

SERUM-ASSIT ALBUMİN FARKININ ASSİTLERİN AYIRIMINDAKİ ÖNEMİ

KARAKUZU, M., ZİLELİ, N., ŞİMŞEK, İ., KOŞAY, S.

ÖZET: Serum-assit albumin farkı, serum-assit onkotik basing farkının bir indeksidir ki bu fark peritoneal kavite ile portal yatak arasındaki basınç farkıyla direkt olarak ilişkilidir. Assit sıvısının ayirimindaki klasik olarak kullanılan parametrelerle karşılaştırıldığında; serum-assit albumin farkı portal hipertansiyonun varlığını veya yokluğunu gösteren bir parametredir.

Bu çalışmada serum-assit albumin farkının assitlerin ayirimindaki değerini ortaya koymak amacıyla 35 sirolu, 25 maligniteli, 7 konjestif kalb yetmezliği olan, 2 Budd-Chiari sendromlu, 1 portal ven trombozu ve 1 nefrotik sendromlu hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Portal hipertansiyon olmayan maligniteli grup, siroolu grubu göre daha düşük serum-assit albumin farkı gösterdi (1.35 ± 0.62 ve 2.31 ± 0.57 g/dl $p < 0.001$). Portal hipertansiyonlu grup (siroz, Budd-Chiari, konjestif kalb yetmezliği, portal ven trombozu ve massif karaciğer metastazları) yüksek serum-assit albumin farkı gösterdi.

Portal hipertansiyonun varlığını veya yokluğunu göstermede serum-assit albumin farkının tanısal doğruluğu %90 bulundu. Serum-assit albumin farkı özellikle yüksek total proteinli kardiak ve malign kaynaklı assitlerin ayirimini sağladı.

Serum-assit albumin farkının rutin assit tatkikinde total proteinin yerini alması gerceği kanısına varıldı.

ABSTRACT. ... KARAKUZU, Nusret ZİLELİ, İlkey ŞİMŞEK, Sadun KOŞAY, Dokuz Eylül University Faculty Dept.of Internal Medicine. Value of Serum-Ascites Albumin Difference in The Differential Diagnosis of Ascites.

Serum-ascites albumin gradient, an index of the serum-ascites oncotic pressure gradient, correlates directly with the pressure gradient between the portal capillaries and the peritoneal cavity. Serum-ascites albumin gradient, a parameter of oncotic pressure gradient

VII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi'nde Diyarbakır'da sunuldu. 25-28 Ekim 1987.

Dr.Mahmut KARAKUZU, Dr.Nusret ZİLELİ, Doç.Dr İlkey ŞİMŞEK, Prof.Dr.Sadun KOŞAY, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği

reflecting presence or absence of portal hypertension, was compared with the usual parameters of ascitic fluid analysis in the differentiation of ascites.

35 patients with cirrhosis and 25 patients with malignant neoplasm, 7 congestive heart failure, 1 Budd-Chiari, 1 portal vein thrombosis and 1 nefrotic syndrome were prospectively studied. The group with malignant neoplasm without portal hypertension showed lower serum-ascites albumin gradient (1.35 ± 0.62 g/dl and 2.31 ± 0.57 g/dl) than the group cirrhosis. The group with portal hypertension (cirrhosis, Budd-Chiari syndrome, congestive heart failure, portal vein thrombosis, and massive liver metastase) showed higher serum-ascites albumin gradient than the group without portal hypertension.

Efficiency of serum-ascites albumin gradient is 90% for presence or absence of portal hypertension. Serum-ascites albumin gradient made possible in the separation of cardiac ascites, which usually has a high total protein concentration, from high protein concentration in the routine diagnostic examination of ascites.

Anahtar sözcükler: Serum-albumin farkı, ASSIT, portal hipertansiyon
Key words: Serum-albumin ascites difference, ascites, portal hypertension

Assitlerin ayırıcı tanısını her zaman tam olarak sağlayan bir test halen bulunamamıştır. Bu konuda çok sayıda çalışmalar yapılmış ve birçok parametre ortaya atılmıştır (1,3,5,7,9,12,13,14). Fakat her parametrenin bir miktar yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuç verdiği görülmüştür. Dolayısıyla duyarlılık ve özgülük oranları %100 olan bir parametre henüz bulunamamıştır. Uzun yıllar klasik transüde eksüde ayrimında assit sıvısının protein miktarları esas alınmıştır. Halen de gegerli olan bu ayrim özellikle siroz ve malign kaynaklı assitlerin ayrimında %15-20 oranında yalancı pozitif -ya da yalancı negatif sonuç vermektedir (2,3,4). Assit sıvısının ayırıcı tanısında, LDH, CEA, glukoz, ADA, GGT, Laktik asit, pH, lipidler, fibronektin, sıvının sitolojik ve mikrobiyolojik tetkikleri birer parametre olarak kullanılmıştır (1,3,4,6,7,8,9,11,13,14,17).

Son yıllarda assit sıvısının fibronektin (11,12) ve lipid (14,15) içeriği yanında hibassa portal hypertansiyonun varlığını veya yokluğunu göstermede değerli olduğu bildirilen serum-assit albumin farkı (S-A Alb) üzerinde durulmaktadır (8,9,10).

Bu çalışmada, S-A Alb farkının assitlerin ayırıcı tanısındaki değerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM : Bu çalışmada Dokuz Eylül Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde 1987 yılı içerisinde tedavi görünen 35 sirozik, 25 malign, 7 konjestif kalp yetmezliği olan, 1 tüberküloz peritonitli, 1 portal ven trombozu, 2 Budd-Chiari sendromlu ve 1 nefrotik sendromlu hastanın asıtları araştırıldı. Hastaların tanıları klinik hıyoşimik, ultrasonografik ve histopatolojik verilere göre konuldu. Tüm hastalarda assit ve kan örneklerinde aynı gün albüm, globulin ölçimleri yapıldı. Testler "Technicon RA-1000 Autoanalyser" aleti ile yapıldı. Assit sıvısının sitopatolojik ve mikrobiyolojik tetkikleri de yapıldı. Her hastanın assit total proteini, albumin, globulin, serum-assit albumin farkı, serum-assit globulin farkı, A/S total protein oranı, A/S albumin oranı, A/S globulin oranı birer parametre olarak ele alındı. Her parametre için en uygun ayırcı değer bulundu. Bu ayırcı değerlerle elde edilen sonuçlar kesin tanıları ile karşılaştırıldığında, o parametre için yalancı pozitif ve negatif ve gerçek pozitif ve negatif sonuçlar hesaplandı. Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Student-t testi kullanıldı.

BÜLGÜLAR

Tablo 1'de assitli hastalarımızın dağılımı görülmektedir.

SIROZ	35	(21 E 14 K Yaş Ort: 57.6)
MALIGNİTE	25	(10 E 15 K Yaş Ort: 63.2)
KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ	7	(4 E 3 K Yaş Ort: 54.8)
BUDD-CHIARI SENDROMU	2	(1'Bahçet hastalığı)
PORTAL VEN TROMBOZU	1	
TÜBERKÜLOZ PERITONIT	1	
NEFROTİK SENDROM	1	
 TOPLAM	 72	

Tablo 1: Assitli Hastaların Dağılımı

Tablo II'de sirozlu ve malignitelii hastalarda araştırdığımız tüm parametreler için ortalama değerler, tanı için Krüter χ^2 testi kabul ettigimiz ayırcı değerler ve bu değerlere göre yapılan istatistik hesapları görülmektedir. Assit sıvısındaki total protein ile albumin karşılaştırmalarından albumin özgürlük ve duyarlılığın anlamlı derecede arttığını ve tanısal doğruluğun da %78'den albümünde %88'e çıktığını görüyoruz. S-A Alb da özgürlük %100 olmakla birlikte duyarlılığın %60'a düşüğünü görüyoruz. Diğer parametreler için de istatistik hesapları tabloda sunulmuştur.

Sekil I,II, ve III'te sirozlu ve malignitelii grupta assit albümini, S-A Alb ve assit total proteinin değerlerinin dağılımı görülmektedir. Sekil I'de bir istisna ile tüm sirozlu olgularda albumin değerlerinin 1.5g/dl'nin altında bulunduğu, Sekilde görüldüğü gibi malignite

PARAMETRE	ORTALAMA+SD(i/d1)		P	Ayırıcı Üzgüllük		olasi pozitif değer	olasi negatif değer	Tanısal değer
	Siroz	Malignite		değer	doğru			
ALBUMİN	0.32±0.20	1.90±0.94	0.000	1	97	76	95	85
S-A ALB	2.31±0.57	1.35±0.6	0.0004	1.5	100	60	100	78
A/S ALB	0.13±0.06	0.51±0.51	0.000	0.25	94	80	91	87
TOTAL PR	1.59±0.54	3.80±1.55	0.000	2.5	86	68	77	79
S-A TPR	5.21±1.00	2.80±1.23	0.000	4	94	72	90	83
A/S T PR	0.26±0.11	0.56±0.18	0.000	0.5	94	68	89	80
A GLOB	1.18±0.56	1.99±0.65	0.001	1.5	77	72	72	79
S/A GLOB	2.86±0.80	1.32±0.85	0.000	2.0	86	76	80	82
A/S GLOB	0.30±0.15	0.62±0.23	0.000	0.5	80	68	71	78

S-A ALB: Serum-assit albumin farkı A/S ALB: Assit/serum albumin oranı TOTAL PR: Total

S-A TPR: Serum-assit total protein farkı A/S T PR: Assit/serum total protein oranı protein

A GLOB : Assit globulini S-A GLOB: Serum-assit globulin farkı A/S GLOB: Assit/serum globulin oranı

Tablo II.Hastaların Siroz-Malignite Ayırımında Parametrelerin Değerlendirilmesi

saptanan hastalarda da 1 g/dl'nin altındaki değerler bulunabilmektedir. Şekil II'de 1.5/g/dl değeri ayırıcı sınır kabul edildiğinde S-A Alb sirozlu olguların çoğuluğunda bu değerin üzerinde olup, maligniteli olgularda da 1.5g/dl üstündeki değerler siroz zeminindeki hepatomalar ve yaygın karaciğer metastazı nedeni ile portal hipertansiyonu bulunan hastalardır.

Tablo III'te malign neoplasm saptanan ve malignite saptanmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Burada da özgüllük, duyarlılık ve tanısal doğruluk değerine bakıldığından assit albuminin assit total proteinine üstün olduğu, S-A Alb öngül olduğu ancak duyarlılığın düşüğü izlenmektedir.

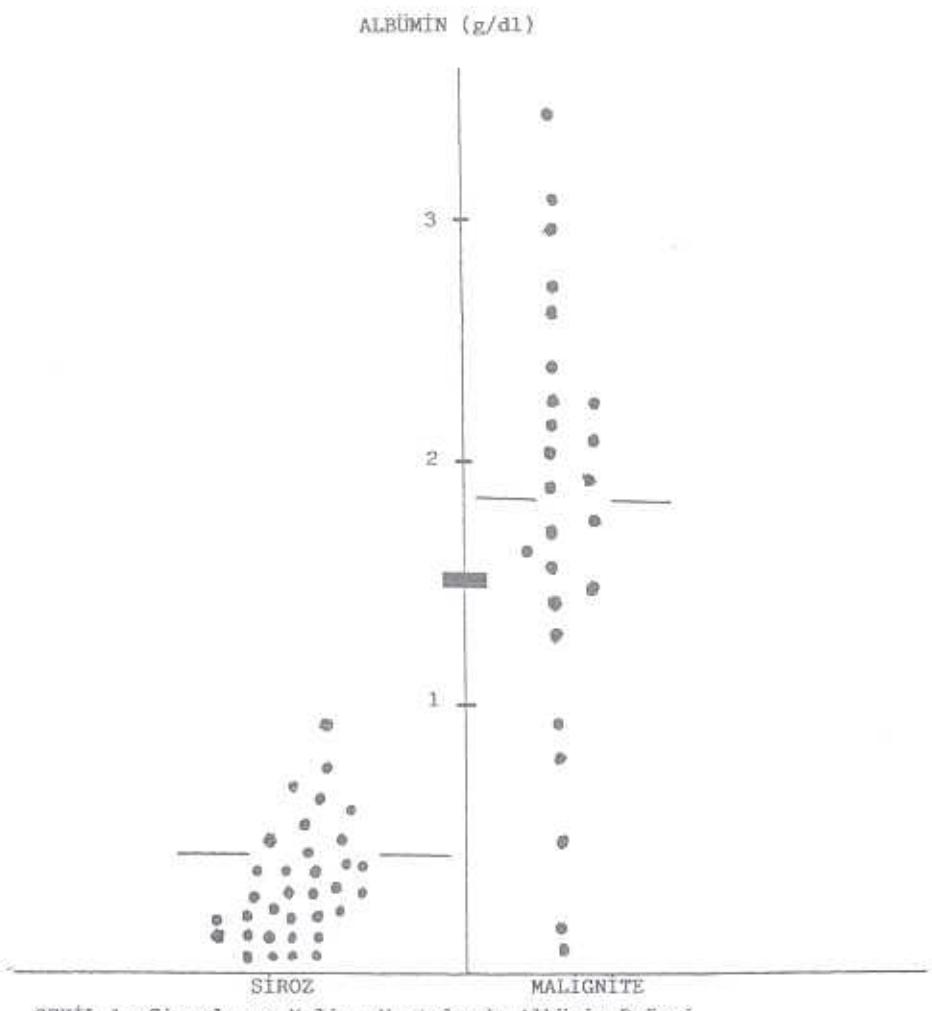
PARAMETRE	Ayırıcı değer	% Özgüllük	% Duyar- lılık	% Olası po- zitif doğ. ru	% Olası ne- gatif doğ. ru	% Tanısal doğruluk
ALBUMİN	1 g/dl	79	75	66	86	78
S-A ALB farkı 1.5g/dl	98	60	94	81	80	
ASSIT T.PRO 2.5g/dl	68	68	54	80	68	
S-A TP farkı 4 g/dl	77	72	62	84	75	

Tablo III:Hastaların Malign-Nonmalign Ayırımında Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tablo IV'de klinik olarak portal hipertansyon saptadığımız hastaları ayırmak parametreler değerlendirilmiştir. Bu grup hastalar arasında bizim hasta grubumuzda sirozlu hastalar, Budd-Chiari sendromlu ve portal ven trombozu, konjestif kalp yetmezlikli hastalar portal hipertansiyonu; periton tutulusu yapmamış malign hastalar ve nefrotik sendromlu hasta portal hipertansiyonsuz olarak değerlendirildiler. Burada S-A Alb'nın özgüllüğünün %77, duyarlılığının %100, tanısal doğruluğunun ise %90 olduğu izlenmektedir. Portal hipertansiyonun gösterilmesinde iyi bir parametre olduğu söylenebilir.

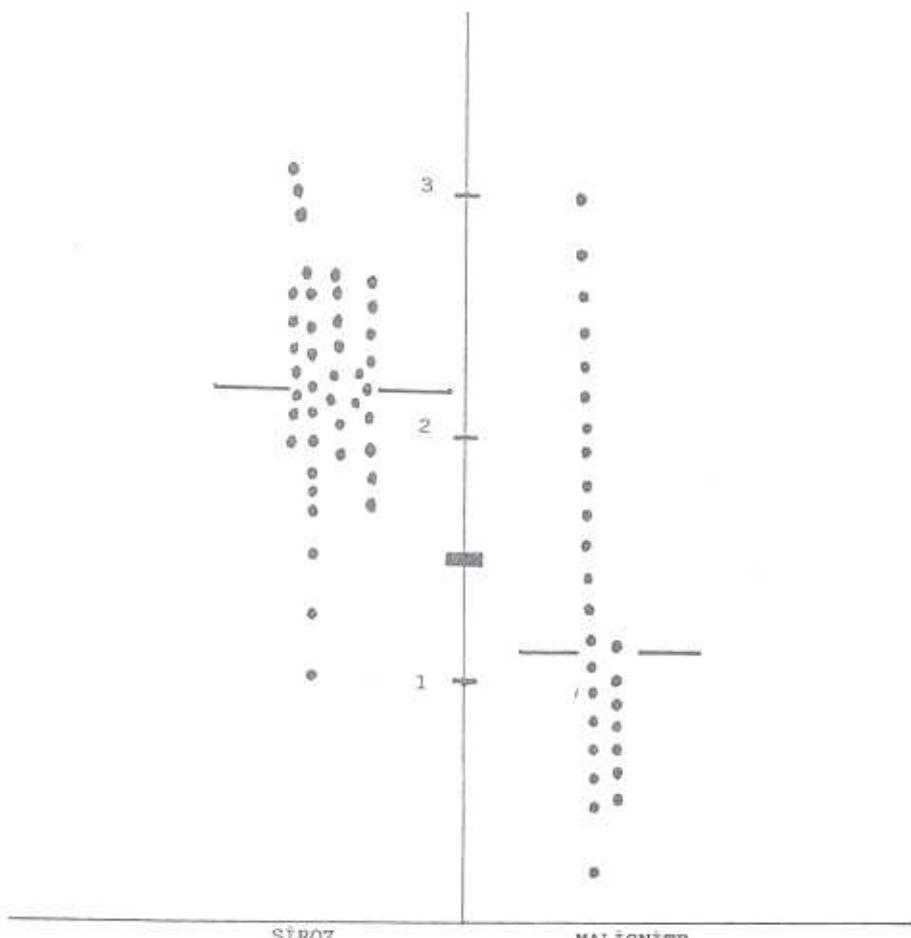
PARAMETRE	Ayırıcı değer	% Özgüllük	% Duyar- lılık	% Olası Po- zitif doğ. ru	% Olası ne- gatif doğ. ru	% Tanısal doğruluk
ALBUMİN	1g/dl	80	75	88	63	72
S-A ALB 1.5g/dl	77	100	98	100	90	
ASSIT T.PRO 2.5g/dl	80	68	86	58	74	
S-A T. PRO 4/dl	72	90	86	52	81	

Tablo IV:Klinik Olarak Portal Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastalarda Parametrelerin Değerlendirilmesi

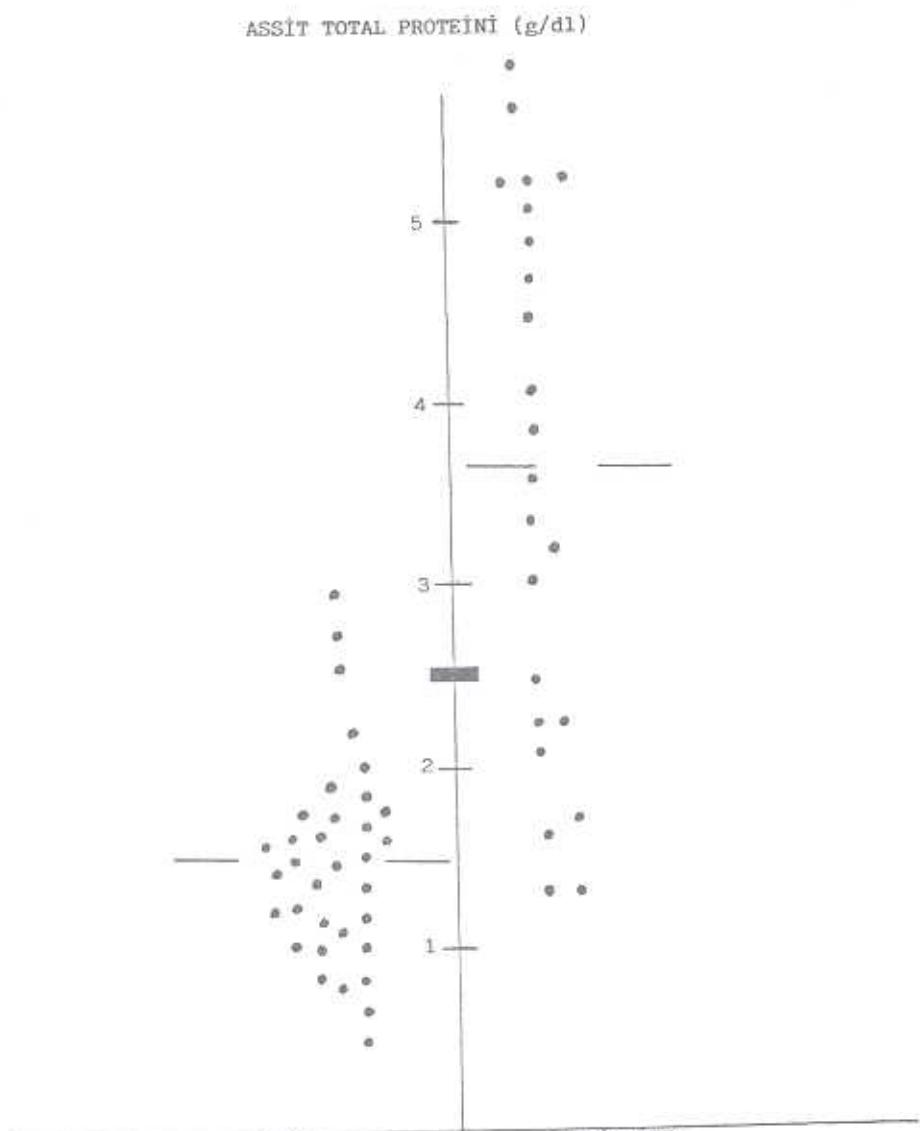


ŞEKİL 1: Sirozlu ve Malign Hastalarda Albümin Değeri

S-A ALB FARKI (g/dl)



ŞEKİL II: Sirozlu Ve Malignant Hastalarda S-A Albumin Farkı



SEKİL III: Sirozlu Ve Malign Hastalarda Assit Total Proteini

TARTIŞMA : S-A Alb'nın vasküler yatak ile periton boşluğu arasındaki hidrostatik basıncı sabit bir parametre olduğu yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir (8,9,10). Rektor (9) periton boşluğu ile portal yatak arasındaki basıncı farkının S-A Alb ile kuvvetli bir ilişki gösterdiğini portal basıncı direkt olarak ölçerek ortaya koymustur. Portal basınç (mmHg): 6.2 S-A X Alb+5.3 şeklinde bir denklemlle bu ilişkiye göstermiştir. Transuda eksüda ayrimında bu parametrenin kullanılmasını önermiş. S-A Alb'nın serum albümmin seviyesine bağlı olduğunu da göstermiştir (9). Pare ve arkadaşları (8) S-A Alb farkının özellikle portal hipertansiyonun varlığını veya yokluğunu göstermede değerli olduğunu ileri sürmüştür. prehepatik, posthepatik veya hepatik seviyede gelişmiş portal hipertansiyonun varlığında S-A Alb'nın 1.1g/dl'den yüksek bulunduğu göstermiştir. Çakaloğlu ve arkadaşları ise S-A Alb farkının sirotik, Budd-Chiari ve miks (siroz+malignite) kaynaklı assitleri malign kaynaklı assitlerden ayırmada değerli olduğunu göstermiştir (10). Her üç çalışmacının da gösterdiği gibi S-A Alb, assit sıvısının oluşumunda portal hipertansiyon yaratılan bir durumun varlığını göstermede değerlidir.

Bu parametrelerin ikinci önemi assit total proteininin yüksek olduğu malign assitlerde, konjestif kalp yetmezliği, Budd-Chiari ve vena cava inferior trombozunun ayırmada yardımcıdır. Malign assitlerde eğer yaygın karaciğer metastazı yoksa veya karaciğer sirozu Üzerine malignite gelişmemiş ise yani portal hipertansiyon yoksa S-A Alb düşük bulunmuştur. Yaygın karaciğer metastazı veya siroz Üzerine gelişmiş bir hepatoselüler kanser söz konusu ise portal hipertansiyon nedeni ile S-A Alb siroz örneği gösterecektir. Biz çalışmamızda S-A Alb için ayırıcı değeri 1.5g/dl alıp istatistik hesaplamızı bu değere göre yaptık.

Periton tutulumu olmadan yaygın karaciğer metastazı varlığında ve siroz Üzerine malignite oluştuğunda bu parametre değerini yitirmektedir.

Bizim çalışmamızda da S-A Alb portal hipertansiyonu göstermede %90'ınca doğruluk gösterdi. Bu parametre konjestif kalp yetmezliği ve Budd-Chiari'li olgularımızdaki yüksek assit total proteinini, malign kaynaklı yüksek total proteinli assitlerden ayırmada da etkiliydi. Siroz Üzerine gelişmiş hepatoselüler kanserli hastalarımızda ise diğer malignitelerin aksine S-A Alb yüksek bulundu.

Rektor (9) S-A Alb'na göre assitleri ikiye ayırmıştır. Portal hipertansiyonu belirgin olan siroz, konjestif kalp yetmezliği, perikardit, Budd-Chiari, vena cava inferior trombozu, yaygın karaciğer metastazları, portal ven trombozu ve siroz zemininde gelişmiş hepatoselüler kanserli hastalarda S-A alb'nın yüksek olduğunu (1.1g/dl) ayırıcı

değer olarak kabul edilmiş); belliğin portal hipertansiyonu olmayan periton tutuluğu olmayan maligniteler, tbc peritonit, lupus eritematozis, miksödem, ağır hiposferinemi, benign over tümörleri ve minimal portal hipertansiyonlu hastalarda S-A Alb düşük yanı 1.1g/dl'nin altında olduğunu bildirmiştir. S-A Alb'ne göre assitleri sınıflamanın daha fizyolojik bir yaklaşım olduğunu savunmuştur.

Onkotik basınc farkının ana determinanı albümün olduğundan genelde siroz kaynaklı assitlerde albümün çok ssallıktır. Bunun yanında ilerlememiş sirozlularda, konjestif kalp yetmezliği, Budd-Chiari ve vena cava inferior trombozunda postsinusoidal düzeyde bir portal hipertansiyon vardır ve sinusoidlerden assit sıvısına protein geçisi fazladır. Dolayısıyla bu gibi durumlarde assit protein içeriği yüksek olur. Siroz ilerledikçe presinusoidal düzeyde bir portal hipertansiyon bulunur. Portal ven trombozu ve yaygın karaciğer metastazında da bu durum vardır. Dolayısıyla bir portal hipertansiyona rağmen zarların yapısı sağlamdır, onkotik basınc koralları daha çok geçerlidir. Sonuçta assit albümini çok az S-A Alb yüksek bulur (2,8%). Çalışmamızda çok ilerlemiş sirozlu olguarda yaygın karaciğer metastazlıarda ve portal ven trombozunda assit albümünün sıfırı yaklaşığını gördük. Albümün içeriği bulunmayan veya çok azalmış bir assitin ilerlemiş bir siroz veya portal ven trombozuna işaret edebilereğini söyleyebiliriz. Sirozik ve malign kaynaklı assitlerde, S-A Alb ve assit albümün diğer parametrelerin farklı olması, farklı patofizyolojilerinin olmasındandır.

Çalışmamızda total assit proteinini ile karşılaştırılan assit albümünü ve S-A Alb'dan başka; assit globulin miktarı, S-A globulin farkı ve A/S globulin oranı parametreleri de assitlerin ayriminde değerli bulundu. Ancak assit total proteini ve albümün ile ilgili parametrelerden bir üstünlüğü yoktu. A/S total proteini ve S-A total protein farkının assit total proteininden daha değerli olduğunu gösterdik. Ancak S-A Alb ve assit albümün içeriği hepinden değerli bulundu.

Malign nonmalign assitin ayrimında fibronektin oldukça etkili bulunmuştur (11,12). Malign kaynaklı assitlerde yüksek fibronektin içerdığı gösterilmiştir, ancak pasali bir testtir. Sirozik nonsirozik ayrimında assit sıvısının pH'sı değerli bulunmuştur (6). Ozellikle assit sıvısının bakterilerle ıgualinde pH azalmaktadır. Assit sıvısının lipid içeriği (14,15) malign-sirozik assit ayrimında çok değerli bulunmuştur. Maligniteli olgularda ozellikle assit kolesterolü yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, S-A Alb portal hipertansiyonun varlığını veya yokluğunu göstermede değerli bir parametredir. Malignitli otuz ve tanışsal doğruluk oranı çok yüksek olduğundan rutin assit tetkikinde yer almazı gerektiği konusuna Vardık.

KAYNAKLAR

- 1.Rector, WG.: An improved diagnostic approach to ascites. Arch Intern Med 1987; 147: 215.
- 2.Ross, V.: Cirrhotic ascites. Pathophysiology, diagnosis and management. Ann Intern Med 1986; 105: 573-585.
- 3.Boyer, TD.: Diagnostic value of ascitic fluid LDH, proteins and WBL levels. Arch Intern Med 1978; 138: 1103-5.
- 4.Bender, MD.: Ascites. Cecil Textbook of Medicine. 17 th ed. 1985; Saunders Comp. Philadelphia. 787.
- 5.Boyer, TD.: Major sequelae of cirrhosis. Ascites. Cecil Textbook of Medicine. 17 th ed. 1985; Saunders Comp. Philadelphia: 843.
- 6.Attali, P.: pH of Ascites Fluid: Diagnostic and prognostic value in cirrhotic and non-cirrhotic patients. Gastroenterology 1986; 90: 1255-60.
- 7.Garrison, N.: Malignant ascites-Clinical and experimental observations. Ann Surg 1986; 203: 644-51.
- 8.Pare, P.: Serum-ascites albumin concentration gradient : A physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. Gastroenterology, 1983; 85: 240-44.
- 9.Rector, WG.: Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "Transudative" and "Exudative" ascites. Am J Med 1984; 77: 83-85.
- 10.Çakaloğlu, Y. Ökten, A. Yalçın, S.: Serum-assit albüm̄in farkının assit sıvırcı tanısındaki önemi. VII. Türk Gastroloji Kongre Kitabı. 1987; Diyarbakır: 163
- 11.Schölmerich, J.: Fibronectin concentration in ascites differentiates between malignant and nonmalignant ascites. Gastroenterology 1984; 87: 1160-64.
- 12.Deverbiyer, G.: Fibronectin, a marker for malignant ascites. Lancet 1984; 10: 1104.
- 13.Abacı, S. Simşek, İ. Koçay, S.: Assit sıvısında OGTP enziminin karaciğer hastalığının tanısındaki değeri. EÜTF Dergisi 1985; 2: 633-47.

- 14.Dieter, J. Alexonder, G. Robert, M.: Value of ascitis lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites. Hepatology 1986; 6: 239-43.
- 15.Karakuzu, M. Zileli, N. Şimşek, İ. Koşay S.: Assit sıvısının ayırımında assit lipid içeriğinin değeri. Yayınlanmış Klinik Çalışma. 1988.
- 16.Hose, J.: Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diurezis in patient with chronic liver disease. Hepatology 1981; 1: 249-54.
- 17.Vural, S. Getin, ET. Tuzlacı, U.: Assit sıvısının incelenmesi. Klinik Teshiste Laboratuvar 1987; İstanbul: 288.