

# TÜBERKÜLOZ TANISINDA SERUM ADENOZİN DEAMİNAZ ÖLÇÜMÜNÜN ÖNEMİ

Dr. Kadir HATİPOĞLU (\*), Dr. İsmail YÜKSEKOL (\*), Metin ÖZKAN (\*),  
Dr. Arzu BALKAN (\*), Dr. Ergun TOZKOPARAN (\*), Dr. İbrahim BEDİRHAN (\*),  
Dr. Hayati BİLGİÇ (\*), Dr. Necmettin DEMİRCİ (\*)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (2) : 165 - 168 (2003)

## ÖZET

Günümüzde tüberküloz hastalığı özellikle az gelişmiş ülkelerde başta olmak üzere tüm dünyada önemini korumaktadır. Tüberkülozla mücadelede en önemli konu basil çıkaran hastaların erken teşhisi ve tedavisidir. Bunun için henüz elimizde yeterince hızlı, sensitivite ve spesifitesi yüksek, diğer taraftan ekonomik bir yöntem yoktur. Tüberküloz tanısında uygulanabilirliği araştırılan serolojik belirteçlerden biri olan adenzin deaminazın (ADA), tüberkülozlu hastaların plevral sıvılarında, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda tüberkülozlu olguların serum ADA değerinin, sağlıklı ve tüberküloz dışı çeşitli hastalık gruplarındaki olguların serum ADA değeri ile karşılaştırarak elde edilen sonuçların ayırıcı tanı ve tüberküloz aktivite tayinine katkısı araştırıldı. Yirmi dört akciğer tüberkülozlu, 21 tüberküloz plörezi, 15 akciğer maligniteli, 20 pnömoni ve 10 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 90 olgunun serum ADA düzeyleri ölçüldü. Serum ADA düzeyinin tüberkülozlu ve non-tüberkülozlu olguların ayırımında sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %87.8 ve %91.1 bulundu. Serum ADA yönünden tüberkülozlu ve non-tüberkülozlu olgular arasında fark istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak, serum ADA düzeyi ölçümünün tüberkülozun ayırıcı tanısında ve kuşkulu olgularda, aktivite tayini açısından değerli ve uygulanabilir bir yöntem olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz, Adenzin Deaminaz.

(\*) GATA, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD.  
Reprint Request: Dr. İsmail YÜKSEKOL, GATA Göğüs Hastalıkları AD. 06018, Etlik/ANKARA  
Kabul Tarihi: 13.05.2003

## SUMMARY

### *The Importance of Measuring Serum Adenosine Deaminase in Tuberculosis*

Tuberculosis is still a major health problem worldwide especially in underdeveloped countries. The most important part of the tuberculosis struggle is the early detection and treatment of the smear-positive cases. However we don't have a fast, sensitive, specific and economic method to manage this strategy yet. It has been shown that adenosine deaminase (ADA) which is used in the diagnosis of tuberculosis, increased in pleural fluid, cerebrospinal fluid and serum in patients with tuberculosis.

In this study, the diagnostic value and contribution to disease activity of ADA levels in serum of tuberculosis patients were compared to both healthy individuals and the patients with other diseases. Serum ADA levels of 24 patients with lung tuberculosis, 21 with pleural tuberculosis, 20 with pneumonia, 15 with lung malignancy and 10 healthy individuals were measured. The sensitivity and specificity of serum ADA levels in cases with tuberculosis and cases with diseases other than tuberculosis were found 87.8% and 91.1% respectively. There was a significant difference in serum ADA levels of these two case groups ( $p < 0.001$ ).

In conclusion, serum ADA measurement may be valuable in differential diagnosis of tuberculosis patients and in detection of disease activity in patients with possible tuberculosis.

**Key Words:** Tuberculosis, Adenosine Deaminase.

## GİRİŞ

Tüberkülozda tanısız güçlükler sorunun önemli ayaklarından birini oluşturmaktadır. Özellikle yayma negatif akciğer tüberkülozu grubundaki hastalarda karşılaşılan tanı güçlüklerine, hasta takibinin daha çok radyoloji ile yapılması, tedavi ilkelerine uyulmaması gibi nedenler de eklendiğinde, bu hastalıkla mücadelede hedeflenen başarı oranları azalmaktadır. Mevcut teknoloji ile serolojik testler, aktif tüberküloz olgularının saptanmasında primer bir tarama testi olmasını sağlayacak yeterli duyarlılık ve özgüllüğü sunmamaktadır. Balgam yayma pozitif hastalarda testler nispeten iyi sonuç verirken, yayma negatif

hastalarda belirgin olarak daha başarısızdır. Bu serolojik belirteçlerden biri olan ADA, tüberküloz plörezili hastaların plevral sıvılarında ölçümünün anlamlı olduğu görülerek rutin uygulamaya girmiştir (1-5). Yapılan değişik çalışmalarda, tüberkülozlu hastaların sadece plevral sıvılarında değil, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda ADA aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (6-10).

ADA pürin nükleotid katabolizmasında inozin ve deoksiinozini irreversibl olarak adenozin ve deoksiadenozine deaminize eden bir enzimdir. ADA'nın majör fizyolojik rolü lenfositlerin farklılaşması ve çoğalmasıyla ilgilidir. ADA aktivitesi lenfositik hücrelerde, eritrositlere oranla 10 kat daha fazla bulunmaktadır. T lenfositlerde B lenfositlere göre daha yüksek oranlarda bulunur ve ayrıca T hücre farklılaşması esnasında özellikle immatür ve undiferansiye basamaklarında belirgin artış olur. Bunlara bağlı olarak birçok araştırmacı ADA'nın hücrel immünitenin bir belirtici olduğunu ve buna bağlı olarak farklı hastalıklarda serum seviyelerinin artışı göstermişlerdir. Artmış serum ADA aktivitesi hücrel immünitenin uyarıldığı bir çok hastalıkta gösterilmiştir. Bu hastalıklar tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, bruselloz, akut pnömoni, romatoid artrit ve çeşitli malignitelerdir (2).

Biz de çalışmamızda bu bilgilerin ışığı altında, akciğer ve plevra tüberkülozlu olguların serum ADA değerlerini, sağlıklı ve tüberküloz dışı çeşitli hastalık gruplarındaki olguların serum ADA değerleri ile karşılaştırarak elde edilen sonuçların, ayırıcı tanıya ve tüberküloz aktivite tayinine ne denli katkıda bulunabileceğini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, daha önce antitüberküloz tedavi görmemiş 24 akciğer tüberkülozlu ve 21 tüberküloz plörezili toplam 45 erkek olgu üzerinde gerçekleştirildi. 15 akciğer maligniteli (4 adeno, 9 yassı hücreli, 2 küçük hücreli), 20 pnömonili ve herhangi bir akciğer ve sistemik hastalığı olmayan 10 sağlıklı gönüllü olmak üzere 45 olgu kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışma grubu karakteristikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Akciğer tüberkülozlu olguların tanısı, balgamda kültür yöntemiyle M.tuberculosis üretilmesiyle, tüberküloz plörezili olguların tanısı ise plevral biyopsinin histopatolojik incelemesinde granülom tespit edilmesi veya plevral sıvıda kültür yöntemiyle etkenin saptanmasıyla konuldu. Akciğer maligniteli olguların tanıları fiberoptik bronkoskopiyle alınan biyopsilerin patolojik incelemesiyle, pnömonili olgu-

ların tanıları ise balgamda bakterinin üretilmesi ve/veya non-spesifik tedaviyle radyolojik-klinik iyileşme görülmesiyle konuldu.

### ADA Ölçümü

Olgulardan serum ADA ölçümü için 5 cc kan alındı. Örnekler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve çalışma anına kadar -20 °C'da saklandı. Ölçümler, Guisti'nin kolorimetrik yöntemi (11) kullanılarak gerçekleştirildi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm parametrelerin istatistiksel karşılaştırmaları SPSS 10.0 (SPSS Inc.Chicago, ILL. USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma formunda sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluk testleri yapıldığında serum ADA değerlerinin normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu yüzden gruplar arası farklılık Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile araştırıldı. Farklı olan grupların belirlenmesi için ise Mann-Whitney U Testi (Bonferroni düzeltmeli) uygulandı. Gruplandırma yaptığımızda serum ADA değişkenlerinin normal dağılım göstermedikleri görüldü. Bunlara uygun dönüşümler uygulandıktan sonra normal dağılıma uyduğu görüldü. Bu nedenle iki ortalama arası farkın önemlilik testi (Student-t) uygulandı. Verilere en uygun sensitivite ve spesifisite değerlerinin hesaplanmasında işlem karakteristiği eğrisi (ROC Curve, Receiver Operating Characteristic) kullanıldı. Yanılma düzeyi olarak p=0.05 seçildi. Bu değerden küçük ve eşit olasılık değerleri için istatistiksel yönden anlamlı farklılık, büyük değerler için ise istatistiksel yönden anlamlı olmayan farklılık bulundu yorumu yapıldı (12).

TABLO - I  
Çalışma olgularının karakteristikleri  
ve serum ADA düzeyleri

	Akciğer TB (n=24)	TB plörezi (n=21)	Nonspesifik (n=20)	Malign (n=15)	Sağlam (n=10)
Yaş	21 $\pm$ 1.9	21 $\pm$ 16	31 $\pm$ 19.8	63 $\pm$ 8.1	31 $\pm$ 14.4
E/K	24/0	21/0	18/2	13/2	9/1
Serum ADA, Ü/L	44.4 $\pm$ 23.2	50.1 $\pm$ 25.2	25.6 $\pm$ 4.1	22.0 $\pm$ 8.1	18.7 $\pm$ 5.3
(ort. $\pm$ st. sapma)					

## BULGULAR

Çalışmamızda serum ADA düzeyinin tüberkülozlu ve non-tüberkülozlu olguların ayırımındaki tanısal değeri, cut-off değeri 30.4 Ü/L alınarak hesaplandı. Sensitivite ve spesifisite değerlerinin optimal çözümü için cut-off değeri işlem karakteristiği eğrisi (ROC curve) kullanılarak hesaplandı. Bu değer için sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %87.8, %91.1

olarak bulundu. Çalışma grubundaki 24 akciğer tüberkülozlu, 21 tüberküloz plörezi, 1'inin serum ADA düzeyleri 30.4 Ü/L'nin altındaydı. Kontrol grubunda yer alan olguların 4'ünde (2 malignite, 2 pnömoni) serum ADA düzeyi 30.4 Ü/L'nin üstündeydi. Tüm olguların serum ADA düzeyleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Akciğer tüberkülozu ile tüberküloz plörezi olgular arasında serum ADA yönünden farklılığın anlamlı olmadığı ( $p=0.426$ ), non-spesifik plörezi ve pnömoniden oluşan grup, maligniteli olgular ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı farklılık olduğu ( $p<0.001$ ) görüldü.

Tüberküloz plörezi ile non-spesifik plörezi ve pnömonili olgular, maligniteli olgular ve sağlıklı kontrol olgular arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ).

Çalışmadaki asıl amaç, serum ADA'nın tüberkülozlu ve non-tüberkülozlu olgularda ayırıcı tanıdaki yerini saptamak olduğundan, gruplandırma bu şekilde değiştirilerek (TB  $47.0\pm 24.0$ , Non-TB  $22.9\pm 6.4$ ) bir kez daha gruplar arasında serum ADA değerleri için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı ve fark istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

## TARTIŞMA

Günümüzde tüberküloz mücadelesinin en önemli alanı basil çıkaran hastaların erken saptanması ve erken dönemde tedavilerinin başlanmasıdır. Çünkü hastalığın yayılmasında en önemli faktör, bu hastaların tedavisinin gecikmesi ve bu süre zarfında her hastanın gelişmiş ülkelerde 2-3, gelişmekte olan ülkelerde ise 3-5 kişiyi enfekte etmesidir. Bu da hastalığın kontrolünü güçleştirmektedir. Bu hastaların doktora başvurusu geç olduğu gibi, başvuru sonrası tedaviye başlama süresi de uzamaktadır. Bunun nedenlerinden birisi henüz elimizde yeterince hızlı, sensitivite ve spesifitesi yüksek, diğer taraftan ekonomik bir yöntemin yokluğudur. Mevcut kültür ve diğer tanı yöntemlerinin süresi uzun, bazılarının sensitivitesi ve spesifitesi düşük, bazıları ise bu yönlerden uygun olsa bile maliyet yüksekliliği nedeniyle rutin kullanımı imkansızdır (13).

ADA ile T lenfositlerin olgunlaşması, çoğalması ve farklılaşması arasında köklü bir ilişki vardır (14-18). Özellikle bu durum, T lenfositlerin çoğalmasıyla meydana gelen hücrel immün cevabın uyarılmasında, makrofaj aktivitesinin, ADA aktivitesinin artmasıyla gösterilmiştir (2). Buna zıt olarak sayısal ve fonksiyonel T lenfosit defektlerine bağlı immün sistem bozukluklarında ADA aktivitesinin de beraber azaldığı görülmüştür (14,16). Bu nedenle ADA hücrel immünitenin bir göstergesi olarak görülmektedir (18).

Tüberkülozlu hastalarda T lenfosit aktivitesinin yükseldiği kanıtlanmıştır (9,19).

Artmış serum ADA aktivitesi hücrel immünitenin uyarıldığı, tifo, enfeksiyöz mononükleoz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, bruselloz, riketsia, akut pnömoni, romatoid artrit ve maligniteler gibi bir çok hastalıkta gösterilmiş ancak spesifik bulunmamıştır (2,20). Çalışmalarda, tüberkülozlu hastaların plevral sıvılarında, beyin omurilik sıvısında, plazmasında ve serumunda adenzin deaminaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (6-10).

Al-Shammary'nin yaptığı çalışmada (20) pulmoner tüberkülozlu olgularla normal ve non-tüberkülozlu olgular karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p<0.005$ ). Çalışmamızda da benzer şekilde tüberkülozlu hastalarla non-tüberkülozlu olgular karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Canbolat ve arkadaşlarının çalışmasında (21) ADA'nın sensitivitesi %91.7, spesifitesi ise %94.5, Lakshmi ve arkadaşlarının çalışmasında (22) spesifite %87, sensitivite %71 bulunmuş, bu sonuçlara göre ADA aktivitesinin kültür ve PCR ile birlikte tüberkülozun teşhis ve takibinde değerli olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ADA'nın cut-off değeri 30.4 U/L alınarak sensitivite %87.8 spesifitesi %91.1 olarak saptanmıştır.

Kelbel ve arkadaşlarının çalışmasında (23) tüberkülozlu olguların %64.4'ünde (basil müspet tüberkülozda %95.2), kanserli olguların %2.8'inde yüksek ADA değerleri bulunmuş, serum ADA'nın tüberkülozda immün stimülasyonun selektif bir belirteci olduğu fakat akciğer kanserlerinde aynı şeyin söylenemeyeceği bildirilmiştir. Çalışmamızda da serum ADA değerinin tüberkülozlu olgularla akciğer maligniteli olgular arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

Collazos ve arkadaşları (24) serum ADA aktivitesinin tedaviye cevabı değerlendirmede yardımcı olabileceği, Balasaniants ve arkadaşları (25) serum ADA düzeylerinin hastalık şiddeti, yüksek bakteriyel izolasyon, akciğer dokusundaki yıkıcı ve infiltratif değişiklikleri ve endotoksemiye yansıttığı, akut progresif pulmoner tüberkülozlu hastaların sağlık durumları ve yıkım sürecinin değerlendirilmesinde ek bir kriter olabileceği, uygulanan kemoterapinin etkinliğini göstermede prognostik değer taşıyabileceği sonucuna varmışlardır.

Sonuç olarak serum ADA düzeyi ölçümünün, uygulanması kolay, maliyeti az, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, ayırıcı tanıdaki katkısının yanı sıra tüberkülozdan kuşkulanan olgularda tanıyı desteklemesi yönünden değerli bir yöntem olabileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Aoki, Y., Katoh, O., Nakanishi, Y., Kuroki, S., Yamada, H.: A Comparison Study of IFN $\gamma$ , ADA, and CA-125 as Diagnostic Parameters in Tuberculous Pleuritis. *Respiratory Medicine*, 88: 139-143, 1994.
2. Baganha, M.F., Pego, A., Lima, M.A., Gaspar, E.U., Pharma, B.: Serum and Pleural Adenosine Deaminase Correlation with Lymphocytic Populations. *Chest*, 97(3): 605-610, 1990.
3. Banales, J.L., Pineda, P.R., Fitzgerald, J.M., Rubio, H., Selman, M., Salazar-Lezama, M.: Adenosine Deaminase in the Diagnosis of tuberculous Pleural Effusions. *Chest*, 99: 355-357, 1991.
4. Fontan, Bueso, J., Vereza, Hernando, H., Garcia-Buela, J.P., Dominguez, Juncal, L., Martin Egana, M.T., Montero Martinez, M.C.: Diagnostic Value of Simultaneous Determination of Pleural Adenosine Deaminase and Pleural Lysozyme/Serum Lysozyme Ratio in Pleural Effusions. *Chest*, 93(2): 303-307, 1988.
5. Piras, M.A., Gakis, C., Budroni, M., Andreoni, G.: adenosine Deaminase Activity in Pleural Effusions: An Aid to Differential Diagnosis. *British Medical Journal*, 1751-1752, 1978.
6. Burgess, L.J., Maritz, F.J., le Roux, I., Taljard, J.J.: Combined use of Pleural Adenosine Deaminase with Lymphocyte/Neutrophil Ratio. Increased Specificity for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis. *Chest*, 109: 414-419, 1996.
7. Ellner, J.J.: Regulation of Human Immune Response During Tuberculosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 130: 469-475, 1997.
8. Martinez-Vazquez, J.M., Ocana, I., Eribera, R., Segura, M., Pascual, C.: Adenosine Deaminase Activity in the Diagnosis of Tuberculous Peritonitis. *Gut*, 27: 1049-1053, 1986.
9. Pushpakom, R., Ong-Ajyooth, S., Bovornkitti, S.: The Association of Adenosine Deaminase Activity with T-lymphocytes and Subsets in Pulmonary Tuberculosis and Bronchogenic Carcinoma. *J. Med. Ass. Thai.*, 73: 244-248, 1990.
10. San Jose, E., Valdes, L., Sarendeses, A.L., Alvarez, D., Chomon, B.: Diagnostic Value of Adenosine Deaminase and Lysozym in Tuberculous Pleuresy. *Clin. Chim. Acta.*, 209: 73-81, 1992.
11. Giusti, G.: Adenosine Deaminase. In Bergmeyer H.I., *Methods of Enzymatic Analyses*. New York Academic Press, 1974, 1092-1099.
12. Zar, J.H. (Editors): *Biostatistical Analysis*. New Jersey, USA., 3rd. ed., 1996.
13. Walker, D.A., Taylor, I.K., Mitchell, D.M., Shaw, R.J.: Comparison of PCR Amplification of two Mycobacterial DNA Sequences, IS6110 and The 65kDa Antigen Gene, in the Diagnosis of Tuberculosis, *Thorax*, 47: 690-694, 1992.
14. Bondy, P.K., Rosenberg, L.E. editors: *Metabolic Control and Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 777-937, 1980.
15. Bueso, F., Hernando, V.H., Garcia-Buela, P., Juncal, L.D., Egana, M., Martinez, C.M.: Diagnostic Value of Simultaneous Determination of Pleural Adenosine Deaminase and Pleural Lysozym/Serum Lysozym Ratio in Pleural Effusions. *Chest*, 93: 303-307, 1988.
16. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., et al.: *Harper's Biochemistry*. California, Appleton & Lange, 382, 1996.
17. Segura, R.M., Pascual, C., Ocana, I., Martinez-Vazquez, J.M., Ribera, E., Ruiz, I., Pelegri, M.D.: Adenosine Deaminase in Body Fluids: A Useful Diagnostic Tool, *Clin. Biochem.*, 22: 141-148, 1989.
18. Valdes, L., Jose, E.S., Alvarez, D., Sarandeses, A., Pose, A., Chomon, B., Alvarez, J.M., Alvarez Dobano, J.M., Salgueiro, M., Suarez, J.M.R.: Diagnosis of Tuberculous Pleurisy Using the Biologic Parameters Adenosine Deaminase, Lysozyme and Interferon Gamma, *Chest*, 103: 458-465, 1993.
19. Shimokata, K.: Commemorative Lecture on Receiving Imamura Memorial Prize. Analysis of Cellular Immunity Against Tuberculosis in Man with Special Reference to Tuberculous Pleurisy and Cytokines. *Kekkaku*, 71: 591-596, 1996.
20. Al-Shammery, F.J.: Adenosine Deaminase Activity in Serum and Pleural Effusions of Tuberculous and Non-Tuberculous Patients. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 43(4): 763-779, 1997.
21. Canbolat, O., Ulusdoyuran, S., Özgen, G., Ceyhan, İ., Gümüşlü, F., Akbay, A.: The Comparison of Adenosine Deaminase Activity Values with Polymerase Chain Reaction Results in Patients with Tuberculosis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 13(5): 209-212, 1999.
22. Lakshmi, V., Rao, R.R., Joshi, N., Rao, P.N.: Serum Adenosine Deaminase Activity in Bacillary or Paucibacillary Pulmonary Tuberculosis. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 35(1): 48-52, 1992.
23. Kelbel, C., Stumpf, B., Schmidt, W., Wetzel, E., Lorenz, J.: Role of Serum Adenosine Deaminase as an Immune Parameter of Tuberculosis. *Pneumologie*, 49(12): 684-688, 1995.
24. Collazos, J., Espana, P., Mayo, J., Martinez, E., Izquierdo, F.: Sequential Evaluation of Serum Adenosine Deaminase in Patients Treated for Tuberculosis. *Chest*, 114(2): 432-435, 1998.
25. Balasanians, G.S., Titarenko, O.T., D'iakova, M.N.: Diagnostic and Prognostic Significance of Adenosine Deaminase in Acutely Progressive Pulmonary Tuberculosis. *Probl. Tuberk.*, 8: 46-49, 2001.