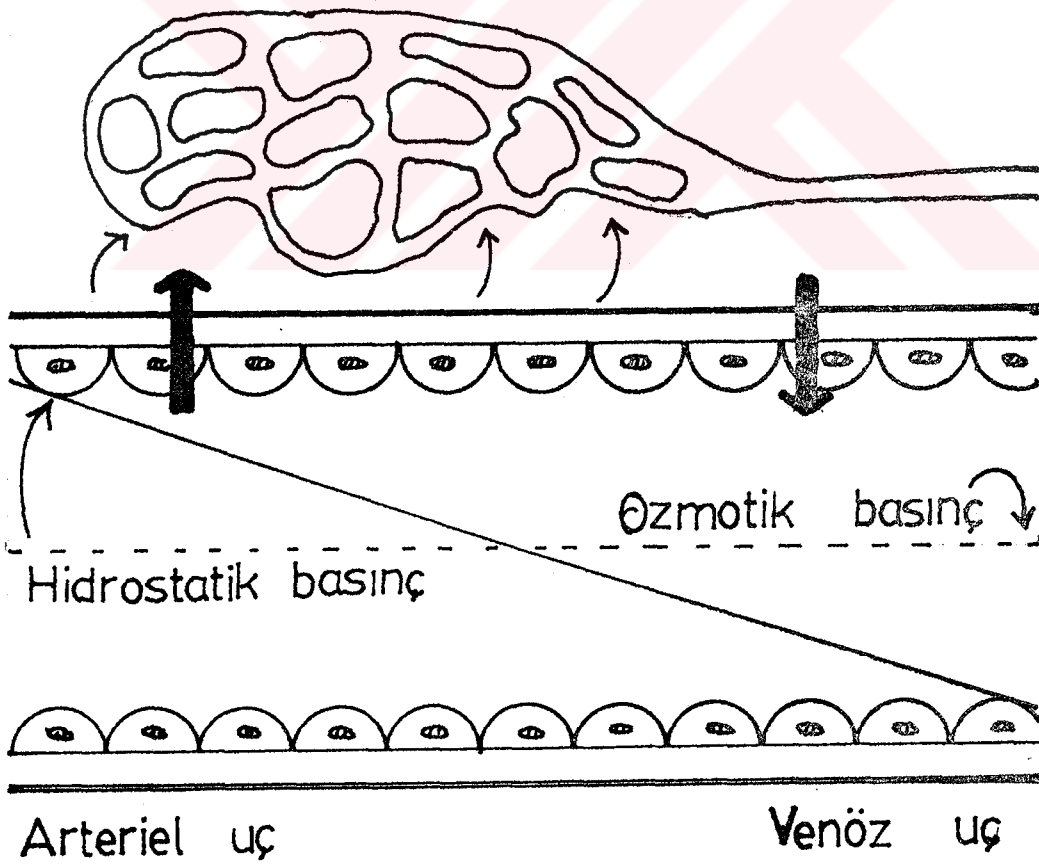
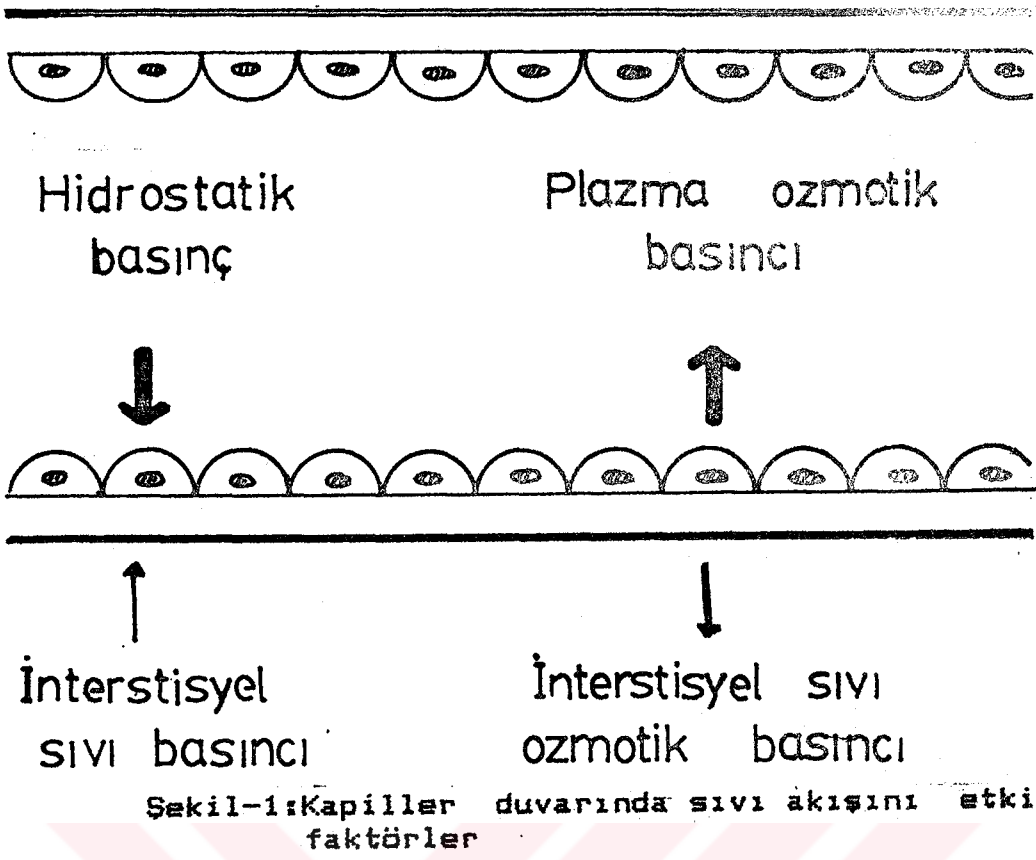
SIVI VE HEMODİNAMİK BOZUKLUKLAR:

Hücre ve dokuların yaşamı normal kan akımı ile gelen oksijene doğal olarak bağımlıdır. Bunun normal sıvı dengesine bağımlılığından daha ne olabilir. Bir kişinin ağırlığının %60'ı sudur, bu hücre içi kompartman (%40) ve hücre dışı kompartman (interstisyel sıvı, %15'i plazma suyu, %5) olarak bölünür. Kan akımı ve sıvı dengesinde tıbbi uygulamada en sık karşılaşılan bozuklukları: ödem konjesyon, hemoraji, şok ve birbirleriyle ilgili üç durum- trombozis, embolizm ve enfarktüstür (55).

Ödem

Ödem terimi hücreler arası aralık yada vücut boşluklarında anormal oranda sıvı birikimini belirtir. Genel yada yerel, bir bozukluk ortaya çıkar. Anazarka terimi deri altı yağ dokusunda belirgin şişme yapan ciddi ve genel ödem için kullanılır. Çeşitli seröz boşluklarda ödem birikimine hidrotorak, hidroperikardiyum ve hidroperitonyum (genellikle asit olarak adlandırılır) gibi isimler verilir. İltahabi olmayan ödem sıvısı düşük protein ve kolloid içeren, özgül ağırlığı 1,012'nin altındaki transudadır. İltahabi sıvı birikimi, proteinden zengindir ve bu nedenle özgül ağırlığı genellikle 1,020'nin üzerindedir.

Ödem intravasküler kompartmandan interstisyel sıvıya doğru sıvı devinimini zorlayan güçlerin artışı sonucudur. Starling kanunlarına göre normal sıvı değişimi damar içi ve dışı hidrostatik ve ozmotik basınçlarla



Sekil-2: İnterstisyel sıvının normal oluşumu ve akışı

düzenlenir.Şekil 1'de görüldüğü gibi damar içi hidrostatik basınç ve interstisyel kolloid ozmotik basınç,kapiller duvardan dışarıya doğru sıvının çıkmasına yol açarken,interstisyel sıvı basıncı ve damar içi kolloid ozmotik basınç;sıvıyı damar içine çekmeye çalışır.

Arterioller ve venüler kapiller uçlardan interstisyel hidrostatik ve ozmotik basınçlar değişmez ve düşüktür. Dolayısıyla intravaskülerhidrostatik ve plazma kolloid ozmatik basınçlarının karşıt etkileri ödem patogenezinde ana faktörlerdir.Kapiller yatağın arterioller ucunda hidrostatik basınç 35 mmol Hg'dır,venüler ucta 12-15 mm Hg'ya iner.Plazma kolloid ozmotik basıncı 15-25 mm-Hg olup, sıvı kaybının olduğu venüler ucta hafifçe yükselir (Şekil-2). Böylece sıvı kapiller yatağı orterioller uçtan terk eder. Venüler uçtan geri döner. Interstisyel aralıktaki sıvının tümü venüle dönmeyen bir kısmı lenfatiklerle akarak kan akımına dolaylı yoldan dönebilir.

Interstisyel sıvının oluşumu ve akışı hakkındaki bu kısa bilgiden sonra ödem oluşumu:

- Intravasküler hidrostatik basınç artımında,
 - Plazma kolloid ozmotik basıncı düştüğünde,
 - Lenf akışında bozukluk olduğunda,
- görülebilir şekilde özetleyebiliriz.

Plazma ozmotik basınç azalması serum albümininin aşırı kaybı yada yapımının azalması sonucudur.Aşırı albümin kaybının en önemli nedeni bazı böbrek hastalıkları-

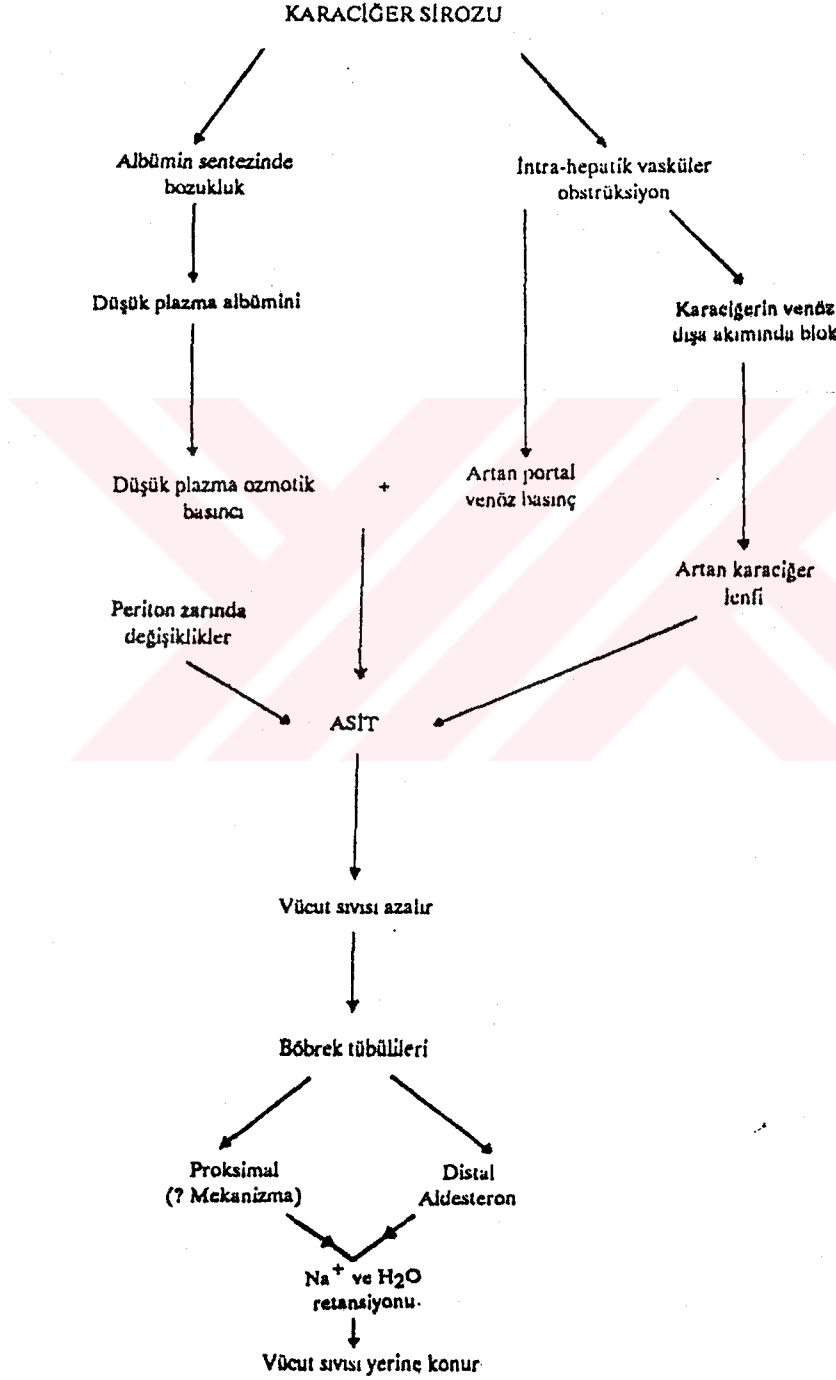
rında görülen albümine karşı aşırı oluşumdur. Bunun sonucunda gelişen nefrotik sendrom genel ödemle karakterlidir. Siroz gibi diffüz karaciğer hastalıklarında malnütrisyonla sentez ve serum protein sentezi azalır. Tüm bu durumlarda interstisyel kompartmana intravasküler kompartmandan sıvı geçişi plazma volümünde azalmaya yol açar. Böylece böbrek perfüzyonunun azalması ikincil aldosteronizme sebep olur. Ancak tuz ve su retansiyonu, plazma hacmini çok az serum proteini bulunduğu için düzeltmez. Bir kez daha tek mekanizma ile başlayan ödemin ikincil olarak su ve tuz retansiyonuyla karmaşık hal aldığını görüyoruz.

ÖDEM NEDENLERİ ÇİZELGE-1

Birincil sebep	Klinik örnekler	
	Yerel ödem	Genel ödem
1. Hidrostatik basınç artımı	Venöz obstrüksiyonu Tromboz Dıştan basınç (Tümörler gibi)	Konjestif kalp hastalığı
2. Plazma kolloid ozmotik basınç azalması-Hipo-albüminemi	Yok	a) Aşırı albümin kaybı (böbrek hastalığı gibi) b) Albümin yapımının azalması (diffüz karaciğer hastalığı gibi)
3. Lenfatik obstrüksiyon	Tümöral yada iltihabi obstrüksiyon	Yok
4. Sodyum retansiyon	Yok	Tuz retansiyonu gösteren böbrek hastalığı.

Asit

Asit peritoneal kavite içerisinde aşırı sıvı toplanması durumudur. Lokal bir sebep yoksa veya hepatosellü-



Şekil 3. Sirozda asit oluşum mekanizması (60)

ler hastalıkla birlikte görülüyorsa asit oluşumu "karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonu" gösterir. Bilier tipte geç devrede ortaya çıkan bir özellik olmakla beraber, sirozun bütün tiplerinin komplikasyonu olabilir. Kardiak siroz veya hepatik venöz tıkanıklığın herhangi bir şekli önemli miktarda asit birikmesine sebep olur. Asit oluşum mekanizması Şekil-3'te görülmektedir (4).

Asit oluşumunda iki önemli faktör vardır. Plazma kolloid ozmotik basıncı ve portal venöz basınç. Sirozda albümin sentezi azalır ve plazma kolloid ozmotik basıncı düşer. Bu basınç asit oluşumunda temel faktördür. Portal hipertansiyon, sıvı retansiyonunun perifer dokulardan çok periton boşluğunda lokalize olmasına yol açar (60).

Bir kere oluştuktan sonra asit sıvısındaki maddeler, visseral peritonun altındaki yaygın kapiller yoluyla kandaki maddelerle değiştirilir. Böylece asit sıvısındaki maddeler plazmadakilerle dinamik bir denge oluşturur. Asitin en sık sebebi siroz olmasına rağmen birçok başka nedenlerde asit oluşumuna yol açar (60).

Cizelge-2 Asit Nedenleri (4)

1-Eksudatif Asit

Tüberküloz peritonit
Pankreatit
Karın içi organ rüptürü (safra peritoniti dahil)
Tümörler (sıklıkla karaciğer metastazı ve periton
metastazı olanlar).

2-Transudatif Asit

Karaciğer sirozu
Kronik hepatik konjesyon

a-Bud-Chiari Sendromu
b-Konstrüksiyon perikardit
c-Sağ kalp yetmezliği

Nefrotik sendrom
Miks ödem
Meig's sendromu

3-Silöz Asit

Torastik duktus veya abdominal lenfatik travma
Mediastinal tümörler

Siroza bağlı asit genellikle transuda tarzında olur, inflamatuvar ve neoplastik sebepler eksuda vasıflı asite yol açarlar. Bilindiği gibi transudaların dansitesi 1016'dan aşağıdadır. Transudaların rivaltaları negatif ve albümin miktarı litrede 25 gr.dan azdır. Asit klinik olarak 500 ml'nin üzerinde olduğunda tesbit edilebilir. Bu konuda ultrasonografi daha küçük hacimlerdeki asit sıvısını tesbit edebilir.

Sirozdaki asit çeşitli patogenetik faktörlere bağlıdır:

1-Artmış hepatik ve splanknik lenf üretimi ve transudasyon ile portal hipertansiyon,

2-Hiper aldosteronizm ve antidiüretik hormon seviyeleri artmış,bir bakıma anlaşılmayan faktörlerle bozulmuş,renal sodyum ve su atılımı,

3-Hipoalbüminemi

Sirotik asitli hastalarda iki önemli komplikasyon gelişir.

1-Spontan bakteriyel peritonit

2-Hepato renal sendrom

Spontan bakteriyel peritonit asit sıvısının koliform bakterilerle enfekte olmasıdır.Ateş karın ağrısı ve hassasiyet gibi semptomla olabileceği gibi enfeksiyon sessizce kalabilir. Asit sıvısında polimorfo nükleer lökosit sayısı 250/mm 'den fazla ise ve bu kültür ile desteklenebiliyorsa teşhis kuvvetli bir şekilde desteklenir.Antibiyoetik tedavisi endüke olmasına rağmen mortalite çok yüksektir (4).

Kronik karaciğer hastalığı:Albümin infüzyonu ve diüretik tedavisine bağlı olarak değiştiği için bu asitlerin %12-19'unda protein içeriği fazladır,bu sebeple protein miktar tayini genellikle yararlı olmayabilir.Total lökosit genellikle 300 mm (vakaların yarısında) ve nötrofiller %25'dir (vakaların üçte ikisinde) (66).

Infekte asitler: Lökositlerin 500 mm ve nötrofillerin %50 olması bakteriyel peritoniti gösterir. Gram boyama vakaların yalnızca %25-50'sinde tüberküloz teşhisi koydurur (66).

Pankreas hastalığı: Asit sıvı amilazı, serum amilazı hemen daima pankreas hastalığı için spesifiktir, fakat vakaların %10'unda her ikisinde normal olabilir. Serum veya asit sıvısındaki methalbümin ve total proteinin 4.5 g/dl olması prognozun kötü olduğunu gösterir (66).

Şiloz asit: Vakaların %60'ı lenfoma yada karsinoma bağlıdır. Asit sıvısındaki trigliserit serumdakinin 2-8 katıdır. Pediyatrik hastalarda, genellikle konjenital lenfobik defektlere bağlıdır (66).

KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu,konnektif doku bandları tarafından etrafı kuşatılan hepatosit nodülleri ile karakterize normal hepatik yapımının,diffüz değişiminin husule geldiği,kronik bir hastalıktır. Bu nodüller,hepatik fonksiyonları ile abnormal ilişkilere neden olur (46).

Karaciğer sirozu ikiye ayrılır:

1-Morfolojik olarak: Histolojik bulgulara uygun biçimde,

2-Etiyolojik olarak: Sirozun etiyolojisine uygun olarak.

Morfolojik Sınıflandırma:

- a) mikronodüller siroz
- b) Makronodüller siroz
- c) Mikro ve makronodüller miks siroz
- d) İnkomplet septal siroz

Etiyolojik Sınıflandırma:

Çeşitli faktörler siroza neden olabilir.Batı ülkelerinde sirozun ana sebebi alkoldür,bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde ise hepatittir.

Siroz asemptomatik olabilir fakat çoğunlukla kronik karaciğer yetmezliği belirtileri gösterebilir. Bunlar spider angioma,palmer eritem, ekstremitelerde adale atrofisi ve erkekte vücut kıllarında azalma,jinekomasti, testiküler atrofiyi içerir.Bunlara ilaveten bazı hastalarda asit ve ödem gelişince splenomegali ve bariz hipertansiyon ortaya çıkabilir (46).

Alkolik Siroz:

Kronik alkol alınması, enzimlerin yükselmesine ve yağlı karaciğere yol açan bir yağ depolanması ile birlikte karaciğer hücrelerinde metabolizma değişimlerine neden olur. Eger alkol alımı devam ederse sıklıkla hücrelerde Mallory cisimcikleri (alkolik hyalenler) portal bölgelerde bir inflamatuvar reaksiyon ile ve predominant olarak sentrilobüler hücre nekrozları ile birlikte alkolik hepatit gelişir (46).

Posthepatik Siroz:

Viral hepatitisin klinik vakalarının yaklaşık % 10'unda kronik aktif hepatit gelişir. Şiddetli kronik aktif hepatitli vakaların yaklaşık %50'inde ve anikterik hepatitli vakaların ise bilinmeyen bir yüzdesinde siroz gelişir (46).

Biliyer Siroz:

Biliyer sirozun primer ve sekonder olmak üzere iki tipi mevcuttur. Primer biliyer siroz sebebi bilinmeyen ve uzun müddet devam eden intra-hepatik kolestazdan meydana gelir. Sekonder biliyer siroz ise büyük safra kanalının postoperatif strüktürleri, atrezisi veya taşa bağlı uzun süren tıkanmalar sonucu meydana gelir.

İlaçların ve Toksinlerin Meydana Getirdiği Sirozlar:

Isoniazid, methotrexate, alpha metil dopa ve oxphenisatin gibi birçok ilaç hepatit nekroz ile birlikte olabilir. Bunlara ilaveten anestetik ajan olan halotan hepatitis ve siroz'a neden olabilmektedir (46).

Ağır Metal Siroz:

Hemachromatosiste karaciğerde demirin ve wilson hastalığında bakırın karaciğer'de depolanması hepatik hücre nekrozu ve siroza neden olabilir (46).

Metabolik Sirozları:

Çeşitli metabolik defektlerin herhangi biri kistik fibroziste olduğu gibi safra kanallarının obstrüksiyonuna veya hücre nekrozuna ve siroz teşekkülüne yol açan karaciğerde bir maddenin birikmesine neden olabilir (46).

Konjestif Siroz:

Nadiren şiddetli konjestif kalp yetmezliği sentrilobüler hücre nekrozu ile karakterize, akciğerde fibrozise neden olabilir.

Sirozlularda karaciğerin bütün fonksiyonları bozulabilir. Bu fonksiyonlar sentez, sekresyon, ekskresyon ve inaktivasyon veya detoksifikasyondur. Plazma protein albümini karaciğerde yapılır ve azalmış serum albümin ödem ve asit'e neden olur. Daha çok azalmış sentetik fonksiyona bağlanmakla beraber, albüminin düşük değerleri azalmış olan sentezde olduğu kadar, distribüsyonda ve tahripteki değişiklikleri de içeren muhtemelen kompleks bir mekanizma gösterir. Kan koagülasyonunda etkili olan birçok protein karaciğerde yapılır ve bunların yokluğu artmış bir kanama zamanına ve uzamış protrombin zamanına yol açar. Fibrinojen gibi kan koagülasyonu ile ilgili proteinlerin yıkımlarının artmış olması, büyümüş bir dalakta plateletlerin tahribinde olduğu kadar önemli bir rol oynar (46).

Karaciğer sirozu hastalarının %50-80'inin de asit görülür. Portal sirozlardaki görülme oranı, post-hepatik ve post-nekrotik sirozlara nazaran daha yüksektir. Açık karın sıslığı teşekkül ettiği devrede, periton boşluğu içindeki likidin miktarı 10-15 litre civarında, bazen daha da fazladır. Likidin içine bromsülfalein zerketmek ve sonradan ponksiyonla alınan asitte boyanın dilüsyon derecesine göre, karında toplanmış bulunan suyun hacmini tayin etmek mümkündür. Fazla asit toplandığı zaman karın çevresi 125 cm veya daha fazla olabilir. Göbek dışı doğru yönelmiştir, bazen umbilical hernia vediastatis recti meydana gelmiştir. Karın duvarı adaleleri atyofiyeye olmuş, verjetürler teşekkül etmiştir (9).

TÜBERKÜLOZ PERİTONİT:

Tüberküloz enfeksiyonun lokal veya hematogen olarak periton kavitesine yayılması sonucu tüberküloz peritonit gelişir. Ateş, abdominal ağrı ve kilo kaybı sıklıdır. Asit sıvısında lenfositik pleostoz görülmesi teşhisi destekler. En iyi teşhis yöntemi laparoskopıyla, granulomataz nodüllerin biopsisidir. Asit sıvısında genellikle protein seviyesi 3 g/dl'nin üzerindedir (4).

MİDE KANSERİ:

Mide kanserleri genel olarak dünyanın her bölgesinde sık rastlanan kanserlerdir. Etiyolojisinde yiyeceklerde bulunan karsinogen ajanlar neden gösterilmiştir. Bu ajanlardan en iyi bilinen nitroz aminler ve sekonder aminlerdir. Nitroz amin ve sekonder aminlerin

etkileşmesi asıl mekanizma olarak düşünülmektedir. Beslenme dışında pernisiyöz anemi kronik atrofik gastirik mide polipleri ve peptid ülser gibi durumlarda karsinom insidansını arttıırırlar. Patoanatomik olarak polipoit ülserli ülsero-inflitratif ve inflitratif tipleri bulunan, mikroskobik olarak ise mide kanserleri

1-Basit adenokarsinom

2-Papiller adenokarsinom

3-Kolloid veya jelatinöz adenokarsinom

4-Modüller karsinom

5-Srikö karsinom tiplerine ayrılmıştır.

Epigastriomda oluşan rahatsızlık hissi genellikle ilk subjektif semptomdur. Bu rahatsızlık hissi veya ağrı yemek yedikten sonra hafif bir dolgunluk veya yanma hissi şeklinde tarif edilir. Bu şikayet zamanla artar ve hasta daha az miktarda yemek yemeğe başlar. Buda zamanla kilo kaybına neden olur. Komplikasyon olarak metastazlar perferasyon, gastrointestinal kanamalar, pilör stenoza ve özofagus tıkanma belirtileri, görülebilir. Perforasyonlar daha çok kapalı perforasyon şeklinde kronik tiptedir. Kanserli doku yaptığı iltihabi perigastrik sonucu mide ile çevresindeki organlar arasında yapışıklıklara yol açabilir.

Mide karsinomlarının bir diğer önemli özelliği de, yaygın intraperitoneal yayılımlarıdır. Tümör hücrelerinin ekilmesine bağlı, özellikle pelviste, rektal muayenede cul-de-sac'ta ele gelebilen rektal ruf işareti (kitler ortaya çıkabilir) overlere metastaz, krukemberk tümörüne yol

açabilir. Abdominal kaviteye direk yayılım, obstrüktif sarılık malin asit ve gastrokolik füstül gibi lokal komplikasyonlara yol açar. Bu nedenle gastrik karsinomalar malinitelere bağlı periton tutulumları açısından en sık görülen tümörlerdendir. Karaciğer yaptıkları metastazla asit oluşturabileceğinden gastrik karsinomaların periton içerisinde mayi birikimine yol açma mekanizması abdominal yayılımlarına bağlı görülmektedir (4,46).

PANKREAS KANSERİ:

Histopatolojik olarak %90 adeno karsinomdur. Risk faktörleri olarak ileri yaş, sigara, diabetes mellitus, bazı kronik pankreatit tepkileri ve diyet şekli sorumlu tutulur. En sık semptomu apigastrik ağrı ve kilo kaybıdır. Ağrı sürekliidir. Pankreas başı tümörlerinde obstrüktif sarılık sık görülür. Bezici tipte trombofilebit, diabetes, mide tutulumu veya splenik an trombozuna bağlı GIS kanaması, paraneoplastik endokrin sendromlar ve malin asit gibi komplikasyonlara yol açabilir. En önemli metastaz yeri karaciğer'dir (4).

KOLON KANSERİ:

Kalın barsaklarda en sık görülen tümör tipi %95 oranında adenokarsinomadır. Son yıllarda insidansı gittikçe artan bu karsinom türünün sebebi kesinlik kazanmamış ancak yaygın olarak beslenme tipi sorumlu tutulmuştur. Liften fakir hayvansal yağ ve protein açısından zengin beslenme tipi sorumlu tutulmuştur. Semptom olarak başlangıçta erken uyarıcı işaretler göstermez ve asemptomatik

olabilir.En sık görülen bulgu alt GIS kanamasıdır.Dışkılama alışkanlığında değişiklikte oldukça sıktır.Mide karsinomasında olduğu gibi perforasyon,malin asit ve sarılıkla giden karaciğer metastazı önemli komplikasyonlarıdır.Maydana gelen malin asit yine hem lokal periton yayılımına, hem de karaciğere metastazlar sonucu oluşur (4).

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ:

Kalbin kendisine dönen kanı ileriye doğru nakledememesi konjestif kalp yetmezliğine neden olur.Sağ kalp yetmezliğinde kan venöz kısımda toplanırken sol kalp yetmezliğinde Akciğerlerde göllenir.Total yetmezliklerde her iki bulgu birliktedir. Sağ kalp yetersizliğinde periferik ödem ön planda olup alt ekstremiteler veya yatalak olanlarda sırtta, kalçalarda yerleşir. Sol kalp yetersizliğinde ise pulmoner semptomlar dispne, öksürük, kanlı balgam gibi bulgular vardır.

Ödem, sadece hemodinamik faktörlere bağlı değildir, hemoral etkenlerde rol oynar (Katakolaminler, renin-anjiyotensin-aldosteron,sistemiaktivasyonu ve antidiüretik hormon artışı).Global kalp yetersizliğinde veya izole sağ kalp yetersizliğinde çeşitli organlarda ödem gelişir. Bunlardan en başta geleni karaciğer'dir. Gelişen hepatomegali (karaciğer büyümesi) ağrılı olabilir.Böbreklerde gelişebilecek ödem ise proteinüriye neden olur.Plevral aralıkta epanşman hem sağ hem de sol kalp yetersizliğinde görülebilir.Buradan alınan ponksiyon sıvısı oldukça berrak veya kısmen protein ihtiva eden formda olabilir.Konjestif

Kalp Yetmezliği'de özellikle sağ yetmezliğin baskın olduğu durumlarda kalp gerisinde biriken kan venler içerisinde hidrostatik basıncı arttıırarak değişik vct bölümlerinde ödeme yol açar.Su ve tuz tutulumunun artışı ve hafif proteinüride bu mekanizmayı kamçılayan durumlardır. Bu sebepledirki konjestif kalp yetmezliklerinde intraperitoneal sıvı birikimi nadir olmayan sonuctur.Biriken ödem sıvısı proteinden fakir olduğu için transuda vasfındadır (4,46).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği çeşitli nedenlerle oluşmuş ve sonunda daima tek bir tablo yani böbrek fonksiyon kaybı ve üremik sendrom ile sonuçlanan bir hastalıktır.%70'den fazla oranda kronik nefropatilerin ilerlemesine bağlıdır ve bunlar içersinde en sık sebep kronik glomerülonefrittir. Kronik renal yetmezlikte erken bir belirti olarak görülen poliüri, polidipsi ve noktüri idrar ozmolaritesinin hemen hemen serumunkine eşıt veya daha altında olmasına yol açan böbreğin konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesi erkenden bozulmuştur.Erken dönemdeki su ve tuz ekskresyon değişiklikleri bir miktar kompanse edilmesine rağmen ağır remide sodyum atılımı sıfıra yaklaşıır ve hastanın total vct sodyumu artar (46).

Kronik böbrek yetmezliği gelişen elektrolit dengesizliği beraberinde multi sistem bozuklukları getirir. Üremi ile birlikte olması, özellikle dolaşım sisteminde önemli arızalara yol açar.Perikandial boşlukta sıvı birikimi üremik perikardite yol açar,bu da kalp tamponadı riskini doğurur, tüm vct bölümlerinde

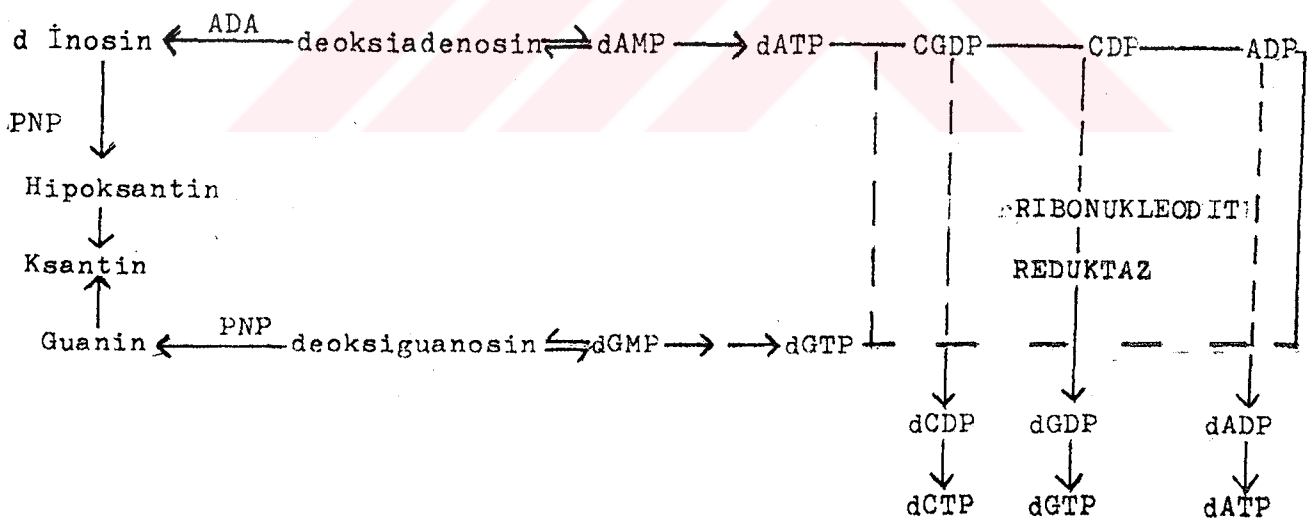
yukarıdaki nedenlere bağı sıvı elektrolit bozuklukları ileri vakalarda veya nefrotik sendroma bağı böbrek yetmezliğı gelişen hastalarda protein kaybının da tabloya eklenmesi ile yaygın ödemlere yol açabilir. Protein kaybettiren nefropatiler genellikle geniş ödemlerle ortaya çıkarlar.Bu nedenle genel olarak boşaltım sisteminin her hangi bir nedenle bozulması dolaşım sistemini primer olarak etkileyeceğinden ödemin her şeklinin görülebileceğı göz önünde tutulmalıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde komplike vakalarda periton içinde sıvı birikimi her vakada görölmezken asit tespiti hiçbir zaman şaşırtıcı olmamalıdır (55).

ADENDZIN DEAMINAZ (ADA)

Adenozin deaminaz (ADA, adenozin amino hidrolaz 3.5.4.4) purin metabolizmasında adenozinin inozine, deoksi adenozininde deoksiinozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir (1,3,10,37,38,44,53,63).

Purin metabolizmasında önemli olan diğer bir enzim de deoksiquanozinin quanine dönüşümünü katalizyen purin nükleozit fosforilazdır (PNP).

Bu iki enzimin purin metabolizmasındaki fonksiyonları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (62) (Şekil-4).



Sekil-4:Purin deoksiribonükleozidlerinin metabolizması (62).

ADA,incelenen tüm insan dokularında bulunmaktadır.

Timus,incebarsak,lenf nodülleri ve dalakta yüksek düzeyde

bulunmaktadır. Aktivitesi 300 μ mol substrat konsantrasyonunda her mg protein için dakikada ürün nmol'ü olarak ifade edilirse dokularda saptanan ADA aktivitesi Çizelge-3'de gösterilmiştir (1,11,59,61).

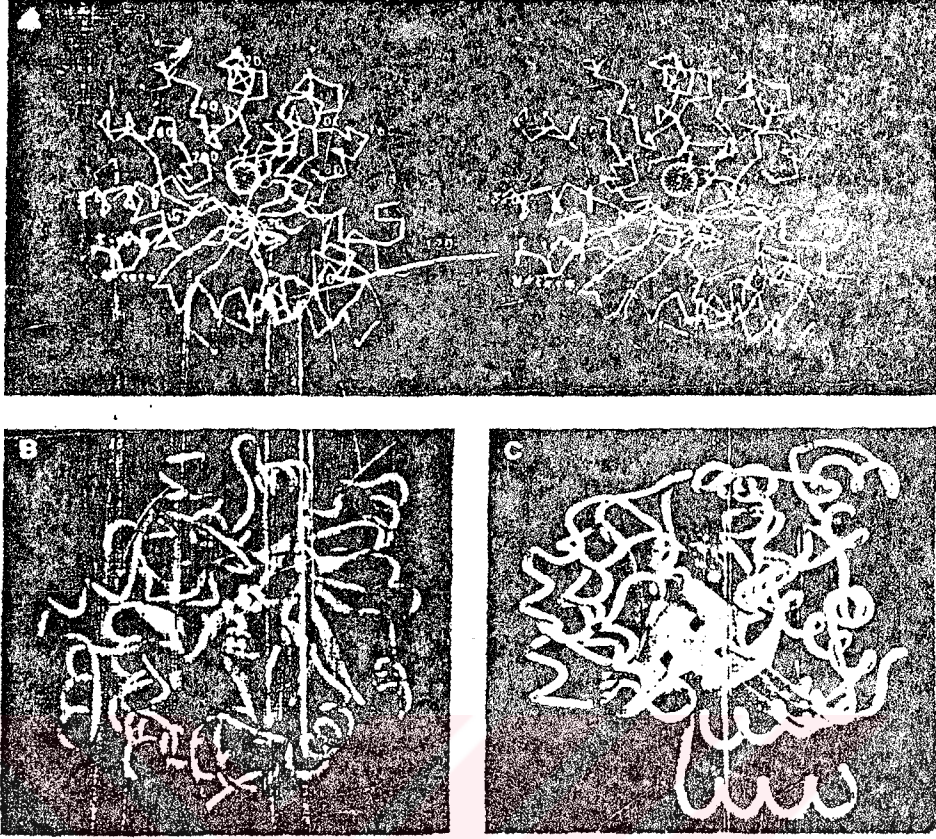
Çizelge-3: Dokularda saptanan ADA aktivitesi (59).

Doku	ADA	Doku	ADA
Timus	282.8	Akciger	0.8
Dalak	12.4	İncebarsak	14.2
Beyin	5.0	Kalp	2.1
Böbrek	1.8	Periferel lenfositler	20.7
Karaciğer	1.1	Periferel granulositler	11.9

ADA'nın yapısı

ADA, merkezde sekiz β zinciri ve periferde sekiz α heliks içeren paralel bir $\alpha\beta$ kompleksi içerir. Molekül ağırlığı 35.000 dalton olan monomerik bir proteindir (17,43). Bu protein 1088 nükleotid tarafından şifrelenmektedir. Protein zinciri başlangıçtaki metiyonin hariç 362 aminoasit içerir. N-terminal uçtaki aminoasit alanindir. C-terminal uçtaki aminoasit ise lösin'dir (17).

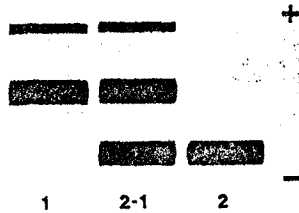
Daha önce ADA'nın bir kofaktöre ihtiyacı olmadığı vurgulanmışken yapıda Zn'nin varlığı şaşırtıcı bulunmuştur. ADA'nın atomik absorpsiyon spektroskopisine göre her enzim molekülü 0.9 ± 0.1 Zn atomu bağlar. Aktif merkezdeki Zn iyonu, His₁, His₂ ve His₃'ün N atomlarına, Asp₄'in O atomuna ve HDRP (hidroksipurin ribonükleozid)'in O atomuna koordine bağlarla bağlanmıştır (67) (Şekil-5).



Şekil-5: ADA'nın yapısı ve Zn ile koordinasyonu.

ADA izoenzimleri

ADA,genetik polimorfizim gösteren bir enzimdir.Homozigot ve heterozigot fenotipleri temsil eden izoenzimler ADA 1-1,ADA 2-1,ADA 2-2 olarak gösterilmiştir (23,52,61). Nişasta jel elektroforezi ile bu fenotiplerin izoenzimleri Şekil 6'da gösterilmiştir (61,64).



Şekil-6: Nişasta jel eletroforezinde ADA izoenzimleri.

İki allelik gen tarafından sentezlenen ADA1 ve ADA2 nin özellikleri aşağıda belirtilmiştir (16).

ADA1 izoenziminin 2 tane alt grubu vardır.

a-ADA1:Molekül kütlesi 35.000 dalton olup, K_m değeri 7.5×10^{-5} mol/l'tir.

b-ADA1+cp:Molekül kütlesi 280.000 dalton olup, 35.000 daltonluk kısım katalitik ünedir, geri kalan kısım nonenzimatik glikoprotein yapısındadır (cp:combining protein). ADA1 ve ADA1+cp tek bir gen tarafından sentezlenir (52). ADA1;karaciğer,barsak ve böbrekte bulunur.Hepatit B gibi akut karaciğer disfonksiyonlu hastalarda normal kontrollerden daha yüksektir.

ADA2:Molekül kütlesi 100.000 dalton olup, K_m değeri 280×10^{-5} mol/l'tir.Bu izoenzim hem kinetik hem immünokimyasal özellikler bakımından ADA1'den farklıdır.Karaciğer ve dalakta en az,serumda ise en fazla bulunur.Farklı genetik lokus tarafından kodlanmıştır.Hepatit,karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma da düzeyi artar (42,52).

ADA'nın ATP,ADP,cAMP PCMB (p-kloromerküribenzoat), 6 metil merkaptopurin ribozid,eritro 9 adenin (EHNA),coformycin tarafından kompetitive inhibe edildiği vurgulanmıştır (61). pH 5'te O-fenontkolin ve difenolik asidin de ADA'yı inhibe ettiği belirtilmiştir (67).

ADA eksikliği ile ciddi kombine immün yetmezlik arasındaki ilişki nedeniyle bu enzim önem kazanmıştır (1).

1956 yılında Max Wintrob;lenfosit ve fonksiyonlarını anlattığı yazısında lenfositlerin lenf nodüllerinde sitra-

tejik pozisyonunda olduklarını,adenozinaz enziminden zengin olmaları nedeni ile lenfositlerin toksik ürünlerin yıkımının gerçekleştiği önemli yerler olduğunu ileri sürmüştür (23).Böylece yaklaşık 36 yıl önce ADA eksikliği ile immün fonksiyon arasındaki ilgi belirtilmiştir (23).

ADA eksikliği

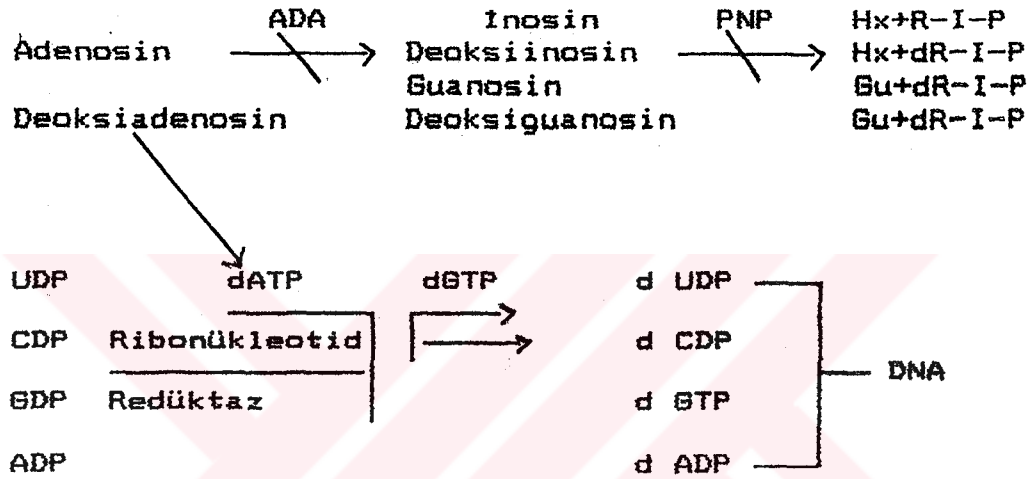
1972'de Giblett ve ark., iki hastada ağır hücresele immün bozukluk ve anormal immünglobulin sentezi ile birlikte eritrositlerinin hiç ADA içermediğini gösterdiler (26).Çok nadir görülebilecek iki ayrı bulgunun aynı hastada bulunuşu,neden ve sonuç ilişkisini düşündürmüştür.Sonuçta immün işlevler için bir purin metabolize edici enzimin gerekliliği ortaya konmuştur.Otozomal resessif olarak geçen kombine immün yetmezlik olgularının yaklaşık 1/5'inin ADA enzimi eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (69). Toksik nükleotidlerin birikmesi sonucunda önce T-hücre fonksiyonu,sonra B-hücre immünglobulin yapımı bozulur. 1978'e kadar bu özellikte 30 hasta yayınlanmıştır.Kombine immün yetmezlik hastalığının dörtte biri ile üçte biri ADA negatif olanlardır.Tercihan kemik iliği transplantasyonu yapılır.Tedavi yapılmazsa ölüm kaçınılmazdır (6,23,26).

ADA Eksikliğinin Biyokimyasal Sonuçları ve İmmün Sistem ile ilişkisi

ADA ve PNP eksikliğinin bir sonucu olarak katabolizmanın azalması,ayrı ayrı deoksinükleozidlerin ve onların birikim ürünlerinin dATP-dGTP olarak fosforilasyonu ile sonuçlanır.Böylece hücrede bu deoksinükleozid trifosfatlar

lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna neden olur.

ADA sentezi için gerekli prekürsörler olan deoksi-nükleotidlerin oluşumu, ribonükleozid redüktaz enziminin fonksiyonuna bağlıdır. Bu enzim dATP veya dGTP konsantras-yonunun artmasıyla allosterik feed back inhibisyona uğrar (59) (Şekil-7).

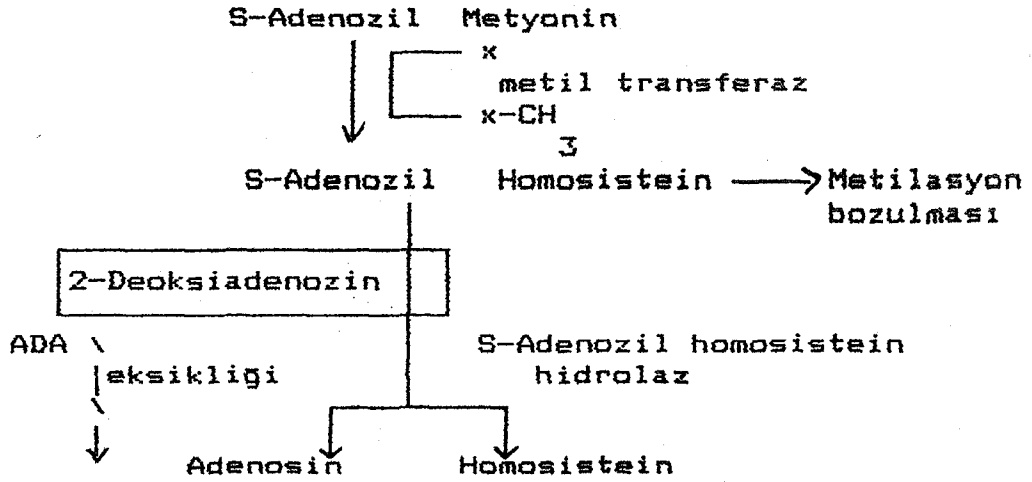


Şekil-7: ADA ve PNP'nin genetik eksikliğinde lenfo-sit profilasyonunun inhibisyon mekanizması.

Böylece hücrede bu trifosfatlardan birinin birikimi, DNA sentezi için gerekli olan diğer deoksinükleozid trifosfat-ların oluşumunu inhibe edecektir. Hızla çoğalan hücreler nükleik asit sentezi için bu prekürsörlere ihtiyaç göste-rirler. Buna spesifik immün cevabın doğmasında, antijen-re-aktif hücrelerin hızlı proliferasyonu için gerek vardır. Böylece immün sistem DNA sentezinin inhibisyonu ile toksik etkilere daha duyarlı bir hale gelmiş olur.

ADA eksikliğinin neden olduğu diğer önemli bir bozukluk S-adenozil homosistein (SAH) birikim yolu ile

metilasyon reaksiyonlarının inhibisyonudur (59) (Sekil-8).



Sekil-8:ADA eksikliğinde deoksiadenozin birikimiyle
SAH hidrolazın sekonder inhibisyonu.

ADA eksikliğinde adenosin ve deoksiadenozinin toplanması, S-adenozil homosistein hidrolazın inhibisyonuna ve sonuçta SAH'ın toplanmasına neden olur.SAH'da nükleik asit ve proteinlerin metilasyonunda gerekli olan metilaz reaksiyonunun potent feed back inhibitörüdür.Bu yolun lenfositotoksite üzerindeki rolü eritrositlerde SAH-hidrolaz aktivitesinin yokluğunun gösterilmesi ile desteklenmelidir (59).

ADA Artışı:

Hereditör hemolitik anemililerin eritrosit ADA aktivitesinde 70 kata varan artışlar görülmüştür.Serum düzeyi,karaciğer hastalıkları,enfeksiyöz mononükleoz,tifo, brucella viral hepatit ve karaciğer sirozunda artar (68).

MATERYAL ve METOD

1-Bu çalışma Nisan 1993,Mart 1994 tarihleri arasında Dicle Universitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde ve Genel Cerrahi Kliniğinde yatmakta olan 51 hastanın serum ve asit sıvılarında yapılmıştır.Hastaların hepside Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşamaktadır.Çalışmaya,klinik radyolojik,laboratuvar,histo ve sitopatolojik, bakteriyolojik incelemelerle kesin tanı konulan 23 siroz, 10 peritonitis karsinomatoza, 4 tüberküloz peritonit, 5 kronik böbrek yetmezliği, 9 konjestif kalp yetmezliğine bağlı asitli ve 30 normal birey alındı.

Sirozlu hastalardan bir tanesinde alkole bağlı siroz gelişmişti,peritonitis karsinomatozların 3'ü kolon adeno. karsinomu,2'si hepatosellüler karsinom,4'ü mide adeno karsinoması, 1'de pankreas adeno karsinomuydu.Olguların 23'ü kadın,28'i erkek olup yaş ortalamaları 44,58 idi.

2-Örneklerin Alınması:

10-12 saatlik açlıktan sonra tüm hastalardan kan ve asit,normal bireylerden ise sadece kan alındı.Kanlar vakumlu düz tüple alınarak 4500 devir/dakika'da 15 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı.Serumlarında çalışıldı.Asit sıvıları ise EDTA'lı tüplere kondu (25).Alınan örnekler çalışma gününe kadar derin dondurucuda -25°C'de saklandı.

Hem serumda hem de asit sıvısında ADA aktivitesi çalışıldı (29).Ayrıca tüm biyokimyasal tetkikler çalışıldı.

3-Kullanılan Araç,Gereç ve Kimyasal Maddeler

1-Otoanalizör (Beckman-CX-5)

2-Santrifüz (Beckman)

3-Spektrofotometre (UV-1201,UV-Vis SPECTROPHOTOMETER,SHIMADZU)

4-Su banyosu

5-Otomatik pipet

6-Cam tüpler,pipetler,kuvarz tüpler kullanıldı.ADA tayininde kullanılan Adenozin sigma firmasından temin edildi (Lot No:129FD625).Diğer kimyasal maddeler analitik saflıkta idi.

4-Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde bağımsız iki ortalamayı test eden student's t testi kullanıldı.

ADENOZİN-DEAMİNAZ TAYINI

Kimyasal Maddeler:

1-Stok sodyum fosfat solüsyonu

Stok solüsyon A- 13.9 gr.monobazik sodyum fosfat distile suda çözülür ve 500 ml'ye tamamlanır.

Stok solüsyon B-26.7 gr.Na₂HPO₄.7H₂O veya 35.9 gr.Na₂HPO₄.12H₂O distile suda çözülür ve 500 ml'ye tamamlanır.

Hem stok A hem de stok B solüsyonları buzdolabında saklanır.

2- 0.1 M,pH 7.4 fosfat tampon solüsyonu

19 ml stok A solüsyonu ile 81 ml stok B solüsyonu karıştırılır.Eğer pH 7.4'ün üzerinde ise stok A, pH 7.4'ün altında ise stok B solüsyonu eklenir. Buzdolabında saklanır.

3- Substrat tamponu

250 mg adenosin, 50 ml 0.1 M pH 7.4 olan fosfat tampo-

nunda çözülür. Buzdolabında 15 gün saklanabilir.

4-Fenol reaktifi

5 gr. fenol ve 25 mg sodyum nitropirüsiyat distile suda çözülür ve 100 ml'ye tamamlanır.

5-Alkalin hipoklorit reaktifi

2.5 gr. sodyum hidroksit distile suda çözülür. 5 ml sodyum hipoklorit solüsyonu ilave edilir. 100 ml'ye tamamlanır.

6-Amonyum sülfat stok solüsyonu

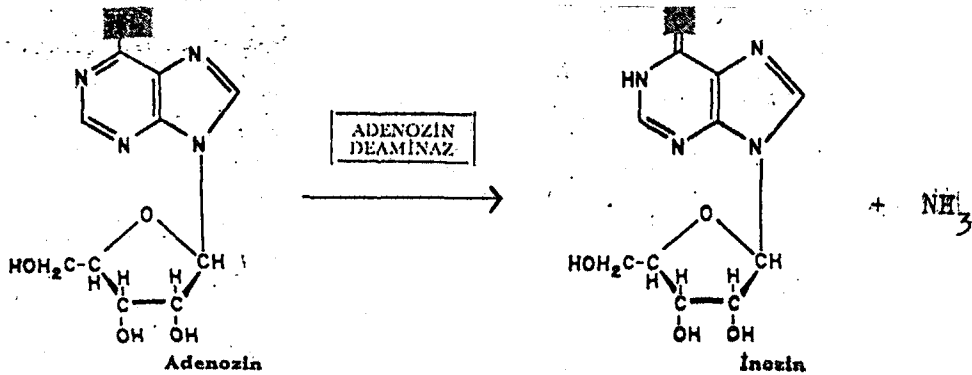
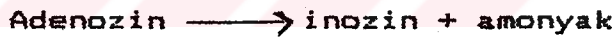
70.7 mg amonyum sülfat 0.1 N H₂SO₄ 'te çözülür. 100 ml'ye tamamlanır.

7-Amonyum sülfat standartı

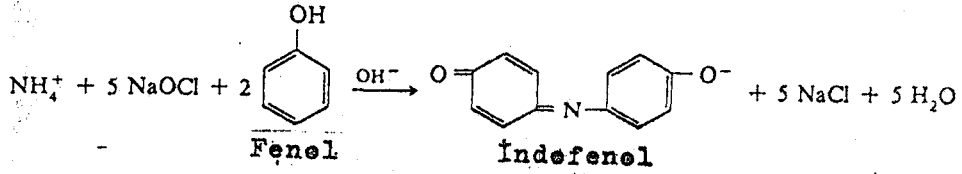
1 ml amonyum sülfat stok solüsyonu 10 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Prensip:

Adenozin deaminaz (adenosin aminohidrolaz E.C 3.5.4.4) enzimi, aşağıdaki tepkimeyi katalizler.



Adenozinin pH 7.4'teki fosfat tamponu içinde 37°C'ta 30 dakika inkubasyonu sırasında açığa çıkan amonyak, modifiye fenol-alkalen hipoklorit çözeltisi kullanılarak, renklendirilip tanımlanır. Reaksiyon aşağıdaki gibidir (29).



Deneyin Yapılışı:

1. Buzdolabı içersinde saklanan substrat tamponu 37°C'ta su banyosunda ısıtılır.

2. Her örnek için dört tüp alınır.

Kontrol, test, standart, kör. Her tüpe 1 ml fenol reaktifi konur.

3. Ayrı bir tüp içersinde 0.2 ml substrat tamponu, 0.4 ml örnek (serum, asit sıvısı) konur. İyice karıştırıldıktan sonra karışımdan 0.1 ml alınıp kontrol tüpüne ilave edilir.

4. Geri kalan substrat tamponu ve örnek (serum, asit sıvısı) içeren tüpün ağzı paraflim ile kapatılır. 37°C'ta, 30 dakika inkube edilir.

5. 30 dakika sonra tüpün içindeki çözeltiden 0.1 ml alınır. Test tüpüne konur.

6. Daha sonra standart tüpüne 0.1 ml amonyum sülfat standardı, kör tüpüne 0.1 ml distile su konur.

7. 3 dakika bekledikten sonra tüm tüplere 1 ml alkalın hipoklorit çözeltisi konur.

8. 45 dakika bekledikten sonra spektrofotometrede 660 nm'de suya karşı okunur.

Hesaplama

$$\frac{\text{Abs Test} - \text{Abs Kontrol}}{\text{Abs Standart} - \text{Abs K r}}$$

X 54.17 = U/L ADA

$$\frac{\text{Abs Test} - \text{Abs Kontrol}}{\text{Abs Standart} - \text{Abs K r}}$$

Normal Değerleri

17.05 ± 3.75 U/L ADA (68).

TOTAL PROTEİN TAYİNİ

Protein Tayini BECKMAN CYNCHRON CX-5 otoanaliz r  ile yapıldı.

Kimyasal maddeler

Konsantrasyonu

Bakır s lfat

52 mmol/L

Tampon

pH 12.5

Prensip:

Ototanaliz r ile total protein  l m , Bi ret metodu ile yapıldı. Proteinler, kuvvetli alkali ortamda bakır s lfat ile pembemsi mor renkte bir kompleks olu tururlar. Bu reaksiyon en az veya daha fazla peptit bağı i in  zel-
+2
dir. Protein +Cu — Protein-Bakır kompleksi

Normal Değerleri: 6.7 - 8.2 g/dl.

ALB MIN TAYİNİ

Alb min tayini BECKMAN CYNCHRON CX-5 otoanaliz r  ile  l c ld .

Kimyasal maddeler

Konsantrasyonu

Bromkresol Purple

0.28 mmol/L

Prensip: Otoanalizörde ALB konsantrasyonuna kantitatif timed-end point metodla bakıldı.

Reaksiyonda ALB bromkresol purple ile birleşerek renkli ürün olan albümin -BCP kompleksi verir.

Albümin +BCP ——— Albümin-BCP kompleksi

Normal Değerler 3.2-5.5 g/dl.

BULGULAR

I.KONTROL GRUBU BULGULARI

Kontrol grubu olarak alınan 18-70 yaş arasındaki 30 sağlıklı kişinin yaş ortalaması 41.23 idi.Bunlardan 15'i kadın, 15'i erkekti.

Kontrol grubunun ADA değerleri Çizelge-4'te gösterilmiştir.Kontrol grubunun ortalama sonuçları normal klasik sınırların içinde bulunmaktadır (29).

Çizelge-4: Kontrol grubu ADA değerleri.

No	İsim	Yaş	Cins	ADA s U/L	No	İsim	Yaş	Cins	ADA s U/L
1	L.E	30	E	7.20	16	E.D	58	E	23.01
2	I.D	38	E	11.75	17	F.S	42	K	11.63
3	M.A	58	E	16.45	18	S.Y	47	K	13.54
4	N.A	26	E	12.57	19	A.S	40	K	6.16
5	B.I	33	K	8.46	20	B.M	22	E	10.38
6	E.D	64	K	18.18	21	K.K	40	E	10.80
7	N.D	41	K	13.23	22	N.T	42	K	8.14
8	H.D	18	K	18.42	23	S.C	25	E	12.81
9	M.C	60	E	19.21	24	Y.T	48	K	8.82
10	P.D	63	K	20.50	25	A.P	26	K	10.37
11	F.B	60	E	20.76	26	M.K	29	E	6.29
12	S.G	18	K	16.42	27	E.E	46	E	11.03
13	A.A	46	E	8.76	28	A.T	70	E	4.26
14	Z.K	65	K	16.17	29	S.B	26	K	7.22
15	A.D	58	K	15.23	30	M.N	36	E	11.05
Ortalama Değer				X =	12.63				
Standart Sapma				SD=	4.88				

II-HASTA GRUBU BULGULARI

a) Yaş grubu 15-80 arasında olan asitli vakaların yaş ortalaması 44.58'idi. Bunların 25'i kadın, 26'sı erkekti. Bulguların 23'ü karaciğer sirozu, 4'ü tüberküloz peritonit, 10'u peritonitis karsinomatoza, 9'u konjestif kalp yetmezliği, 5'ide kronik böbrek yetmezli olan hastalardı.

b) Tüm hastalarda asit sıvısının eksuda ve transuda karakterini belirlemek için yapılan testler Çizelge-6'da gösterilmiştir.

c) Karaciğer sirozlu, konjestif kalp yetmezlikli (3'ü eksuda) hastalarının asit sıvısı transuda idi.

Tüberküloz peritonitli, peritonitis karsinomatozalı (4'ü transuda), kronik böbrek yetmezlikli (1'i transuda) hastaların asit sıvısı eksuda idi.

Tüm hasta gruplarının serum ve asit sıvılarındaki ADA değerleri Çizelge-6, Çizelge-7, Çizelge-8, Çizelge-9, Çizelge-10 ve Şekil-9'da gösterilmiştir.

Cizelge-5 Asit sıvılarının değeriendirilmesinde kullanılan testler

No	İsim	Cins	Yaş	TP (IU) Asit	ALB Asit	Rivalta
1	İ.B.	E	27	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
2	S.B.	K	28	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
3	M.B.	K	63	<3.0 g/dl	1.0 g/dl	(-)
4	H.Y.	K	29	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
5	H.T.	E	36	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
6	Z.K.	E	34	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
7	E.D.	E	36	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
8	S.B.	E	53	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
9	İ.K.	E	65	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
10	A.B.	E	80	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
11	M.Ç.	E	33	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
12	S.A.	E	54	<3.0 g/dl	0.7 g/dl	(-)
13	C.D.	E	41	3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
14	F.A.	K	45	<3.0 g/dl	0.8 g/dl	(-)
15	T.H.	E	45	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
16	S.İ.	E	51	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
17	N.K.	K	50	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
18	Z.T.	E	54	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
19	F.G.	K	26	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
20	A.D.	E	33	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
21	S.B.	E	60	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
22	N.O.	K	48	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
23	R.Ç.	K	36	<3.0 g/dl	0.8 g/dl	(-)
24	A.K.	K	36	4.2 g/dl	2.4 g/dl	(+)

Çizelge-5'in devamı

No	İsim	Cins	Yaş	TP (IU) Asit	ALB Asit	Rivolta
25	B.D.	K	33	5.2 g/dl	2.7 g/dl	(+)
26	Z.B.	K	24	5.6 g/dl	2.6 g/dl	(+)
27	N.B.	K	26	5.8 g/dl	2.3 g/dl	(+)
28	S.Y.	K	38	3.3 g/dl	2.5 g/dl	(+)
29	A.A.	E	71	3.3 g/dl	2.7 g/dl	(+)
30	S.E.	E	56	3.8 g/dl	1.7 g/dl	(+)
31	A.K.	E	70	3.4 g/dl	2.5 g/dl	(+)
32	Ş.Y.	E	55	4.6 g/dl	2.5 g/dl	(+)
33	K.U.	E	42	3.2 g/dl	1.7 g/dl	(+)
34	Ş.Y.	E	59	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
35	A.V.	E	70	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
36	E.Ç.	E	50	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
37	A.A.	E	55	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
38	N.A.	K	24	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
39	S.B.	K	60	<3.4 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
40	D.Y.	K	22	<3.4 g/dl	1.6 g/dl	(-)
41	A.İ.	K	30	<3.1 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
42	H.A.	K	60	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
43	S.K.	K	30	2.5 g/dl	1.6 g/dl	(-)
44	V.V.	K	44	4.0 g/dl	2.4 g/dl	(+)
45	E.B.	K	40	5.1 g/dl	2.8 g/dl	(+)
46	A.Ç.	E	53	<3.0 g/dl	<1.0 g/dl	(-)
47	S.A.	K	55	3.4 g/dl	1.6 g/dl	(+)
48	H.E.	K	50	5.1 g/dl	2.4 g/dl	(+)
49	M.N.	K	35	3.5 g/dl	2.6 g/dl	(+)

Çizelge-5'in devamı

No	İsim	Cins	Yaş	TP (IU) Asit	ALB Asit	Rivolta
50	M.O.	E	44	3.6 g/dl	2.7 g/dl	(+)
51	E.A.	K	15	1.4 g/dl	1.4 g/dl	(-)

Çizelge-6: Karaciğer sirozlu olgularda ADA değerleri

No	İsim	Cins	Yaş	ADA U/L Asit	ADA U/L Serum	ADA as ADA s
1	İ.B.	E	27	8.085	52.952	0,153
2	S.D.	K	28	3.305	53.276	0.062
3	M.G.	K	63	6.357	27.662	0.230
4	H.Y.	K	29	8.374	30.496	0.275
5	H.T.	E	36	2.775	31.435	0.088
6	Z.K.	E	34	10.986	18.734	0.586
7	E.D.	E	36	15.920	26.868	0.592
8	S.B.	E	53	18.323	32.293	0.567
9	İ.K.	E	65	4.119	35.244	0.1169
10	A.B.	E	80	2.717	16.828	0.161
11	M.C.	E	33	4.615	13.809	0.334
12	S.A.	E	54	4.559	20.270	0.225
13	C.D.	E	41	10.779	40.511	0.267
14	F.A.	K	45	4.945	47.804	0.103
15	T.H.	E	45	2.019	14.863	0.136
16	S.İ.	E	51	8.943	48.505	0.184
17	N.K.	K	50	2.143	18.317	0.117
18	Z.T.	E	54	10.469	50.795	0.206

as: Asit sıvısı

s: Serum

Çizelge-6'nın devamı

No	İsim	Cins	Yaş	ADA U/L Asit	ADA U/L Serum	$\frac{ADA\ as}{ADA\ s}$
19	F.B.	K	26	4.376	21.036	0.208
20	A.D.	E	33	6.749	40.198	0.168
21	Ş.B.	E	60	5.582	41.451	0.135
22	N.D.	K	48	4.676	26.489	0.176
23	R.Ç.	K	36	12.482	33.334	0.374
Ortalama Değer $\bar{X}$				7.101	33.31	0.238
Standart Sapma SD				4.390	12.722	0.156

Çizelge-7: Tüberküloz peritonitli olgularda ADA değerleri

No	İsim	Cins	Yaş	ADA U/L Asit	ADA U/L Serum	$\frac{ADA\ as}{ADA\ s}$
1	A.K.	K	36	52.110	12.016	4.337
2	B.D.	K	33	47.615	2.959	16.091
3	Z.B.	K	24	31.248	8.205	3.808
4	N.D.	K	26	50.468	4.307	11.718
Ortalama Değer $\bar{X}$				45.360	6.872	8.989
Standart Sapma SD				9.586	4.087	5.954

Çizelge-8: Peritonitis karsinomatozalı olgularda ADA değerleri

No	İsim	Cins	Yaş	ADA U/L Asit	ADA U/L Serum	$\frac{ADA\ as}{ADA\ s}$
1	S.Y.	K	38	15.462	13.662	1.132
2	A.A.	E	71	24.563	8.665	2.835
3	S.E.	E	56	10.772	9.786	1.101
4	A.K.	E	70	4.347	16.307	0.267

as: Asit sıvısı

s: Serum

Çizelge-8'in devamı

No	İsim	Cins	Yaş	ADA U/L Asit	ADA U/L Serum	$\frac{ADA_{as}}{ADA_s}$
5	S.Y.	E	55	11.553	8.960	1.289
6	K.U.	E	42	24.891	14.542	1.712
7	S.Y.	E	59	22.169	5.162	4.295
8	A.V.	E	70	7.854	12.828	0.612
9	E.Ç.	E	50	7.867	21.558	0.365
10	A.A.	E	55	8.874	7.717	1.149
Ortalama Değer $\bar{X}$				13.875	11.919	1.476
Standart Sapma SD				7.528	4.832	1.233

Çizelge-9: Konjestif kalp yetmezliği olgularda ADA değerleri

No	İsim	Cins	Yaş	ADA U/L Asit	ADA U/L Serum	$\frac{ADA_{as}}{ADA_s}$
1	N.A.	K	24	10.113	11.138	0.908
2	S.G.	K	60	10.179	1.645	6.188
3	B.Y.	K	22	12.607	15.428	0.817
4	A.İ.	K	30	8.302	7.954	1.044
5	H.A.	K	60	1.772	17.340	0.102
6	S.K.	K	30	3.757	15.313	0.245
7	V.V.	K	44	9.515	6.487	1.467
8	E.Ö.	K	40	7.591	11.509	0.659
9	A.Ç.	E	53	5.180	11.916	0.434
Ortalama Değer $\bar{X}$				7.668	10.97	1.318
Standart Sapma SD				3.477	4.958	1.873

as: Asit sıvısı
s: Serum

Çizelge-10: Kronik böbrek yetmezlikli olgularda
ADA değerleri

No	İsim	Cins	Yaş	ADA U/L Asit	ADA U/L Serum	$\frac{\text{ADA as}}{\text{ADA s}}$
1	S.A.	K	55	13.567	4.163	3.259
2	H.E.	K	50	7.611	9.650	0.789
3	M.N.	K	35	2.176	0.558	3.899
4	M.O.	E	44	7.146	11.441	0.625
5	E.A.	K	15	3.918	20.045	0.195
Ortalama Değer $\bar{X}$				6.884	9.171	1.753
Standart Sapma SD				4.365	7.464	1.696

as: Asit sıvısı
s: Serum

SONUÇLAR

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, farklı iki grup arasında student's "t" testi uygulandı.

1-Kontrol grubu ile karaciğer sirozlu ve tüberküloz peritonitli olguların serum ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görüldü (sırasıyla 12.63 ± 4.88 ; 33.3 ± 12.72 ; 6.872 ± 4.09) ($P < 0.001$), kontrol grubu ve tüberküloz peritonit için ($P < 0.05$) (Çizelge-11).

2-Kontrol grubu ile peritonitis karsinomatozalı, konjestif kalp yetmezlikli, kronik böbrek yetmezlikli olguların serum ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmedi (sırasıyla, 12.63 ± 4.88 ; 11.92 ± 4.83 ; 10.97 ± 4.96 ; 9.17 ± 7.46) ($P > 0.05$), (Çizelge-12).

3-Tüberküloz peritonitli olgular ile karaciğer sirozlu, peritonitis karsinomatozalı, konjestif kalp yetmezlikli olguların serum ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli fark görüldü (sırasıyla 6.872 ± 4.09 ; 33.31 ± 12.72 ; 11.92 ± 4.83 ; 10.97 ± 4.96) ($P < 0.001$), (Çizelge-13).

4-Diğer olguların serum ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli fark görülmedi ($P > 0.05$), (Çizelge-14).

5-Tüberküloz peritonitli olgular ile diğer hasta gruplarının asit ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görüldü (sırasıyla 45.36 ± 9.59 ; 7.10 ± 4.39 ; 13.84 ± 7.53 ; 7.67 ± 3.48 ; 6.88 ± 4.37) ($P < 0.001$) (Çizelge-15).

6-Peritonitis karsinomatozalı olgular ile karaciğer sirozlu konjestif kalp yetmezlikli, kronik böbrek yetmezlikli olguların asit ADA değerleri karşılaştırıldığında

önemli bir fark görüldü (sırasıyla 13.84 ± 7.53 ; 7.10 ± 4.39 ; 7.67 ± 3.48 ; 6.88 ± 4.37) ($P < 0.05$) (Çizelge-16).

7-Diğer olguların asit ADA değerleri arasında önemli bir fark görülmedi ($P > 0.05$) (Çizelge-17).

8-Tüberküloz peritonit ile diğer olguların (kronik böbrek yetmezliği hariç, $P > 0.05$) ADA asitik sıvı/serum ADA oranları karşılaştırıldığında önemli bir fark görüldü ($P < 0.05$), ($P < 0.01$) (Çizelge-18).

9-Diğer hasta gruplarının ADA asitik sıvı/serum ADA oranları karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmedi ($P > 0.05$) (Çizelge-18).

Çizelge-11: Kontrol grubu ile karaciğer sirozlu ve tüberküloz peritonitli olguların serum ADA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Hastalık Grupları	t	P
Kontrol-Karaciğer sirozu	7.389	$P < 0.001$
Kontrol-Tüberküloz peritonit	2.583	$P < 0.05$

Çizelge-12: Kontrol grubu ile peritonitis karsinomatöz, konjestif kalp yetmezlikli, kronik böbrek yetmezlikli olguların serum ADA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Hastalık Grupları	t	P
Kontrol /Peritonitis Karsinomatoza	0.402	$P > 0.05$
Kontrol /Konjestif kalp Yetmezliği	0.884	$P > 0.05$
Kontrol /Kronik böbrek Yetmezliği	1.001	$P > 0.05$

Çizelge-13:Tüberküloz peritonitli olgular ile karaciğer sirozlu,peritonitis karsinomatozal,konjestif kalp yetmezlikli olguların serum ADA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Hastalık Grupları	t	P
Tüberküloz / Karaciğer peritonit sirozu	7.597	P<0.001
Peritonitis /Karaciğer karsinomatoza sirozu	6.661	P<0.001
Konjestif kalp / Karaciğer yetmezliği / sirozu	6.828	P<0.001

Çizelge-14:Diğer hasta gruplarının serum ADA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Hastalık Grupları	t	P
Peritonitis /Tüberküloz karsinomatoza peritonit	1.978	P>0.05
Peritonitis /Konjestif kalp karsinomatoza yetmezliği	0.422	P>0.05
Peritonitis /Kronik böbrek karsinomatoza yetmezliği	0.749	P>0.05
Kronik böbrek /Karaciğer yetmezliği sirozu	5.66	P>0.001
Kronik böbrek /Konjestif kalp yetmezliği yetmezliği	0.483	P>0.05
Kronik böbrek /Tüberküloz yetmezliği peritonit	0.587	P>0.05
Konjestif kalp /Tüberküloz yetmezliği peritonit	1.559	P>0.05

Çizelge-15: Tüberküloz peritonitli olgular ile diğer hasta gruplarının asit ADA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Hastalık Grupları	t	P
Tüberküloz /Karaciğer peritonit sirozu	7.838	P<0.001
Tüberküloz /Peritonitis peritonit karsinomatoza	5.888	P<0.001
Tüberküloz /Konjestif kalp peritonit yetmezliği	7.639	P<0.001
Tüberküloz /Kronik böbrek peritonit yetmezliği	7.432	P<0.001

Çizelge-16: Peritonitis karsinomatozalı olgular ile karaciğer sirozlu,konjestif kalp yetmezliği,kronik böbrek yetmezlikli olguların asit ADA değerlerinin karşılaştırılması

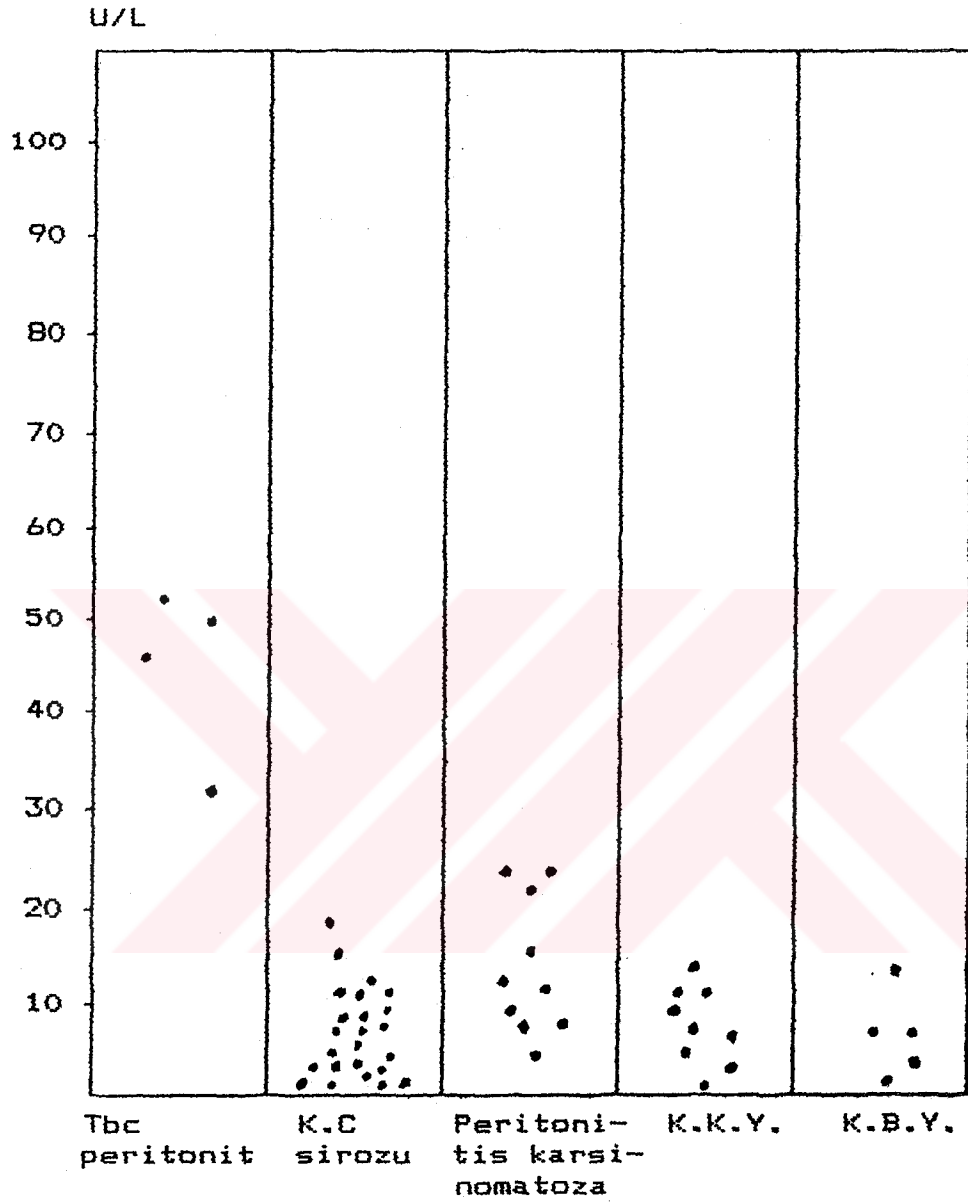
Hastalık Grupları	t	P
Peritonitis /Karaciğer karsinomatoza sirozu	2.642	P<0.05
Peritonitis /Konjestif kalp karsinomatoza yetmezliği	2.329	P<0.05
Peritonitis /Kronik böbrek karsinomatoza yetmezliği	2.259	P<0.05

Çizelge-17: Diğer hasta gruplarının asit ADA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Hastalık Grupları	t	P
Karaciğer /Kronik böbrek sirozu yetmezliği	0.102	P>0.05
Konjestif kalp /Karaciğer yetmezliği sirozu	0.385	P>0.05
Konjestif kalp /Kronik böbrek yetmezliği yetmezliği	0.348	P>0.05

Çizelge-18: ADA asitik sıvı/serum ADA oranlarının istatistiksel karşılaştırılması

Hastalık Grupları	t	P
Tüberküloz /Konjestif kalp peritonit yetmezliği	2.522	P<0.05
Tüberküloz /Peritonitis peritonit karsinomatoza	2.502	P<0.05
Tüberküloz /Karaciğer peritonit sirozu	2.939	P<0.01
Peritonitis /Karaciğer karsinomatoza sirozu	3.164	P<0.01
Kronik böbrek /Tüberküloz yetmezliği peritonit	2.355	P>0.05
Kronik böbrek /Karaciğer yetmezliği sirozu	1.996	P>0.05
Kronik böbrek /Konjestif kalp yetmezliği yetmezliği	0.443	P>0.05
Konjestif kalp /Karaciğer yetmezliği sirozu	1.729	P>0.05
Konjestif kalp /Peritonitis yetmezliği karsinomatoza	0.125	P>0.05
Kronik böbrek /Peritonitis yetmezliği karsinomatoza	0.325	P>0.05



Şekil-9: Çeşitli asit sıvılarında Adenozin Deaminaz Aktivitesi

Tbc peritonit: Tüberküloz peritonit
 K.C. sirozu : Karaciğer sirozu
 K.K.Y. : Konjestif kalp yetmezliği
 K.B.Y. : Kronik böbrek yetmezliği

TARTIŞMA

Bu araştırmada tüberküloz peritonitli ve diğer nedenlerle oluşan asitin ayırıcı tanısında adenoazin deaminaz (ADA) enziminin önemi araştırıldı. Hastaların tümünün serum ve asit sıvısında ADA aktiviteleri ölçüldü. Olguların 23'ü karaciğer sirozlu, 4'ü tüberküloz peritonitli, 10'u peritonitis karsinomatozalı, 9'u konfestif kalp yetmezlikli, 5'ide kronik böbrek yetmezliği idi. Karaciğer sirozlu hastaların asit sıvısı transuda karakterindeydi, tüberküloz peritonitli hastaların asit sıvısı eksuda karakterindeydi, diğer hastaların asit sıvılarının bir kısmı eksuda, bir kısmıda transuda karakterindeydi. Karaciğer sirozlu, tüberküloz peritonitli, peritonitis karsinomatozalı, konfestif kalp yetmezlikli, kronik böbrek yetmezlikli hastaların serum ve asit ADA değerleri sırasıyla şöyle bulundu (serum: $33,31 \pm 12,72$ U/L, $6,87 \pm 4,09$ U/L, $11,92 \pm 4,83$ U/L, $10,97 \pm 4,96$ U/L, $9,17 \pm 7,46$ U/L; asit sıvısı: $7,10 \pm 4,39$ U/L, $45,36 \pm 9,59$ U/L $13,84 \pm 7,53$ U/L, $7,67 \pm 3,48$ U/L, $6,88 \pm 4,37$ U/L). (Çizelge-6, Çizelge-7, Çizelge-8, Çizelge-9, Çizelge-10).

Kontrol grubu ile karaciğer sirozlu ve tüberküloz peritonitli olguların serum ADA değerleri arasında önemli bir fark bulundu. Karaciğer sirozlu hastaların serum ADA değerleri kontrol grubuna ve diğer hastalık gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Çizelge-11,12,13). Diğer olguların serum ADA değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmedi (Çizelge-14).

Tüberküloz peritonitli hastaların asit ADA değerleri diğer hastaların asit ADA değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($P<0,001$) (Çizelge-15) (Şekil-9). Diğer olguların asit değerleri arasında tüberküloz peritonitteki kadar anlamlı bir yükseklik bulunmadı. (Şekil-9).

Kullandığımız metod da ADA için verilen normal sınırlar 6-23 U/L arasındaydı (29). Bizimde tüberküloz peritonit için bulduğumuz asit ADA değeri kullandığımız metod için normal sınırların (29) üzerindeydi ($45,36 \pm 9,59$ U/L).

Tüberküloz peritonit için bulduğumuz bu değer, literatürlerde bulunan asit ADA değerlerini desteklemektedir (8,32,54,65).

T-lenfosit yanıtı tüberküloz peritonitte önemli bir rol oynar (19). Tüberkülozda ADA'nın yüksek olması T-lenfositlerin baskın olduğunu ve ADA'nın prevrıl kavitedeki hücreler tarafından sentezlendiğini göstermektedir. Başka bir deyişle tüberküloz immun yanıtın sistemik bir özelliğidir (63).

Ocana ve ark., tüberküloz effüzyonda yüksek düzeyde T-lenfosit saptamışlar ve bunun ADA düzeyi ile bir korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. Bu çelişkili gibi görünen duruma T-lenfositlerin sayısından çok sitümülasyon ve olgunlaşma derecesinin neden olduğunu öne sürmüşlerdir (44).

ADA'nın tüberküloz enfeksiyonunda niçin bu kadar yükseldiği açıklığa kavuşmamıştır. T-lenfositlerde bol bulunan bir enzim olması nedeni ile hücresel immünitenin uyarıldığı hastalıklarda plazma aktivitesinin yükseldiği bilinmektedir. Tüberküloz da bu hastalıklardan biri olduğuna göre onun ayırıcı tanısında ADA'nın önemli olabileceği düşünülmüştür. T-lenfosit artışının asit sıvısında periferik kana göre daha fazla artması, ADA ölçümünün asit sıvısında yapılmasının daha anlamlı olabileceği göstermektedir (28).

Lenfositlerinin mitojenik ve antijenik yanıtları sırasında ADA enzim aktivitesinin belirgin artışı, bu enzimin T-hücrelerinin olgunlaşması ve proliferasyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Buradan şu sonuç çıkmaktadır; antijen uyarısı ile ADA aktivitesinin artması bu enzimin hızlı proliferasyonu sırasında toksik metabolit birikimini önlemede önemli bir rol oynamasıdır (44).

Bagonha ve ark., T-lenfositlerinin hem tüberküloz hem de malignitelerde artmasına karşın niçin ADA aktivitesinin tüberküloz enfeksiyonlarda daha yüksek olduğunu ve niçin T-lenfosit sayısı ile ADA aktivitesi arasında bir ilişki olmadığını açıklamak için yaptıkları çalışmada şu sonuçlara varmışlardır (6). Tüberküloz ve neoplastik plörezi iki grup arasındaki en çarpıcı farkın, CD4 T-hücrelerinin ve CD4/CD8 oranının tüberküloz plörezide çok anlamlı yükseldiğini öne sürmüşlerdir. Her iki hasta grubu arasında B-lenfositlerinin anlamlı

değişmediğini ve CDB T-hücrelerinin neoplastik plörezide anlamlı yükseldiğini görmüşlerdir. Plevral eksudalarda ADA aktivitesi ile CD4 T-hücrelerinin yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Buradan ADA'nın hücre sel bağışıklığın yeni bir markırı olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (6).

ADA'nın tüberküloz'da diğer plevral effüzyonlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2,5,26,27,31,38,44,45,51,56,57,63).

Bazı araştırmacılar, ADA asitik sıvı/serum ADA oranının tespitinin tüberküloz peritonitis teşhisinde yararlı olacağını ileri sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada tüberküloz peritonit için bu oranı 1.54 bulmuşlar ve 0.984'den daha büyük bir oranın tüberkülozun teşhisini desteklediğini ileri sürmüşlerdir. Buna rağmen ADA asitik sıvı/serum ADA oranının ve serum ADA düzeyinin, peritonal tüberkülozun teşhisinde geleneksel asitik sıvı kriteri üzerine belirgin bir avantaj sağlamadığı görülmüştür (7).

Bizde çalışmamızda, tüberküloz peritonitte ADA asitik sıvı/serum ADA oranını 8.99 olarak saptadık. Bu oran diğer hastalık gruplarıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0,05$)

Bize göre, tüberküloz peritonit teşhisinde asit ADA değeri, ADA asitik sıvı/ADA serum oranına göre daha anlamlıdır.

Özet olarak ADA antijenik bir uyarı karşısında yükselmektedir. ADA'nın yükseldiği diğer durumlar şu şekilde sıralanabilir (6).

1-Tüberküloz kaynaklı plevral, perikardiyak ve peritoneal effüzyonlarda, neoplastik ve metapnomik effüzyonlara göre daha anlamlı yükselmektedir (3,6,15,37,38,41,54,58,63).

2-Romatoid artrit ve lenfoproliferatif enfeksiyonların neden olduğu plevral effüzyonlarda ve ampiyemde tüberküloza göre daha düşük olmak üzere ADA aktivitesi yükselir.

3-Tüberkülozda serebrospinal sıvıda ve nörolojik hastalıklarda yükselir (48,49,50).

4-Akut lenfoid lösemili hastaların periferik lenfoblastlarında yükselir (53).

Sonuç olarak, tüberküloz peritonitte, asit sıvısının klinik görünümü, standart kimyası ve hematolojik analizi spesifik değildir (54). Mikobakterium tüberkülozunun izolasyonu kesin bir teşhis için esastır, fakat tüberküloz peritonit nadir bir hastalıktır ve bakteriyolojik tarama ve kültür sık sık negatif sonuç verebilir (54,65). Diğer bir sorunda kültürün uzun bir zaman almasıdır ve böylece kültür peritonyumun histolojik tetkiki için cerrahi yöntemle (laparoskopi) ihtiyaç duyulmasıdır (35,54).

Bir çok araştırmacı tüberküloz peritonit için, asit ADA tespitinin yüksek sensitiviteye ve spesifiteye sahip olduğunu bulmuştur ve tüberküloz peritonit teşhisinde asit ADA aktivitesinin diğer testlerden daha ucuz, kolay, tehlikesiz ve daha az zaman aldığını ileri sürmektedir (7,8,15,24,33,35,54,65).

Bizim çalışmamız da, asit sıvısındaki ADA aktivitesinin ölçülmesinin kafi derecede bu hastalıkları teşhis etmede yararlı olacağını göstermektedir, en azından tüberkülozun sık görüldüğü bölgemizde, bu hastalarda tüberküloz peritonitin teşhisini doğrulamak için diğer testlerle beraber rutin olarak kullanılabilir. Otomasyona da uygulanabilir.

ÖZET

Bu çalışma Nisan 1993 - Mart 1994 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde ve Genel Cerrahi Kliniğinde yatmakta olan 15-80 yaş grubu arasında toplam 51 hastanın serum ve asit sıvılarında yapılmıştır. Bu hastaların 23'ü siroz, 4'ü tüberküloz peritonit, 10'u peritonitis karsinomatoza, 9'u konjestif kalp yetmezliği, 5'i kronik böbrek yetmezliği idi.

Kontrol grubu ile karaciğer sirozlu ($P<0.001$) ve tüberküloz peritonitli ($P<0.05$) olguların serum ADA değerleri arasında önemli bir fark bulundu.

Tüberküloz peritonitte asit ADA aktivitesi diğer nedenlerle oluşan asit sıvısındakilerden daha yüksekti ($P<0.001$).

Bu bulgular abdominal tüberküloz teşhisinin tanımlanabilmesi için asit sıvısındaki ADA aktivitesinin kullanılabileceği göstermektedir.

SUMMARY

We studied with 51 patients' (range 15-80) serum and ascitic fluid who were treated in departments of surgery and internal medicine of Dicle University general hospital between April 1993 and March 1994. Twenty-three patient with cirrhosis, 4 patients with tuberculosis, 10 patients with peritonitis carcinomatosa, 9 patients with ascites due to congestive heart failure and 5 patients with ascites due to renal failure were included in this study.

Serum ADA levels were significantly different between control group and cirrhosis ($P<0.001$) and serum ADA levels were significantly different between control group and tuberculosis ($P<0.05$).

ADA activity higher in tuberculous peritonitis than in the other causes of ascites ($P<0.001$).

This study suggests that ascites fluid ADA activity determination may be useful in the screening of tuberculous peritonitis from other causes of ascites.

KAYNAKLAR

- 1-Adams,A.,Harkness,R.A.:Adenosine deaminase activity in thymus and other human tissues.Clin.Exp.Immunol. 26: 647-649, 1976.
- 2-Aguado,J.M.,Pons,F.:Adenosine deaminase and Tuberculous Peritonitis.The Lancet, 3:1260-1261,1989.
- 3-Akkız,H.,Çolakoglu,S., Ersoy,A., Tohma,H., Ergün,Y., Sandıkçı,M.: Tüberküloz Peritonit Tanısında Adenozin Deaminaz Aktivitesi.Ç.U.Tıp Fak.Derg. 4:455-458,1990.
- 4-Andreoli, T.E., Bennet, C.J., Carpentel, C.J.,plum, F., Smith, Jr. L.H.:Cecil Esentials of Medicine. W.B. Saunders Company Philadephia 1993, 34-37, 306-309, 317-320, 678.
- 5-Artvinli,M.,Ardıç,S.,Artvinli,S.,Özgüneş,N.: Çeşitli Hastalıklarda Plevra sıvısı Adenozin Deaminaz Değerleri.Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Derg. 2:1,75-76, 1984.
- 6-Baganha,M.F.,Pego,A.,Lima,M.A.,Gaspar,E.V.Corderio,A. R.: Serum and Pleural Adenosine Deaminase,Correlation with Lymphocytic Populations.Chest. 97/3:605-610,1990.
- 7-Bhargava, D.K., Gupta, M., nijhawan,s., Dasarathy, S., kushwana, A.K.:Adenosine deaminase (ADA) in peritoneal tuberculosis: diagnostic value in ascitic fluid and serum. Tubercle. 71(2): 121-6, 1990.
- 8-Bhargava,D.K.,Nijhawan,S.,Gupta,M.:Adenosine deaminase and Tuberculous peritonitis The lancet,June (3), 1260, 1989.

- 9-Bockus, L.H.:Gastro enterologie. Volume 3. W.B.Saunders Company, London, 1965, 87-378.
- 10-Burridge,P.W.,Paetkau,V. and Henderson,J.F.:Studies of the relationship between Adenosine Deaminase and Immune Function.J.Immunol. 117/2:675-678,1977.
- 11-Canbakan,S.D.,Atikcan,S.,Capan,N.,Erdogan,Y.;Baser,Y.: Plevra Sivilarinin Tanisinda Carcino Embryonic Antijen (CEA),Carbohydrate Antijen 19-9 (CA 19-9) ve Adenosin Deaminase (ADA) Olcümünün Degeri.Solunum Hastaliklari Dergisi. 3/2:133-144, 1992.
- 12-Centers for Disease Control.Tuberculosis privisional data-United States, 1986.M.M.W.R.1987; 36:254-255
- 13-Coleman,M.S., Danton,M.J. and Philips,A.: Adenosine Deaminase and Immune Dysfuction;Biochemical Correlates Defined by Molecular Analysis throughout a Disease Course.Ann.N.Y.Acad.Sci. 451:54-65,1985.
- 14-Collie, A.: Extrapulmonary tuberculosis. Epidemiol comments. 1987;14:1-21.
- 15-da Cunha, J.G.: Adenomisine deaminase. A pluridis ciplinary enzyme.Acta-Med-Port, 4(6):315-23, 1991.
- 16-Daddona,P.E. and Kelley,W.N.:Human Adenosine deaminase. Purification and subunit structure.J.Biol.Chem. 252/1: 110-115, 1977.
- 17-Daddona,P.E., Orkin,S.H., Shewach,D.S. and Kelley,W.N.: cDNA and Aminoacid Sequence of Human Adenosine Deaminase.Ann.N.Y.Acad.Sci. 451:238-244, 1985.

- 18-Dwivedi, M., Misra, V., Kumar, R.: Value of Adenosine Deaminase Estimation in the Diagnosis of Tuberculous Ascites. *Am-J-Gastroenterol* 85 (9): 1123-1125, 1990.
- 19-Edwards, D., Kirkpatrick, C.H.: The immunology of mycobacterial disease. *Am Rev Respir Dis.* 134: 1062-1071, 1986.
- 20-Ekim, N.N., Uzunoglu, Z., Türkozkcan, N.: Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Pleural Effusions. *Gazi Med. Journal.* 2:71-74, 1991.
- 21-Fischer, D., Van der Weyden, M.B., Snyderman, R, et al A role for adenosine deaminase in monocyte maturation. *J.Clin Invest.* 58: 399-407, 1976.
- 22-Foks, I.H., Kelly, W.N. The role of adenosine and 2-deoxyadenosine in mammalian cells. *Ann Rev Biochem.* 47:655-86, 1978.
- 23-Giblett, R.E.: ADA and PNP Deficiencies; How IT All Began. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 451:1-8, 1985.
- 24-Gimenez, Roca, A., Xiol, X., Castollote, J., Sanchez, M., Iglesias, C., Ramon, J.M., Cosais, L. : The value of ADA in peritoneal tuberculosis. *Rev-Esp-Enferm-Dig.* 82 (1): 32-4, 1992.
- 25-Giusti, G.: Adenosine Deaminase. New York. Academic Press: 1092-1099, 1974.
- 26-Gupta, D.K., Suri, J.C., Goel, A.: Efficacy of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *J.Chest.* 32/4:205-208, 1990.

- 27-Hirschhorn,R.,Beratis,N.and Rosen,F.S.:Characterization of residual enzyme activity in fibroblasts from patients with adenosine deaminase deficiency and combined immunodeficiency;evidence for a mutant enzyme. Proc.Nat.Acad.USA. 73/1:213-217, 1976.
- 28-Işık, R., Işık, B., Mete, N.: Adenozin deaminazın plörezilerin ayırıcı tanısındaki önemi Dicle Tıp Dergisi, C: 20, 5: 2, 1993.
- 29-Karker,H.: Method for estimation of serum adenosine deaminase.Scand.J.Clin.Lab.Invest. 16:570, 1964.
- 30-Kobayashi, F., Ikeda, T., Marumo, F., Sato, C.: Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. Am.J. Gastroentrol 8 (2): 266-71,1993.
- 31-Kurz,L.C.,Moix-L.,Riky,M.C. and Frieden,C.:The Rate of Formation of Transition-State Analogues in the Active Site of Adenosine Deaminase Is Endouter-Controlled; Implications for the Mechanism.Biochem. 31:39-48,1992.
- 32-Lingenfelser, T.H.,Marks,I.N.:Peritoneal tuberculosis. Gut. 32 (4):457-8, 1991.
- 33-Lingenfelser, T., Zak , J., Marks, I.N., Steyn, E., Halkett, J., Price, S.K.: Abdominal tuberculosis: still a potentially lethal disease. Am.J.Gastroenteral. 88 (5): 744-50, 1993.
- 34-Louie, E., Rice, L.B., Holzman, R.S.: Tuberculosis in non-Haitian patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Chest. 90: 542-545, 1986.

- 35-Marshall, J.B. : Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. Am.J.Gastroenterol. 88 (7):989-99, 1993.
- 36-Martinez-Vazquez, J.M., Ocana, I., Ribera, E., Capdevila, J.A., Fernandez de Sevilla, T., Segura, R., Pascual, C., Marti, N.: Diagnostico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal mediante la determinacion de la adenosine deaminase. Med. Clin. 83:978-980, 1984.
- 37-Martinez-Vazquez, J.M., Ocana, I., Ribera, E., Segura, R.M. and Pascual, C.: Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Gut. 27:1049-1053, 1986.
- 38-Martinez-Vazquez, J.M., Ribera, E., Ocana, I., Segura, R.M., Serrot, R., Sogrista, J.: Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. Thorax. 41:888-889, 1986.
- 39-Mathews, K.C., Van Holde, K.E.: Biochemistry. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. Redwood City. 1990, S.753-754.
- 40-Meyer, J., Reinicke, V.: Changes in some nucleoside metabolizing enzymes of lymphocytes and granulocytes from patients with cirrhosis of the liver. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 43:227-232, 1983.
- 41-Misra, S.P.: ADA in Tuberculous Ascites. Chest. 85/9: 1122-1125, 1990.
- 42-Muraoka, T., Katsoromoki, T., Shiraiski, H. and Yokoyama, M.M.: Automated Enzymatic Measurement of Adenosine Deaminase Isoenzyme Activities in Serum. Anal. Biochem. 187:268-272, 1990.

- 43-Niedzwicki, J.G. and Abernethy, D.R.: Structure Activity Relationship of ligands of Human Plasma Adenosine Deaminase. *Biochem. Pharma.* 41/11:1615-1624, 1991.
- 44-Ocana, I., Martinez-Vasques, J.M., Segura, R.M., De Sevilla, T.F. and Capdevila, J.A.: Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. *Chest.* 84/1:51-53, 1983.
- 45-Orriols, R., Munoz, X., Drobnic, Z., Ferres, J., Morrell, E.: High adenosine deaminase activity in pleural effusion due to psittacosis. *Chest.* 101/3:881-882, 1992.
- 46-Öbek, A., Bayındır, Ü., Pınç, İ., Kılıçturgay, K., Tunalı, A., Demiroğlu, C., Hatemi, H., Urgancıoğlu, İ., Yazıcıoğlu, N.: İç Hastalıkları. 651-653, 662-665, 1990.
- 47-Perrett, D. and Dean, B.: The Function of Adenosine Deaminase in the flumen Erythrocyte. *Biochem. and Biophy. Reser. Commun.* 77/1:374-378, 1977.
- 48-Pettersson, T., Djala, K., Weber, T.H.: Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta. Medica. Scand.* 215:299, 1984.
- 49-Piras, M.A., Gakis, C.: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous menengit. *Enzyme.* 14:311, 1973.
- 50-Piras, M.A., Gakis, C., Budreni, M., Andreoni, B.: Adenosine deaminase activity in pleural effusions, annidto differential diagnosis. *British Med. Journal.* 2:1751, 1978.
- 51-Querol, J.M., Barbe, F., Manresa, F., Esteban, L., Canete, C.: Low value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions. *Eur. Respir. J.* 3:586-587, 1990.

- 52-Ratech,H. and Hirschhern,R.: Serum adenosine deaminase in normal and in a patients with adenosine deaminase deficent-severe combined immunodeficiency Clin. Chim. Acta. 115:341-347, 1981.
- 53-Ratech,H.,Martiniuk,F.,Borrer,W.Z. and Rappaport,H.: Differential Exppression of Adenosine Deaminase Isozymes in Acute Leukemia.Blood. 72/5: 1627-1632, 1988.
- 54-Ribero,E., Martinez-Vasquez,J.M., Ocana,I., Rioiz,I., Jimiez,J.G.,Encabo,G.,Sequra,R.M.,Pascual,C.:Diagnostic value of ascites gamma Interferan levels in tuberculous peritonitis.Comparison with adenosine deaminas aktivity. Tubercle. 72/3: 193-197, 1991.
- 55-Robbins,S.L.,Kumar,V.:Basic Pathology.W.B. saunders Company. Philadelphia. 1990, 75-77.
- 56-Samurkaşoğlu,B.,Dönmez,S.,Öztürk,C.,Arab,C.,Uğurman,F.: Tüberküloz Plörezî,Tanı Yöntemleri.Solunum Hastalıkları Derg. 2/2:139-147, 1991.
- 57-Sanchez-Hernandez,I.M.,Pantoja,C.,Ussetti,P., Gallardo, J.,Corrillo,F. and Cuevas,J.: Pleural Fluid Adenosine Deaminase and Lysozyme Levels in the Diagnosis of Tuberculosis.Chest. 100/5:1479-1480, 1991.
- 58-Sapuner,J.,Velasco,C.,Periachile,J.,Paredes,R.:Adenosine deaminase activity in peritoneal tuberculosis. Rev.Med. Clin. 117/12:1363-1366, 1989.
- 59-Seegmiller,J.E.:Overview of Possible Relation of Defects in purine Metabolism to Immune Deficiency. Ann.N.Y.Acad. Sci. 451:9-19, 1985.

- 60-Sherlock, D.S.: Disease of the liver and biliary system, 8th E.D., Black well Scientific Publication. London-oxford-Melbourne, 1989.
- 61-Siepenbeek van Heukolom, L.H., Boom, A., Barbstra, H.A. and Staal, G.E.J.: Characterization of Adenosine Deaminase Isozymes from Normal Human Erythrocytes. Clin. Chim. Acta. 72:109-115, 1976.
- 62-Stein, J.H.: Immunodeficiency Associated with Enzyme Deficiencies in the Purine Metabolic Pathway. Internal Med. 2:1697-1699, 1990.
- 63-Strankinga, W.F.M., Nautat, J.J.P., Straub, J.P. and Stam, J.: Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous Pleural Effusions: A Diagnostic Test. Tubercle. 68:137-140, 1987.
- 64-Van der Wayden, M.B. and Kelley, W.N.: Human adenosine deaminase. Distribution and properties. J. Biol. Chem. 251/18:5448-5456, 1976.
- 65-Voigt, M.D., Kalvaria, I., Trey, Ch., Benman, P., Lombard, C., Kirsch, R.E.: Diagnostic Value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. Lancet. 751-754, 1989.
- 66-Wallach, J.: Interpretation of diagnostic Tests; A Synopsis of laboratuary Medicine Little, Brown and company, Boston/Tronto. 1992, S.182.
- 67-Wilson, D.K., Rudolph, F.B., Quioco, F.A.: Atomic Structure of Adenosine Deaminase Complexed with Transition-State Analge: Understanding Catalysis and Immunodeficiency Mutations. Science. 252:1278-1284, 1991.

- 68-Yara,S.,Sözer,K., Hacıbekiroğlu,M.: Plevra sıvılarının ayırıcı tanısında Adenosine Deaminase Düzeylerinin önemi.Cerrahpaşa Tıp Fak.Derg. 21:565-575, 1990.
- 69-Yegin O.: Temel immunoloji ve immun eksiklik Hastalıkları, 1.Baskı, Palme Kitapevi, Sıhhiye/Ankara, 166-169, 1990.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
YERİNDEN BAĞLI KURULUŞLAR