

22927

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Prof.Dr.Gülbin Dökmeçi

**MALİGN VE SİROTİK ASCİTLERİN AYIRICI TANISINDA
SERUM ASCİTE ALBUMİN GRADİENTİ, ASCİTE
KOLESTEROL VE ASCİTE ALPHA 1 ANTİTRİPSİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr.Fatih Özçelik

EDİRNE - 1992

TEŞEKKÜR

YetiŖmemde ve tezimin hazırlanmasında çok değerli katkılarını gördüğüm hocam Sayın Prof.Dr.Gülbin Dökmeçi'ye, eğitimimde büyük emeği olan hocalarımdan Sayın Prof.Dr.Özden Vural'a, Sayın Prof.Dr.Gültaç Özbay'a ve Sayın Doç.Dr.Armaęan Tuęrul'a ve alıŖma arkadaşlarıma,

İstatistik alıŖmalarında yardımları olan sayın uzman Dr.Faruk Yorulmaz ve Sayın Dr.Hakan Karadaę'a, eŖim Dr.Emine Özelik'e ve tüm Biokimya ve Hematoloji laboratuvarı alıŖanlarına teŖekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	20
SONUÇLAR	24
TARTIŞMA	31
SONUÇ	42
ÖZET	43
LİTERATÜR	45

GİRİŞ VE AMAÇ

Periton boşluğunda sıvı toplanması olan "ascite" klinikte sık rastlanan önemli bir bulgudur. Ascite oluşumu en sık karaciğer sirozu, kalp yetersizliği, nefrotik sendrom, periton tüberkülozu ve peritonun malign tümörlerinde (primer ve metastatik) görülmektedir.

Çeşitli hastalıklarda oluşan ascite, özellikle protein miktarı ve iltihabı hücre sayısına bağlı olarak değişik biokimyasal ve sitolojik özellikler göstermektedir. Bu farklılıklara göre transüda ve eksüda olmak üzere 2 grupta incelenmektedir. genel olarak transüda özelliğinde asite karaciğer sirozunda, kalp yetersizliğinde, nefrotik sendromda, eksüda özelliğinde asite ise tüberküloz ve periton kanserlerinde rastlanmaktadır.

Klinikte ascitin biokimyasal ve sitolojik özelliklerine göre tanıya gidilmeye çalışılmaktadır. Ancak uzun zamandır süregelen transüda özelliğindeki ascitlerde bazen eksüdaya dönüşüm olmaktadır. Bazen de biokimyasal değerler sınırdan bulunmakta ve ascitin ayırımı yapılamamaktadır. Bazı kötü huylu neoplazmalardaki ascitin sitopatolojik tetkikinde yalancı negatiflik görülebilmektedir(32). Transüda niteliğinde ascite beklenen karaciğer sirozu olgularının % 10-20'sinde yüksek proteinli ascite bildirilmektedir(9,10,16,17,26,33,34). Eksüda niteliğinde ascite beklenen hastalarda ise benzer oranlarda düşük proteinli ascite bulunmuştur(9,16,17).

Ascite protein düzeyi ve lökosit sayısı sabit değerler olmayıp ayrıca diürez ve albumin infüzyonundan etkilenir(11,13). Ascite ayırıcı tanısında kullanılan bir başka parametre ascite/serum total protein oranı olup, bu değer 0,5'den düşük olması transüda, yüksek olması ise eksüda tipi asciti gösterir. Bununla birlikte ascite protein miktarı ile görülen eksiklikler bu parametre içinde geçerlidir. Bu nedenle daha değişik ve hassas ölçümlerle bu hastalıklarda tanıya gidilmeye çalışılmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda serum ile ascite arasındaki onkotik basınç farkını gösteren serum-ascite albumin gradienti ve ascite kolesterol düzeyinin malign ve selim ascitler arasında ayırıcı gücü yüksek tetkikler olduğu bildirilmiştir(16,19,23,24,26,27). Malign ascitlerde serum ascite albumin gradienti düşük, sirotik ascitlerde ise yüksektir. Ayrıca malign ascitlerde ascitle kolesterol miktarının bilinmeyen bir mekanizma ile yüksek, sirotik ascitlerde ise sentez eksikliğine bağlı olarak düşük olduğu yayınlanmıştır.

Ayrıca son yıllarda ascitli olgularda, ascite alpha 1 antitripsin düzeyinin ayırıcı tanıdaki değeri araştırılmış ve yapılan çok az sayıdaki çalışmada malign ascitlerde siroza bağlı ascitlere göre ascite sıvısındaki alpha 1 antitripsin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir(39,41). Aynı çalışmalarda kanserin proteolitik enzim yapma yeteneğine bağlı olarak yayılmasını önlemek için karaciğerden alpha 1 antitripsin sentezinin arttığı ve serum alpha 1 antitripsin düzeyinin yükseldiği, molekül ağırlığı ve yapısından dolayı alpha 1 antitripsinin kolaylıkla ascite sıvısına geçtiği ve belki de ascite sıvısına geçen tümör hücrelerinden alpha 1 antitripsin salgılabildiği ifade edilmiştir. Sonuç olarak ascite alpha 1 antitripsin düzeyinin ascitin ayırıcı tanısında değerli bir parametre olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda 20 sirozlu ve 15 malign ascitli olguda "serum-ascite albumin gradienti", "ascite kolesterol", "serum-ascite kolesterol gradienti" ve "ascite alpha 1 antitripsin" düzeylerinin ascite ayırıcı tanısındaki değerleri araştırıldı.

genişler. (overflow teorisi)(1,2,3,8) ve portal hipertansiyon daha sonra ascite gelişmesine yol açar.

Kapiller ve lenfatikler tarafından dolaşıma geri döndürülebileceğinden daha hızlı bir şekilde peritoneal boşluğa sıvı girişi olursa ascite oluşur(1). Sıvı normalde hidrostatik basıncının plazma onkotik basıncından daha fazla olduğu arterioler uçta kapilleri terk eder, ve basıncın tam ters olduğu venöz uçtan geri döner. Sirozda azalmış albumin sentezi ve artmış vücut sıvısı hipoalbuminemiye ve plazma onkotik basıncında azalmaya yol açar, portal hipertansiyon hepatic ve splenic venöz yatakta hidrostatik basıncı arttırır, bu da arterioler uçta sıvının dışı akışında artışa ve venöz uçta geri dönüşte azalmaya yol açar(1). Sirozlu bir hastada hipoalbuminemi, portal hipertansiyon ve periferik ödem mevcut olabilir, fakat klinik olarak ascite saptanamayabilir. Portal hipertansiyonun tabiatı da önemlidir. Portal venin ligasyonu ile oluşan splenic venöz hipertansiyon ascite neden olmaz, hipoalbuminemi de ayrıca gereklidir, bu sadece karaciğer fonksiyonlarında yetersizlik veya gastorintestinal sistem kanaması ile strese maruz kaldığı zaman ascite oluşan presinüzoidal portal hipertansiyonlu erkeklerle benzerdir. Splenic kapillerler bu asciti oluşturur ve portal hipertansiyonda protein gibi makromoleküllere geçirgenlikte artış olmadan artmış sıvı atımı gösterilmiştir (Witte ve arkadaşları 1981)(1). Zıt olarak insanlarda ve deney hayvanlarında hepatic ven obstrüksiyonu hızla ascite neden olur. Burada artmış venöz basınç hepatic sinüzoidlere ve keza splenic kapillerlere iletilir. Ve sıvı yüksek geçirgenliği olan hepatic sinüzoidlerden presinüzoidal alana geçer ve hepatic lenfatiklere girer. Bu sıvı kapasitelerini aşınca dek lenfatikler tarafından taşınır ve daha sonra peritoneal kaviteye geçer. İntrahepatik portal hipertansiyon renal su ve sodyum retansiyonu ile birliktedir(1,2,3,8). Ve bu sempatik sinir sistemi tarafından ayarlanır. Hepatic sirozdaki portal hipertansiyon, hepatic ve splenic damarlardaki venöz obstrüksiyon sonucunda oluşur ve sonuç olarak sirozda oluşan ascitin, hepatic sinüzoidler ve splenic kapillerler olmak üzere 2 kaynağı vardır(1). Genelde karaciğer esas kaynak olarak kabul edilir.

Büyük miktarda peritoneal sıvı oluşması, sirozda batından lenf akımında artışa neden olur, thorasik lenf akımı artar (normalde 1 mlt/dk iken 10-12 mlt/dk olur) ve thorasik drenaj ascite ve portal hipertansiyonu azaltır. Ascite Intraabdominal lenfatiklerin drenaj kapasitesi aşılmca oluşur.

FİZYOPATOLOJİ

Karaciğer hastalıklarında ascitenin primer nedeni portal hipertansiyondur. Hipoalbuminemi sonucu plazma onkotik basıncının düşmesi daha az önemli bir diğer etkidir(8). Portal sistemdeki basıncın artışı primer olarak karaciğerde portal vasküler yataktan sıvının ayrılmasına neden olur. Sıvı geçişi hepatik lenfatiklerin ve peritoneal absorpsiyonun kapasitesini aşarsa ascite oluşur(8). Hepatik sinuzoidlerden sıvı sızıntısı mezenterik ve intestinal kapillerlerden olan sıvı sızıntısına göre daha ön plandadır(8). Elektron mikroskopla tetkikte hepatik sinuzoidlerin duvarlarında artmış porlar vardır(8). Muhtemelen normalde 3-5 mmHg olan sinuzoid basıncı kronik karaciğer hastalıklarında 25 mmHg'ya kadar yükselebilir. Bu basınç artışı sinusoidlerden sıvı kaybını ve hepatik lenf oluşumunu artırır(8). İnsanlarda ekstrahepatik portal hipertansiyonda varis kanamalı epizodlar hariç ascite oluşması olağan değildir. Ascite hepatik ven oklüzyonunu da içeren intrahepatik portal hipertansiyona neden olan hastalıklarda olağandır(8). Sirozlu hastalarda hepatik hiler lenfatikler distansiyona uğrar ve thorasik kanala lenf akımı artar. Portal hipertansiyonun her seviyesinde ascite oluşmaz. Ascite oluşması sıvının birikme hızı ile reabsorpsiyon kapasitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Farklılıklar sinuzoidlerin özellikle albumine karşı geçirgenliğine, kan akımına karşı direncin durumuna, hepatik lenfatiklerin genişlik ve kapasitesine bağlıdır. Ascite oluşumu plazma volümünde azalmayla sonlanır. Bu da portal basıncı düşürür. Ve ascite oluşma hızı bu suretle geriler. Fakat sonuçta hipovolemi renin salınımında artış ile renal sodyum ve su retansiyonunu uyarır, plazma volümü tekrar normale döner ve portal basınç tekrar yükselir ve ascite oluşumu yeniden başlar(8). Renin, angiotensin ve aldosteron renal sodyum retansiyonunda başlıca etkiyi yaparlar. Bununla beraber sirozdaki sodyum retansiyonunda

proksimal renal tubulusler distal renal tubuluslerden daha önemlidir. Natri üretik hormon tirozda azalmış olabilir(8,12) veya fiziksel faktörler filtrasyon fraksiyonundaki değişiklik sonunda proksimal sodyum reabsorbsiyonunun artışına yardım ederler. Karaciğer hastalıklarında sodyum retansiyonuna ait alternatif teori overflow (aşırı akım) teorisidir. Lieberman tarafından ortaya atılmıştır(8). Bu teori bazı deneysel dayanaklara sahiptir. Lieberman ve arkadaşları ciddi kronik karaciğer hastalıklarının her safhasında plazma volümünde belirgin ve sürekli bir artış bulduklarını işaret etmişlerdir. Plazma volümü, asciti olan hastalarda daha düşük değildir ve ascitin spontan kaybindan sonra yükselmez. Lieberman ascite teşekkülünde birincil olayın sodyum retansiyonu ve plazma volüm genişlemesi olduğunu öne sürdü ve klasik teoride olduğu gibi portal hipertansiyonun hepatik sinuzoidlerdeki sıvı sızıntısı ile periton ve lenfatikler tarafından geri alınımının hızı arasında dengesizliğe neden olduğu zaman ascite oluşumunun ilerlediğini söyledi(8). Lieberman sodyum retansiyonu ile ilgili herhangi bir mekanizma önermedi. Karaciğer hastalığı nedeni ile renal korteks kan akımındaki değişiklikler artan sodyum retansiyonu ve artan renin salgısı olarak belirtildi. Ascite oluşması ile ilgili underfilling teorisi (karaciğer hastalarında), ascite oluşumunu azalmış sodyum retansiyonu ile açıkladı(8). Renal sodyum retansiyonunda bu favori etki için en benzer mekanizma plazma volümünde efektif artış ve normal değerlere dönüşür. Tezat olarak deneysel bulgular overflow teorisini destekler. Sodyum toleransı olan tirozlu hastalarda mineralokortikoidlerin alınımı ascite neden olabilir. Levy ve arkadaşları dimetilnitrozamin kullanarak köpeklerde karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu oluşturdu. Sodyum retansiyonu ve plazma genişlemesi ascite oluşumundan bir hafta önce gösterildi. Benzer olarak Novoa ascite teşekkülünden önce karbontetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulan tavşanlarda pozitif sodyum dengesi buldular. Underfilling teorisi ascite oluşumunun patogeneğinde genelde primer olarak görülmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Ascite mevcudiyetinde belirgin klinik bulgular karında şişlik ve perküsyonda ascitin miktarına göre yuvarlak veya açıklığı yukarı bakan matitedir. Asciti olan karaciğer sirozlu vakaların bir kısmında abdominal herni oluşur. İntraabdominal basınç artışı thoraksa iletilebilir ve kardiyopulmoner fonksiyonlar etkilenebilir.

Karaciğer sirozunda ascite akut veya yavaş olarak gelişebilir, bu karaciğer fonksiyonlarının durumuna bağlıdır. Ascitin hızlı oluşması gastro-intestinal kanamaya, infeksiyona, cerrahi travmaya portal ven trombozuna veya hepatosellüler karsinomaya bağlı olabilir. Aşırı sodyum alımı da ani ascite neden olabilir.

Vakaların % 90'ında ascite nedeni kronik karaciğer hastalıklarıdır. Ascite oluşturan diğer nedenler şunlardır:

- **KARDİAK ASCİTE**: Kardiak ascite, genellikle konstrüktif perikardit, triküspid yetmezliği ve cor pulmonale gibi sağ kalp yetersizliğinin bulunduğu kalp hastalıklarında görülür(8). Boyun venlerinin dolgunluğu ve pulsasyonu, kusmaull belirtisi, paradoksal nabız önemli klinik bulgulardır. Karaciğer pulsasyonu görülebilir.

- **VENA CAVA İNFERİOR OBSTRÜKSİYONU**: Genelde kongenital darlıklar veya web bulunmasına bağlıdır. Ödem ve gövdenin yan tarafında kollateral dolaşım görülebilir.

- **HEPATİK VEN TROMBOZU**: Hepatik ven trombozu sıklıkla ascite ile beraberdir.

- **VENA PORTA OKLÜZYONU:** Vena porta trombusu ve karaciğer sirozunun klinik ve laboratuvar bulgularının mevcut olmadığı durumlarda splenoportografi, ultrasonografi ve endoskopide ösephagus varislerinin görülmesi ile tanı konmaktadır. Çöliak ve superior mezenterik anjiografi spesifik tetkiktir.

- **PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS:** (Primer veya metastatik) periton kanseri olan olgularda tümör dokusu kolaylıkla palpe edilebilir. Ascite sıvısının protein miktarı genellikle serum protein miktarının % 50'sinden fazladır. Buna bağlı olarak özellikle over tümöründe ascite sıvısı visköz olarak görülebilir. Birçok tümörde ascitdeki karsinoembriyjenik anti-jen (CEA) düzeyleri, serumdaki düzeylerinden yüksek bulunmuştur(8). Malign ascitlerdeki fibronectin seviyelerinin nonmalign ascitlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(8). Malign ascitledeki lökosit sayısı değişkendir ve tanıya yardımcı olmaz(8). Kanser ascite sıvısında sitolojik teşhisi sınırlı duyarlılığa sahiptir(8). Genellikle muhtemelen geniş, irregüler ve multinükleollü çekirdekli mezotelial hücrelerin varlığından dolayı sitolojik tetkik false-pozitif reaksiyonlar verebilir. Laparoskopi tanıda faydalıdır. Neoplastik hastalıklarda ascite tümör implantasyonunun yanı sıra diğer bazı mekanizmalarla da oluşabilir. Hepatik ven oklüzyonu, portal ven oklüzyonu veya tümörün dissemine intrahepatik portal ven embolizasyonu portal hipertansiyona ve asite neden olabilir. Bu şekilde gelişen ascitler malign ascitin özelliklerini göstermez(8).

- **TÜBERKÜLOZ PERİTONİT:** Genellikle genç ve orta yaşlılarda, belirgin akciğer lezyonu olmayan kimselerde görülür. Ateş, gece terlemesi ve ascite ile beraberdir. Karın ağrısı ve hassasiyet nadirdir. PPD testi genelde negatiftir. Ascite sıvısındaki lökosit sayısı mm³'de 500'den fazladır, genelde mononükleer tiptedir. Ascite protein miktarı, serum protein miktarının % 50'sinden fazladır(8). LDH aktivitesi sürekli olarak yüksek değildir. Basıl smearlerde nadiren görülür, fakat birçok vakada kültürde mycobacterium tuberculosis ürer çoğu vakada peritoneal tüberküller yaygındır. Laparoskopi ve direkt peritoneal biopsi tanı koydurucudur.

- **PANKREATİK ASCİTE**: Genellikle alkol, virüs veya biliyer sistem patolojileri sonucu gelişir. Pankreatik ascite oluşu nedenine göre değişik özellikler gösterir. Genellikle psödokistten sızıntı nedeni ile oluşur ve genelde direkt pankreatik kanaldan kaynaklanır. Bu travma veya akut ödematöz veya hemorajik pankreatit sonucu gelişir. Ascite kaya suyu görünümünde veya hemorajik olabilir. Ascite sıvısının amilaz aktivitesi artmıştır ve serumun amilaz aktivitesinden daha yüksektir. İsoamilaz analizleri, ascitik amilazın özellikle pankreatik isoamilazdan ibaret olduğunu göstermiştir. Karaciğer hastalığına bağlı portal hipertansiyon eşlik etmedikçe, akut pankreatite bağlı ascide eksüda karakterindedir.

- **ŞİLÖZ ASCİTE**: Şilöz ascite retroperitoneal lenfatik akımın bozulması sonucu gelişir. Bu durum özellikle, lenfoma türü malignitelerde görülür. Diğer nedenler travma retroperitoneal disseksiyon içeren cerrahi müdahalelerdir(8). Portal hipertansiyonun beraberinde aşırı şekilde gerilmiş lenfatiklerden sızıntı nedeni ile şilöz ascite oluşabilir. Bazen neden hiçbir zaman bulunamaz.

- **MİXÖDEM**: Genelde tanısı zor konabilen hipotiroidili olgularda bazen ascite görülebilmektedir. Hipoproteinemi ile açıklanan bu ascitlerde protein kapsamı fazladır. Hastaların ses, saç, deri bulguları ve düşük serum tiroksin konsantrasyonları tanı koydurur.

- **NEFROJEN ASCİTE**: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bazen ascite gelişebilir. genelde hastalar hemodializ ve periton dializli kim-selerdir. Ascite protein miktarı yüksektir(8). Ascite sıvısı ayırt edici özelliklere sahip değildir ve patogenezi bilinmemektedir. Periton biopsisi de bir bulgu vermez.

- **SAFRALI ASCİTE**: Biliyer sistemdeki obstürksiyon, karaciğer biopsisi, travma ve operasyonlardan sonra periton boşluğuna safra akımı olabilir. Safra kanalından sızıntı ile oluşur. Periton içinde oluşan ascite sıvısı diğer patolojilerde oluşanlara göre, bilirubinden dolayı daha sarı renklidir. Belirgin ateş yüksekliği karında ileri derecede hassasiyet ve genel durum bozukluğu ile karakterizedir.

- **FETAL ASCİTE**: Yenidoğanda ascite genelde barsak perforasyonuna veya üriner sistemden sızıntıya bağlıdır. Nadiren portal dolaşımın obstrüksiyonuna veya ciddi karaciğer hastalığına bağlı olabilir. Barsak perforasyonunda, sıvı mekonyum ve bakteri içerir. Sıvıdaki bilirubin seviyesi serumdakinden yüksektir. Üriner sistem anomalilerinde sıvının üre nitrogen seviyesi yüksektir ve yüksek kreatinin içerir.

- **DİĞER NEDENLER**: Nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematозus, meigns sendromu, eozinofilik gastroenteritdir.

ASCİTE ANALİZİ

Ascite klinik, radyolojik, ultrasonografik veya direkt parasentez ile kolayca saptanabilir. Parasentez, ascite varlığının tespitinde basit ve güvenli bir yöntemdir. Ancak az miktardaki veya lokalize ascitler kolayca tespit edilmeyebilir. Steril iğne kullanılmalıdır. Karaciğer hastalığına bağlı ascite genellikle berrak görünümlü ve saman rengindedir. Kanlı ascite, eğer travmaya bağlı değilse genellikle malignensiye bağlıdır(1). Veya peritoneal varisten sızıntıya, dalak travmasına, karaciğer biopsisine de bağlı olabilir. Belirgin safra bulaşması biliyer sistem ile ilgilidir. Ve genellikle safra taşlarına, neoplazmlara veya travmaya bağlıdır(1). İnfeksiyon ascite sıvısının bulanıklığına neden olur. Şilöz ascite şilomikronlara bağlı olarak süt gibi bir görüntüye sahiptir. Şilöz ascite nadiren sirozda da oluşur. Bu az şilomikron içerir ve berraktır. Sebebi muhtemelen intestinal lenfatik hipertansiyona bağlıdır.

BİYOKİMYA TETKİKLERİ

Ascite sıvısının biokimyasal ölçümleri genellikle protein konsantrasyonu, amilaz aktivitesi ve glukoz konsantrasyonudur. Ayrıca laktat dehidrogenaz rutin olarak çalışılmalıdır. Ascitin ayırıcı tanısında yardımcı olmadığından lökosit sayısı ve hücre tiplerinin tayini bakteriyel peritonitlerin varlığında yapılmalıdır. Karsinoembriyjenik antijen, fibronectin, sitolojik çalışmalar ve tüberküloz kültürü klinik endikasyonu olduğu zaman yapılmalıdır. Bilirubin tetkiki, sıvının rengi olağan olmadığı zaman yapılmalıdır. Peters ve arkadaşlarının 1979'da ascite sıvısındaki yüksek γ -glutamil transpeptidaz aktivitesinin hepatosellüler karsinomu gösterdiğine dair iddiaları henüz kesinlik kazanmamıştır.

PROEİN

Ascite protein konsantrasyonu transüda-eksüda ayırımında kullanılır. Protein miktarı % 2,5 gr'dan az ise transüda, % 2,5 gr'dan fazla ise eksüdadır(1,2,3,8). Bu ayırım oldukça sınırlı bir tanısal değere sahiptir(1). Ascite protein değerleri farklı hastalıklarda oldukça kesişen değerlere sahiptir. Yüksek protein konsantrasyonu genellikle tüberküloz peritonit, pankreatik ascite ve malign ascite de bulunur(1). Ayrıca kalp yetmezliği ve konstrüktif perikardit gibi hepatik venöz konjesyonda, ascite sıvısında yüksek protein konsantrasyonu bulunabilir(1). Hipotiroidi ve şilöz ascite yüksek protein konsantrasyonu verebilir. Malign hastalıklara bağlı ascitler çok geniş aralıklı, bir protein konsantrasyonu değeri gösterirler(1). Spontan bakteriyel peritonitte de durum böyledir. Sirozda ascite proteini genellikle % 2,5 gr'dan azdır. Ancak bazı olgularda bundan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. % 5,2 gr'a ulaşan değerler saptanmıştır(1). (% 20 vakada) Sampliner ve İber 1974). Hoefs (1981) sirozdaki ascite protein konsantrasyonunun ölçüldüğü zamana bağlı olduğunu göstermiştir, diürez esnasında konsantrasyon yüksektir(1). Diürezi takiben % 67 vakada (27 vakanın 18'i) ascite proteininin % 2,5 gr'ı, % 44 vakada (27 vakanın 12'si) % 3 gr'ı aştığını göstermiştir(1). Alkolik sirozlu ve yüksek ascite proteini olan hastalar pankreatik ascite sahip olabilirler. ve ascite sıvısı yüksek amilaz aktivitesine sahip olabilir. Çalışmalar ascite protein ölçümleriy-

le tanısal ayırımı değerlendirmek, özellikle portal hipertansiyon mevcut olan ve olmayan ascitlerin ayırımı için yapılmıştır. Vasküler yatak ve ascite sıvısı arasındaki onkotik basınç farkını ifade eden Serum-ascite albumin gradientinin ölçülmesi portal hipertansiyonu olan ve olmayan iki grubun ayrılmasında ümit verir (Pare ve arkadaşları 1983, Rector ve arkadaşları 1984)(1).

AMİLAZ

Pankreatik ascitlerde ascite amilaz aktivitesi daima 1000 Ü/lt'nin üzerindedir. Ve sıklıkla 10.000 Ü/lt'yi aşar(1). Hemen hemen daima serum amilaz aktivitesinden fazladır(1). % 2,5 gr'dan fazla protein miktarı ile birlikte dir. Diğer ascite sebeplerinde amilaz artmaz.

GLUKOZ

Kan glukozu ile uyumlu olmayan düşük ascite glukoz konsantrasyonu ascite sıvısında malign hücre sayısının çok fazla olduğu (yaklaşık 3000/mm³den fazla) malign hastalıklarda (Clarkson 1964) ve tüberküloz peritonit de bulunabilir. (Brawn ve arkadaşları 1976)(1).

pH

Ascite sıvısının asiditesi infeksiyon varlığında görülür.

BAKTERİOLOJİ

Bakteriyolojik tetkik tüberküloz ascitli vakaların yaklaşık 1/4'ünde etkeni ortaya çıkarır. (Palmer 1985)(1). Tetkik edilen ascite miktarının fazal olması (1 lt. kadar) bu oranı 3/4 yapabilir (Singh ve arkadaşları 1969)(1). Spontan bakteriyel peritonit, asciti olan sirozlu hastalarda gelişebilir. Ve ascite sıvısının bakteriyolojik tetkiki muhtemelen inoküle olmuş mikroorganizmayı ortaya çıkarır.

SİTOLOJİ

Sitolojik tetkik hücreler dejenere olmadan, parasentez yapıldıktan hemen sonra yapılmalıdır. İnflamatuar hücrelerin tetkiki infeksiyonu ve santrifüje edildikten sonra sedimentin tetkiki malign hücreleri gösterebilir.

PERİTONEAL BİOPSİ

Peritoneal biopsi, diğer tekkikler ascitin nedenini ortaya koymada yetersiz kaldığında gereklidir. Biopsi Abrams iğnesi ile yapılır ve en iyi sonuçlar tüberküloz peritonitde (Jenkins ve arkadaşları 1980)(1), daha az etkili sonuçlar ise karsinomatöz peritonitde alınır.

ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi 100 cc kadar az miktarda olan veya lokalize olmuş ascitleri gösterebilmesi yönünden önemli bir noninvazif tanı yöntemidir.

DİĞER TETKİKLER

Laparaskopi, karaciğer biopsisi, portal basınç ölçümü yapılabilir.

TANI

Miktarı az ise ascite tespiti zor olabilir. Ultrasonografi tanıya yardım eder. Ascitin nedeni klinik belirtiler ve ascite sıvısında yapılan tetkikler ile ortaya çıkarılabilir. Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde ascitli hastaların % 90'ında ascite nedeni siroz, malign hastalıklar ve konjestif kalp yetersizliğidir. Peritona yayılmış karsinomlar veya bazen de karaciğer de sınırlı kalmış karsinomlar malign ascitlerin en çok görülen sebepleridir. Ayrıca özellikle over gibi kadın genital organlar, gastrointestinal sistem (özellikle mide ve kolon), pancreas, meme ve bronşlara ait maligniteler de

diğer ascite nedenleridir. Sirozlu hastalardaki ascite özellikle karaciğer fonksiyonlarının iyi olduğu veya portal hipertansiyonun varlığının görülmediği zamanlarda otomatikman karaciğer hastalığına bağlanmamalıdır. Hepatosellüler karsino, portal ven trombozu gibi komplikasyonlar ascite neden olmuş olabilir. Berner ve arkadaşları sirozlu ve ascitli hastaların % 18'inde otopside hepatosellüler karsinom bulmuşlardır(1).

ASCİTE NEDENLERİ

Klinikte görülen ascite nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir(1).

Tablo 1 : Ascite nedenleri

A- TRANSUDA	:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Hipoalbuminemi <ul style="list-style-type: none"> - Nefrotik sendrom - Protein kaybettiren nefropati - Malnütrisyon 2) Yüksek santral venöz basınç <ul style="list-style-type: none"> - Konjestif kalp yetersizliği - Triküspid yetmezliği - Konstrüktif perikardit 3) Hepatik venöz obstrüksiyon <ul style="list-style-type: none"> - İnférieur vena cava obstrüksiyonu - Hepatik ven obstrüksiyonu (Budd-Chiari sendromu) - Veno-occlusive hastalık 4) Portal hipertansiyonla beraber olan kronik karaciğer hastalığı 5) Hepatik infiltrasyon <ul style="list-style-type: none"> - Malign hastalıklar - Granulomatöz hastalıklar 6) Portal ven obstrüksiyonu
B- EKSUDA	:	<ol style="list-style-type: none"> 1) İntestinal perforasyon 2) İnflamatuvar hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> - Tüberküloz - Spontan bakteriyel peritonit - Mantar, parazitler

- Pankreatit
- Biliyer peritonit
- 3) Malign hastalıklar
 - Metastatik (Karaciğere veya peritona)
 - Lenfoma ve lösemiler
 - Hepatosellüler karsinom
 - Kolanjiokarsinom
 - Peritoneal karsinomatozis (Primer ve metastatik)

- C- ŞİLÖZ** : 1) Thorasik kanalda travma
 2) Mediastinal tümör
 3) Filariasis
 4) Siröz (Nadir)

- D- MISCELLANEOUS:** 1) Meigs Sendromu
 2) Vaskülit
 - Kollajenozlar
 - Henoch-Schönlein Purpurası
- 3) Eozinofilik ascite
 4) Whipple hastalığı
 5) Granülomatöz hastalık
 - Sarkoidoz
 - Crohn hastalığı
- 6) Psikoterapik ilaçlar
 7) Hipotiroidi
 8) Kronik dializ, renal transplantasyon
 9) Ailesel akdeniz ateşi
 10) Endometriosis, fibroma
 11) Psödomixoma peritonei

Asite neden olan sebeplerden bazıları ve bunlardaki laboratuvar tetkiklerinin özetleri tablo 2'de gösterilmiştir(2).

Tablo 2

Hastalık	Genel Görünüm	Dansite	Protein (gr/dlt)	Hücre Sayısı		Diğer Testler
				Eritrosit > 10.000/mlt	Lökosit /mlt	
Siroz	Saman rengi veya safra bulaşmış	<1016 (% 95)	<2,5 (% 95)	% 1	<250 (% 90) özellikle mezotelial	Karaciğer fonksiyon testleri
Neoplazm	Saman rengi, hemorajik, müsinöz, şilöz	Değişken > 1016 (% 45)	>2,5 (% 75)	% 20	>100 (% 50) Değişik tipler	Sitoloji, periton biopsisi
Tüberküloz peritonit	Berrak, bulanık, hemorajik, şilöz	Değişken > 1016 (% 50)	>2,5 (% 50)	% 7	>1000 (% 70) % 70 ? lenfosit	Periton biopsisi Asite dirençli boyama
Piyojen peritonit	Bulanık veya pürülan	Pürülan ise >1016	Pürülan ise >2,5	Mutad değil	Polimorfonükleer hakimiyet	Gram (+) boyama, kültür
Konjestif kalp yetersizliği	Saman rengi	Değişken <1016 (% 60)	Değişken 1,5-5,0	% 10	<100 (% 90) Genellikle mezotelial mononükleer	Santral venöz basınç artışı
Nefrosis	Saman rengi şilöz	<1016	<2,5 (% 100)	Mutad değil	<250 Mezotelial mononükleer	Sudan boyama
Pankreatik ascite (Pankreatik psö-dokist)	Bulanık, hemorajik, şilöz	Değişken genellikle > 1016	Değişken genellikle >2,5	Değişken kan ka-rışmış olabilir	Değişken	Serum ve ascitte artmış amilaz

ALPHA 1 ANTİTRİPSİN

Alpha 1 antitripsin (α_1 AT) pankreatik elastaz, tripsin, kemotripsin, plazmin ve granülosit proteazlar gibi serum proteazlarını inhibe eder(4). Bu stabil equimolar kompleksler oluşumu ile olan α_1 AT molekülü 52.000 dalton ağırlığında bir glukoproteindir ve % 12,5 oranında karbonhidrat içerir(4). α_1 AT 30'dan fazla genetik varyant içerir. Bunlardan 6'sı Avrupa'lı toplumlarda görülür. Bu varyantlar (tipler) nişasta gel elektroforesi ile kesin olarak ayrılabilir. Aynı iş poliakril amid gel de fokusleşme ile de yapılabilir. α_1 AT'nin çeşitli allelleri vardır ve PI (proteaz inhibitör) olarak gösterilir(4). PI Z ve PI S klinik ile ilgili allellerdir. Ve α_1 AT'nin az çok azalmış serum konsantrasyonları ile beraberlerdir. Ayrıca toplumlarda daha az görülen PI. M ve PI. Qo gibi allellerde vardır. Bu allellerin heterozigot ve homozigot eksikliğinde ciddi ve erken başlayan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (panlobüler anfizem) riski artar(4). PI. Z alleli için homozigotlar veya heterozigotlar ve diğer PI allel eksikliği olanlar neonatal hepatite, juvenil siroza, primer karaciğer kanserine hassastırlar(4). PI. Z alleleline sahip olanlarda hepatositlerde karakteristik inklüzyon cisimleri vardır(4). Bu endoplazmik retikulumda α_1 AT eksikliğini gösterir. PI.Z proteininin normal sentezi vardır. Bu sentez sonrası süreçte problem gibi görülür ve sentezlenen proteinin sadece % 10'u hücreden salınır. PI.Z için transgenik farelerde hepatositlerde α_1 AT birikir ve ciddi hepatik hasar oluşur. PI varyantları arasındaki yapısal farklılık tek aminoasidin yer değiştirmesi ile olur. P₁M₁'de glutamin, P₁M₂'de asparagin, P₁S'de valindir.

Proteaz inhibitörü olan α_1 AT bir akut faz reaktanıdır(5). Ve bir çok inflamatuvar reaksiyonda serum düzeyleri yükselir(5). Östrogen alımı ile de α_1 AT seviyesi yükselebilir. α_1 AT eksikliği erken başlayan anfizemi olan bazı hastalarda görülebilir. Ascite nişasta gel ve immunelektroforez tekniği ile proteaz inhibitör (PI) tiplerinin genetik tiplendirmesi mümkün olur. normal populasyonun çoğu 2 adet M genine sahiptir, PI tip MM olarak adlandırılır. Ve serum α_1 AT seviyesi 2,5 gr/lt'nin üzerindedir(5). Birkaç gen serum α_1 AT seviyesindeki değişiklik ile beraberdir. Fakat anfizem

ile beraber olanlar en sık Z ve S genleridir(5). Homozigot ZZ veya SS olanlar 0,5 gr/lt'nin altında α_1 AT seviyesine sahiptirler ve bunlarda hayatın 3. veya 4. dekatında ciddi panasiner anfizem gelişir. Akciğer tabanlarında predominantdır(5). MZ ve MS heterozigotları orta derecede α_1 AT seviyesine sahiptirler (0,5-2,5 gr/lt)(5). Heterozigot durumda akciğer fonksiyon anormallikleri mevcuttur. α_1 AT tripsin dışında, elastaz ve bazı diğer proteazların da inhibitörüdür. Deneyler göstermiştir ki akciğer elastin hasarı bu antienzime bağlıdır. Bu antienzim lökositlerden salınan proteazlara karşı akciğeri korur(5). Proteolitik enzimlerin anfizem oluşmasındaki rolü sadece α_1 AT eksikliği ile sınırlı değildir. Nötrofillerden salgılanan proteolitik enzimler ve alveoler makrofajlar kan antiproteaz seviyeleri normal olsa bile anfizem oluşturur(5). Olası ki proteolitik enzimlerin lokal konsantrasyonu antiproteazların inhibisyon kapasitesini aşmıştır.

α_1 AT eksikliği herediter bir hastalıktır.

α_1 AT'nin çoğu karaciğer hepatositlerince sentezlenir(6). Enzim tipik bir sekretuar glikoproteindir, endoplazmik retikuluma nakledilir, endoplazmik retikulumun sisternasında glikozillenir. Golgiye taşınır. Ve sonra sekrete edilir(6). Avrupa toplumunda popülasyonun 1/50'si tarafından taşınan Z mutasyonu homozigotların hepatositlerinin normal α_1 AT miktarının sadece % 10-15'inin salgılanmasına neden olur. Glutamin \rightarrow lizin dönüşümü bunu tersine çevirir. Z tipi α_1 AT molekülleri endoplazmik retikuluma agrege olur. daha az α_1 AT golgiye taşınır ve sonuçta α_1 AT yetersizliği oluşur. 25 kişiden 1'i tarafından taşınan S mutasyonu α_1 AT sürecinde değişik bir düzensizliğe neden olur. Hepatositler yeni sentezlenen α_1 AT artmış oranını azaltır, bu da α_1 AT'nin daha az salgılanması ile sonuçlanır. S alleli ile birlikte olan relatif yetersizlik Z alleli ile birlikte olana göre daha azdır. Sonuç olarak, S homozigotlar anfizem için riskte değildirler. Fakat SZ heterozigotlar orta derecede riske sahiptir(6) Z homozigotlar akciğerde azalmış α_1 AT'e sahiptirler ve nötrofil elastazlarının proteolitik atağına karşı yetersiz savunmaya sahiptirler. S homozigotları da azalmış α_1 AT seviyesine sahip olsalar da miktar korunma fonksiyonu için yeterlidir.

α_1 AT eksikliğine bağlı karaciğer hastalığı, hayatın ilk günlerinde kolestaza ait bulgularla görülür(7,38). İnfantların az bir kısmında birkaç yıl içinde karaciğer yetersizliği ve ölüm gelişir. Kalan hastalarda kolestaz 6 ay içinde geriler ve bunların yarısında hiç siroz gelişmez(7,36,38).

α_1 AT molekül ağırlığının azlığı, plazmada dağılımının albümine benzemesi nedeni ile genel olarak bir akut faz proteini gibi düşünülmekte ve serumda yükselmesi akut reaksiyon olarak kabul edilmektedir(14,15).

α_1 AT küçük glikoproteindir. Ve intersitisyel sıvılara kolayca diffüze olabilir(14). Fonksiyonu genelde serum proteazların inhibisyonudur. Fakat kritik hedefleri stimüle edilmiş nötrofillerce salgılanan cathepsin-G ve özellikle nötrofil elastaz gibi proteazlardır(14). Bu proteazlar α_1 AT ile kompleks oluşturur. Ve dolaşım sistemine taşınıp katabolize edilir, α_1 AT'nin dolaşımdaki yaşam süresi 6 gündür ve akut faz durumunda, strese sentezini 4 kat arttırarak cevap verebilir.

Curtis'e göre malignite serum alpha 1 antitripsini (α_1 AT) arttıran çeşitli eksojen ve endojen etkenlerden biridir. Bu glikoprotein tripsini, elastazı, kollagenazı ve lökositlerin proteolitik enzimlerini inhibe etmektedir(24). α_1 AT düzeyi genetik kontrol altında olduğu halde eksojen ve endojen faktörler α_1 AT düzeyini etkiler. Hamilelikte, östrojen ve progesteron kullanılmasından sonra ve bakteriyel infeksiyonlar esnasında serum α_1 AT düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda akciğer kanserli olgularda serum α_1 AT düzeyinde artış saptanmıştır(29,30).

α_1 AT'nin fizyolojik hedefi tripsinden daha çok lökosit elastazdır. Bu nedenle α_1 proteinaz inhibitör olarak da adlandırılır(14,51). Küçük bir glikoprotein olduğundan intersitisyel sıvılara kolayca diffüze olabilir(14), kritik hedefleri cathepsin-G ve nötrofil elastaz gibi proteazlardır, dolaşımdaki yaşam süresi 6 gündür.

α_1 AT son zamanlarda çeşitli tümör hücreleri için immunohistokimyasal marker olarak kullanılmıştır(43,46,47,48).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Mart 1991 - Şubat 1992 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Genel Cerrahi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Üroloji kliniklerinde yatmış olan 35 ascitli olgu incelenmiştir. Olguların 20'sinde ascite nedeni karaciğer sirozu, 15'inde malignensi idi.

I- Malign etyolojili grupta: Peritoneal karsinomatoz tanısı konan hastalardan, (Grup I)

5 olgu over CA
3 olgu colon CA
2 olgu mide CA
2 olgu uterus CA
1 olgu kolanjiokarsinom
1 olgu pancreas CA
1 olgu böbrek CA idi.

5 olgu erkek, 10 olgu kadın idi.

7 olguda tanı laparotomi ile, 1 olguda peritoneal biopsi, 1 olguda karaciğer biopsisi ile kondu. Diğer olgularda tanıya fizik muayene, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, ascite sıvısının sitoloji tetkiki ve endoskopik tetkik ile gidildi. Olguların histopatolojik tanıları mevcut idi.

II- Karaciğer sirozu olan grup: (Grup II) 20 hastada ascitin nedeni karaciğer sirozu idi. 17 olguda posthepatik siroz, 3 olguda alkolik siroz mevcut idi. 14 olgu erkek, 6 olgu kadın idi.

Tanı fizik muayene, karaciğer fonksiyon testleri ve diğer biokimyasal laboratuvar yöntemleri, karaciğer biopsisi, ultrasonografi ve endoskopik tetkikte ösephagus varislerinin gösterilmesi ile kondu.

ASCİTE SIVISININ TETKİKİ

Tüm olgulardan sol alt kadrandan spina iliaca anterior superior ile göbeği birleştiren çizginin 1/3 dış kısmından steril enjektör ile parasentez yapıp 100 cc kadar ascite sıvısı alındı. Bir miktarı (20 cc. kadarı) α_1 antitripsin tayinin çalışılması için deep freeze de -20° C'de saklandı. Çalışmada kullanılan kan örnekleri aç karnına cam tüplere alındı. Ascite sıvısında aşağıdaki tetkikler yapıldı:

- Total serum protein, albumin ve globin miktarı
- Serum kolesterol düzeyi
- Serum SGOT, SGPT, LDH, bilirubin, alkalen fosfataz düzeyi
- Protrombin zamanı ve aktivitesi
- Hepatit markerleri
- Ascite protein miktarı
- Ascite albumin miktarı
- Ascite kolesterol miktarı,
- Ascite dansite, LDH, şeker, rivalta
- Ascitin sitolojik tetkiki
- Ascitin mikrobiolojik tetkiki
- Ascite α_1 antitripsin düzeyi
- Serum-ascite albumin farkı

- Serum-ascite kolesterol farkı

Yapılan tetkikler için aşağıdaki yöntemler kullanıldı:

- Serum protein, serum albumin: Serum protein biüret metodu, serum albumin bromocresol Green metodu ile,

- Serum kolesterol: Coulter CPA otoanalizörde Sclavo kiti ile,

- Serum SGOT, SGPT, LDH, bilirubin, alkalen fosfataz: Serum SGOT, SGPT, alkalen fosfataz otoanalizörde BART modifiye IFCC metodu ile, bilirubin Diazo reaksiyonu ile,

- Ascite protein, albumin; Ascite protein Biüret metodu, ascite albumin Bromo cresol Green metodu ile;

- Ascite kolesterol: Coulter CPA otoanalizörde Sclavo kiti ile,

- Ascite LDH; Ascite LDH otoanalizörde çalışıldı.

- Ascite sıvısında α_1 antitripsin: "Anti - alpha 1 antitrypsin" içeren agaroz plaklarda radial immundifüzyon tekniği ile ölçüldü. Nor-Partigen Hoescht-Behring Werke plakları kullanıldı(29,39). İmmundifüzyon plaklar ölçüm yapılmadan önce plastik kaplardan çıkartılıp normal oda sıcaklığında 4-5 dakika bekletildi. Plaklarda 12'şer adet küçük bölme mevcut idi. Her bir bölmeye mikropipetle 0,005 mlt ascite sıvısı kondu ve plakların kapakları kapatılarak oda sıcaklığında 48 saat bekletildi. Bu süre sonunda oluşan presipitasyon halkalarının çapları özel cetvelle milimetrik olarak ölçüldü. Ve firmaya ait tablodan bu çap ölçümlerine karşıt gelen değerler İU/mlt ve mg/dlt cinsiden kaydedildi.

Serum-ascite albumin gradienti; gr/dlt ve serum-ascite kolesterol gradienti; mg/dlt olarak hesaplandı. Sonuçlar ortalama (\pm SD) olarak verildi.

İstatistik değerlendirmede Mann-Whitney U iki örnek testi kullanıldı.

Sonuçların duyarlılık ve özgülük oranları aşağıda belirtilen formüllerle hesaplandı.

- Gerçek pozitif: (a)
- Gerçek negatif: (b)
- Yalancı pozitif: (c)
- Yalancı negatif: (d)
- Duyarlılık: $[a/(a + d)] \times 100$
- Özgülük $[b/(b + c)] \times 100$

SONUÇLAR

Malign etyolojili asciti olan 15 hastaya (Grup I) ve siroza bağlı asciti olan 20 hastaya (Grup II) ait ascite protein, ascite LDH, ascite dansite, ascite kolesterol, ascite protein/kan protein, ascite LDH/kan LDH, serum-ascite albumin gradienti (serum albumin-ascite albumin), serum ascite kolesterol gradienti (serum kolesterol-ascite kolesterol), ascite alfa 1 antitripsin değerleri Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir. Tablo 3'de malign gruba ait değerler, Tablo 4'de ise siroz grubuna ait değerler ayrılmaktadır.

**TABLO 3. MALİGN GRUP
MALİGNİTEYE BAĞLI ASCİTE GELİŞEN HASTALARDA ASCİTİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ**

Adı-Soyadı	Cins	Ascite protein(gr/dl)	Ascite LDH(U/l)	Ascite dansite	Ascite kolesterol (mg/dl)	Ascite protein/ kan protein	Ascite LDH/ Kan LDH	Serum Albümin - (gr/dl)	Serum kolesterol - (mg/dl)	Ascite d1 Antritripsin (U/ml)	Ascite d1 Antritripsin (gr/l)	Tanı
H.E.	E	3.1	116	1023	153	3.1/4.9 =0.632	116/180 =0.64	2-1.4 =0.6	176-153 =23	70.1	1.67	kolon CA
H.S.	E	3.1	180	1022	48	3.1/5.7 =0.543	180/206 =0.873	3.3-1.3 =2	151-48 =103	137	3.25	mide CA
H.Ş.	E	4	126	1028	92	4.0/6.6 =0.606	126/248 =0.508	4-1.9 =2.1	170-92 =78	70.1	1.67	Böbrek CA
A.C.	E	3.5	196	1025	80	3.5/6.5 =0.538	176/390 =0.502	4-1.8 =2.2	173-80 =93	120	2.85	Pancreas CA
H.K.	K	4.6	1580	1031	120	4.6/8 =0.575	1580/3000 =0.526	4.6-2.2 =2.4	201-170 =81	120	2.85	Over CA
C.T.	K	4.5	190	1035	150	4.5/6.4 =0.703	190/340 =0.558	4-2.5 =1.5	148-109 =39	142	3.38	Over CA
A.D.	K	3.6	227	1025	84	3.6/5.8 =0.620	227/346 =0.656	3.3-2.4 =0.9	227-84 =143	131	3.11	Over CA
S.B.	K	3.9	168	1020	63	3.9/4.8 =0.812	168/203 =0.827	4.8-1.1 =3.7	135-63 =72	93.9	2.23	Üterus CA (Adeno. CA)
U.Ş.	K	4.8	246	1031	68	4.8/6.9 =0.695	246/398 =0.618	4-2.9 =1.1	120-68 =52	40.4	0.96	Over CA
E.C.	K	6.2	84	1040	173	6.2/6.4 =0.96	84/110 =0.763	3.5-3.3 =0.2	190-173 =17	61.2	1.46	mide CA
Z.A.	K	4.2	98	1031	60	4.2/5.7 =0.736	98/132 =0.742	3.3-2.6 =0.7	105-60 =45	160	3.81	Over CA
K.A.	K	4.4	126	1027	134	4.4/6.8 =0.647	126/240 =0.525	4-3.1 =0.9	180-134 =46	115	2.72	Üterus CA (Adeno. CA)
R.B.	K	2.5	55	1022	109	2.5/6.1 =0.409	55/180 =0.305	3-1.9 =1.1	115-109 =6	137	3.25	Kol.karsinom
H.D.	E	3	140	1022	64	3/4.5 =0.666	120/238 =0.504	2.6-1.9 =0.7	176-64 =112	142	3.38	Kolon CA
R.Ç.	K	3.8	62	1025	81	3.8/5.8 =0.655	62/114 =0.543	3.2-2.1 =1.1	185-81 =104	88.9	2.12	Kolon CA

**TABLO 4. SİROZ GRUBU
SİROZA BAĞLI ASCİTE GELİŞEN HASTALARDA ASCİTİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ**

Adı-Soyadı	Cins	Ascite protein(gr/dl)	Ascite LDH(U/l)	Ascite dansite	Ascite kolesterol (mg/dl)	Ascite protein/ kan protein	Ascite LDH/ Kan LDH	Serum Albumin - (gr/dl)	Serum kolesterol - (mg/dl)	Ascite a1 Antitripsin (IU/ml)	Ascite a1 Antitripsin (gr/l)	Tam
E.S.	E	1.5	177	1012	130	1.5/7.1 =0.211	177/721 =0.245	4.3-0.6 =3.7	190-130 =60	21.8	0.520	karaciğer sirozu
H.A.	E	1.1	20	1012	24	1.1/7 =0.157	20/144 =0.138	4.3-0.05 =4.25	144-24 =120	21.8	0.520	"
M.T.	K	1.2	300	1012	41	1.2/5 =0.240	50/300 =0.166	3-0.5 =2.5	130-41 =89	32.7	0.779	"
Ş.Ö.	K	1.1	28	1010	16	1.1/5.6 =0.196	28/79 =0.35	3-0.4 =2.6	156-16 =140	21.8	0.520	"
E.E.	E	1.7	44	1005	59	1.7/6.7 =0.253	44/250 =0.176	4-0.5 =3.5	133-59 =74	32.7	0.779	"
H.A.	K	1.1	47	1008	16	1.1/6.5 =0.169	47/210 =0.223	3.7-0.06 =3.64	117-16 =101	21.8	0.520	"
H.Y.	K	1.7	110	1010	46	1.7/4.8 =0.354	110/340 =0.323	3.8-0.7 =3.1	65-26 =39	21.8	0.520	"
İ.O.	E	2.7	168	1016	40	2.7/7 =0.385	168/400 =0.42	3.9-1.6 =2.3	141-40 =101	52.6	1.25	"
Z.G.	E	1.2	335	1010	38	1.2/5.6 =0.214	35/280 =0.125	2.9-0.6 =2.3	170-38 =132	48.4	1.15	"
F.K.	E	0.3	23	1004	5	0.3/6.8 =0.044	23/305 =0.075	4-0.1 =3.9	134-5 =129	21.8	0.520	"

**TABLO 4
(DEVAM)**

Adi-Soyadı	Cins	Ascite protein(gr/dl)	Ascite LDH(U/M)	Ascite danste	Ascite kolesterol (mg/dl)	Ascite protein/ kan protein	Ascite LDH/ Kan LDH	Serum Albumin - Ascite Albumin (gr/dl)	Serum kolesterol - Ascite kolesterol (mg/dl)	Ascite α 1 Antitripsin (U/ml)	Ascite α 1 Antitripsin (gr/lt)	Tanı
E.A.	E	1.3	60	1015	34	1.3/6 =0.216	60/369 =0.162	4-0.4 =3.6	140-34 =106	21.8	0.520	Karaciğer sirozu
İ.U.	E	1.3	244	1013	20	1.3/9.3 =0.139	244/340 =0.71	2.3-0.4 =1.9	84-70 =14	23.4	0.60	"
S.A.	K	1.7	40	1016	4	1.7/7.2 =0.236	40/207 =0.193	4.3-0.65 =3.65	136-4 =132	36.5	0.86	"
A.S.	E	1.4	48	1010	4	1.4/7 =0.2	48/170 =0.282	4.2-0.6 =3.6	153-4 =149	40.4	0.96	"
İ.T.	E	1.1	36	1011	5	1.1/7 =0.157	36/180 =0.2	4.7-0.3 =4.4	135-5 =130	21.8	0.520	"
A.K.	K	1.2	36	1008	60	1.2/5.6 =0.214	36/110 =0.327	3.3-0.7 =2.6	100-60 =40	21.8	0.520	"
H.K.	E	0.7	47	1017	5	0.7/6.8 =0.102	47/131 =0.358	4.1-0.1 =4	108-5 =103	21.8	0.520	"
O.G.	E	2.3	34	1019	20	2.3/6 =0.383	34/103 =0.330	3.8-1.2 =2.6	120-20 =100	21.8	0.520	"
S.S.	E	0.6	40	1007	30	0.6/5.8 =0.103	40/140 =0.285	3.2-0.1 =3.1	90-30 =60	21.8	0.520	"
N.S.	E	0.2	58	1005	27	0.2/5 =0.04	58/240 =0.241	3-0.05 =2.95	102-27 =75	21.8	0.520	"

1- Sirotik asciti olan hasta grubunda ascite proteini ortalama 1.27 ± 0.59 gr/dlt (ortalama \pm SD), malign etyolojili asciti olan hasta grubunda ascite proteini ortalama 3.95 ± 0.91 gr/dlt olup her 2 grup arasında anlamlı bir fark bulundu (Z:4.967, p:0.000). Malign grupta hastaların tamamında (% 100) ascite proteini 2.5 gr/dlt'den yüksek, siroz grubunda 20 hastanın 19'unda (% 95) 2.5 gr/dlt'den düşük idi.

2- Ascite protein/serum protein oranı, sirotik ascitli grupta 0.20 ± 0.096 , malign ascitli grupta 0.653 ± 0.127 idi. Ve malign ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Z: 5.000, p:0.000). Sirotik ascitli grupta hastaların tamamında (% 100) ascite protein/serum protein oranı 0.5'den (ayırıcı değer) düşük, malign ascitli grupta ise 19 hastada (% 95) 0.5'den yüksek idi.

3- Ascite dansitesi; sirotik ascitli grupta 1010.75 ± 3.95 , malign ascitli grupta 1025.13 ± 8.63 idi. Her 2 grup arasında anlamlı bir fark vardı (Z: 4.333, p:0.000).

4- Ascite LDH değeri; sirotik ascitli grupta 79.75 ± 7.903 Ü/lt, malign ascitli grupta 238.27 ± 33.716 Ü/lt idi. Aralarında anlamlı bir fark vardı (Z: 3.317, p:0.001).

5- Ascite LDH/serum LDH oranı; sirotik ascitli grupta 0.266 ± 0.138 , malign ascitli grupta 0.606 ± 0.148 idi ve malign ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Z: 4.433, p:0.000). Sirotik ascitli grupta 17 hastada (% 95) oran 0.6'dan (ayırıcı değer) düşük malign ascitli grupta 7 hastada (% 46) 0.6'dan yüksek idi.

6- Serum ascite albumin gradienti (serum albumin-ascite albumin); sirotik ascitli grupta 3.185 ± 0.678 gr/dlt, malign ascitli grupta 1.413 ± 0.911 gr/dlt idi ve sirotik ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Z:4.283, p:0.000). Literatürde(26,32,33,39) ayırıcı değer olarak serum ascite albumin gradienti (SAAG) sirozda 1.1 gr/dlt'den yüksek, malignitelere ise 1,1 gr/dlt'den düşük olarak verilmiştir. SAAG sirotik ascitli grup-

ta hastaların tamamında (% 100) 1.1 gr/dlt'den yüksek, malign ascitli grupta 9 hastada (% 60) 1,1 gr/dlt'den düşük idi (< 1.1 gr/dlt).

7- Ascite kolesterol değeri, sirotik ascitli grupta 31.2 ± 29.14 mg/dlt, malign ascitli grupta ise 98.6 ± 39.02 mg/dlt idi ve malign ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Z: 4.55, p:0.000). Malign ascitli gruptaki hastaların tamamının (% 100) ascite kolesterol değeri literatürde (19) malign ve sirotik ascitleri ayırmada ayırıcı ascite kolesterol değeri olarak verilen 48 mg/dlt'den yüksek idi. Sirotik ascitli hastaların 17'sinde (% 85) ascite kolesterol değeri 48 mg/dlt'den düşük idi.

8- Serum ascite kolesterol gradienti (serum kolesterol-ascite kolesterol); sirotik ascitli grupta 97.2 ± 33.5 mg/dlt, malign ascitli grupta 67.6 ± 39.25 mg/dlt idi ve sirotik ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Z: 2.033, p:0.042).

9- Ascite alpha 1 antitripsin düzeyi; sirotik ascitli grupta ortalama 27.61 ± 9.72 İÜ/mlt (0.66 ± 0.23 gr/lt), malign ascitli grupta ortalama 108.57 ± 35.61 İÜ/mlt (2.59 ± 0.84 gr/lt) idi ve malign ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Z:4.917, p:0.000). Literatürde(39) ascite alpha 1 antitripsin için ayırıcı değer 1.20 gr/lt olarak verilmiştir. Ascite alpha 1 antitripsin düzeyi sirotik ascitli 19 hastada (% 95) 1,20 gr/lt'den düşük, malign ascitli 14 hastada (% 93) 1,20 gr/lt'den yüksek idi.

Serum ascite albumin gradienti, ascite, kolesterol düzeyi ve ascite alpha 1 antitripsin seviyelerinin sirotik ve malign ascitlerin ayırımındaki duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Ascite kolesterolün duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 85, serum ascite albumin gradientinin duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 60, ascite α_1 antitripsinin duyarlılığı % 93, özgüllüğü % 95 idi.

TABLO 5

	Malignensi (n:15)	Siroz (n:20)
Ascite kolesterol		
<48 mg/dlt	0(d)	17(b)
>48 mg/dlt	15(a)	3(c)
SAAG		
≥1.1 gr/dlt	6	20
≤1.1 gr/dlt	9	0
Ascite α ₁ AT		
<1.2 gr/lt	1	19
>1.2 gr/lt	14	1
	<u>DUYARLILIK</u>	<u>ÖZGÜLLÜK</u>
Ascite kolesterol	%100	%85
SAAG	%60	%100
Ascite α ₁ AT	%93	%95

Duyarlılık ve özgüllük aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

- Gerçek pozitif: (a)
- Gerçek negatif: (b)
- Yalancı pozitif: (c)
- Yalancı negatif: (d)
- Duyarlılık: $[a/(a+d)] \times 100$
- Özgüllük: $[b/(b+c)] \times 100$

TARTIŞMA

Periton boşluğunda ascite gelişiminin en sık görüldüğü hastalıklar siroz, periton tüberkülozu ve abdominal neoplastik (primer veya metastatik) hastalıklardır. Ascite protein ve LDH seviyeleri, orijini konusunda yanıltıcı sonuçlar verebilir. Kötü huylu neoplazmalardaki ascitin tetkikinde ise, sitolojik tetkikin yalancı negatiflik oranı yüksektir(32,22).

Klasik olarak ascite protein miktarının sirozlu hastalarda genelde % 2,5 gr'dan az, kanserli hastalarda ise % 2,5 gr'dan yüksek olduğu bilinmektedir(1,2,3,8).

Bizim çalışmamızda sirotik ascitli hasta grubunda ascite protein miktarı ortalama $1,27 \pm 0,59$ gr/dlt, malign etyolojili asciti olan hasta grubunda ise $3,95 \pm 0,91$ gr/dlt olarak bulunmuştur. Her 2 grup arasında anlamlı fark vardır. Sonuçlarımız klasik bilgiler ile uyumludur.

Literatürde sirozlu olgularda ascite protein düzeyi sıkça % 2,5 gr'dan yüksek görülmele birlikte, biz 20 sirozlu olgumuzun sadece 1'inde ascite protein düzeyini % 2,5 gr'dan yüksek bulduk. Sampliner ve arkadaşları(10) sirozlu hastalarda ascite proteinin daha önce bildirilenden daha sık olarak yüksek olduğunu bildirmektedirler. Yaptıkları çalışmada hastalarının % 19'unda ascite proteinini % 2,5 gr'dan yüksek buldular(10) (1974). Ayrıca kriter olarak % 3 gr alındığında % 12 oranında yüksek protein sıklı-

ğı mevcut idi. Conn ve Fessel de 24 sirozlu hastada % 0,2-5,1 gr ortalama % 2,3 gr olarak bildirdiler(10). Sampliner ve arkadaşları sirozlu hastalarda, ascitdeki yüksek protein miktarını hepatik lenf kaçıışı veya mezenterik kapiller permeabilite de artış ile açıklamaya çalıştılar. Bilindiği gibi hepatik lenfin protein içeriği, dalak lenfininkinden daha yüksektir ve Sampliner'e göre sirozlu hastalarda karaciğerde yeni sentezlenen albuminin bir miktarı plazma yerine serbest peritoneal boşluğa geçer(10).

Boyer ve arkadaşları da, kronik karaciğer hastalığı olan olguların % 17'sinde (162 olgunun 28'inde) ascite protein miktarını % 3 gr'ın üzerinde buldular(9)(1978).

Bunun yanısıra yapılan birçok çalışmada daha, transüda ascite beklenen karaciğer sirozu olgularının % 10-20'sinde yüksek proteinli ascite bildirilmiştir(9,10,16,17,26,33,34).

Hoefs ve arkadaşları kronik karaciğer hastalarında, diürez esnasında ascite protein konsantrasyonundaki artışın mekanizmasını incelediler(35)(1981) ve diürez esnasında ascite albumin ve serum albumin konsantrasyonlarının arttığını buldular(35). Çalışmalarında total intravasküler albumindeki artışa rağmen plazma volümü değişmedi(35). Serum protein konsantrasyonundaki artış, proteinin ascitten intravasküler kompartmana geçmesine bağlandı. Diürez esnasında ascite sıvısındaki ve protein konsantrasyonundaki artış, serum ascite albumin gradientinin (SAAG) relatif olarak stabil olduğu durumda, serum proteinindeki artışa bağlanabilir şeklinde düşünüldü(35). serum protein artışı ise, tüm ekstrasellüler kompartmanlarda diürece bağlı konsantrasyona ve karaciğer tarafından yeni albumin sentezine bağlandı. Plazma volümü azalmadığından konsantrasyon fikrinden uzaklaşıldı ve yeni albumin sentezinin serum ve ascite albuminini yükselttiği düşünüldü.

Çalışmamızda malign ascitli 15 olguda, ascite proteinini klasik bilgilerle uyumlu olarak ortalama $3,95 \pm 0,91$ gr/dlt olarak bulunmuştur. Olgularımızın tamamında ascite protein miktarı % 2,5 gr'dan yüksek idi.

Garrison ve arkadaşları malign ascitli olguların % 30'unda ascite protein konsantrasyonu % 2,5 gr'dan düşük buldular(25)(1986) ve bu durumu karaciğer metastazı sonucu oluşan karaciğer yetmezliği ve protein sentezindeki azalma ile açıklamaya çalıştılar(25).

Ayrıca 1978'de Boyer, 1983'de Pare ve 1984'de Rector ve arkadaşları eksuda ascite beklenen malign ascitli hastalarda % 10-20 oranlarında düşük proteinli ascite bildirmişlerdir(9,16,17).

Bilindiği gibi ascite protein/serum protein oranı sirozlu hastalarda 0,5'den küçük, periton kanserli hastalarda ise 0,5'den büyüktür(1,2,3,8). Çalışmamızda ascite protein/serum protein oranı malign ascitli grupta ortalama $0,653 \pm 0,127$, sirotik ascitli grupta $0,20 \pm 0,096$ olarak bulundu ve her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptandı.

Sampliner, Zimmanve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlar(10,21), fakat Çakaloğlu ve arkadaşları çalışmalarında ascite protein/serum protein oranının yanlış sonuçlar verebildiğini bildirmişlerdir(33)(1988).

Klasik bilgi olarak ascite dansitesi, sirotik ascitlerde 1016'dan düşük, malign ascitlerde ise 1016'dan yüksektir. Bizim çalışmamızda ascite dansitesi sirotik ascitli grupta ortalama $1010,75 \pm 3,95$, malign ascitli grupta $1025,13 \pm 8,63$ olarak saptanmış ve her 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Olgu sayımız az olmakla birlikte ascite protein düzeyi, ascite/serum protein oranı ve dansitenin klasik bilgilerle uyumlu olarak iyi birer parametre olabileceği söylenebilir.

Yaptığımız çalışmada ascite LDH değeri, sirotik ascitli grupta ortalama $79,75 \pm 7,903$ ü/lt, malign ascitli grupta ise $238,27 \pm 33,716$ ü/lt idi ve aralarında anlamlı bir fark vardı. Ascite LDH/serum LDH oranı ise sirotik ascitli grupta ortalama $0,266 \pm 0,138$, malign ascitli grupta $0,606 \pm 0,148$ idi ve yine aralarında anlamlı bir fark mevcut idi.

Genel olarak sirotik ascitlerde, ascite LDH/serum LDH oranı 0,6'dan küçük, malign ascitlerde ise 0,6'dan yüksektir(21,10,1,2,3,8). Boyer ve arkadaşları çalışmalarında, malign ascitlerde ascite LDH'ı yüksek, nonmalign ascitlerde ise düşük olarak saptadılar. LDH için sınır değeri olarak 400 üniteyi gösterdiler(9).

Çalışmamızda serum-ascite albumin gradienti sirotik ascitli grupta ortalama $3,185 \pm 0,678$ gr/dlt, malign ascitli grupta $1,413 \pm 0,911$ gr/dlt olarak saptandı ve sirotik ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde(32,33,39,26) ayırıcı değeri olarak, SAAG sirozda 1,1 gr/dlt'den yüksek, malignitelerde 1,1 gr/dlt'den düşük olarak verilmiştir. SAAG malign ascitli 9 olgumuzda (% 60) $\leq 1,1$ gr/dlt, sirotik ascitli olgularımızın tamamında (% 100) $> 1,1$ gr/dlt olarak bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda, bazı çelişkiler olmakla birlikte serum ascite albumin gradientinin, ascitin ayırıcı tanısında en iyi parametrelerden biri olduğu belirtilmektedir(13,16,19,23,24,26,27).

İlk kez Hoefs ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile (1981), serum ile ascite arasındaki onkotik basınç farkını veren serum ascite albumin gradientinin, ascite proteinini etkileyen faktörlerle değişmeyen, oldukça sabit bir parametre olduğunu bildirdiler(35). Hoefs serum ascite albumin gradientini belirleyen ana unsurun "efektif portal basınç" (portal sahadaki hidrostatik basınç ile intraabdominal basınç arasındaki fark) olduğunu göstermiş ascite ayırıcı tanısında daha iyi bir kriter olarak SAAG'ni teklif etmiştir(35). 56 karaciğer sirozlu hasta ile yaptığı çalışmada referans değeri olarak 1,1 gr/dlt'yi önermiştir(35)(1981).

Starling ödem sıvısının protein miktarının, onun onkotik basıncını gösterdiğini ve kan intersitisyel doku arasındaki hidrostatik basınç farkının bir sonucu olduğunu belirtmiştir(33). Aynı kurallar vasküler yatak ile periton boşluğu arasında da geçerlidir. Ekstrasellüler sıvılarda onkotik basıncın belirleyicisi olarak albumin alınmalıdır(33). Hoefs daha sonra yaptığı bir çalışmada siroz vakalarında serum ve ascite proteinlerini, transhe-

patik portal basıncı ve intraabdominal basıncı ölçerek bu ilişkiyi göstermiştir(26)(1983). Buna göre serum ascite albumin gradientini (onkotik basınç farkını) belirleyen ana etken "efektif portal basınç" başka bir deyimle portal kapillerler ile periton boşluğu arasındaki hidrostatik basınç farkıdır(26,33). Karaciğer sirozunda SAAG'nin yüksek ($> 1,1$ gr/dlt) ve buna karşılık ascite oluşumunda portal hipertansiyonun rol oynamadığı infeksiyöz ve neoplastik olgularda ise düşük olması ($1 < 1,1$ gr/dlt) bu gözlemleri destekleyen klinik verilerdir(33). Başlangıç dönemindeki karaciğer sirozlarında, serum albumini ve buna bağlı olarak onkotik basınç iyi muhafaza edilmiş ise ascite proteini yüksek olabilir, tersine serum albumini düşük ise neoplastik bir ascitte ascite proteini düşük olabilir(33). Halbuki serum ascite albumin gradienti serum protein değerlerinden bağımsız bir parametre olup, doğrudan onkotik ve hidrostatik basınç farkını yansıtır(26)(1983).

Çalışmamızda sirozlu hastaların tamamında (% 100) serum ascite albumin gradienti $1,1$ gr/dlt'den yüksek, malign ascitli hastaların % 60'ında $1,1$ gr/dlt'ten düşük idi. Böylece SAAG için duyarlılık % 60, özgüllük % 100 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız Bavunoğlu ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışmanın sonuçları ile(32) benzerdir. Malign gruptaki hastaların bazılarında karaciğer metastazı bulunması, duyarlılığın düşük olmasının nedeni olabilir. Manzione ve arkadaşları karaciğer metastazı olmayan kanserlerde, SAAG'ini $1,1$ gr/dlt'den düşük bulmuş iken, karaciğer metastazı olan hastaların tamamında $1,1$ gr/dlt'den yüksek bulmuşlardır(27). Karaciğer metastazına bağlı olarak gelişen portal hipertansiyon, yüksek SAAG'nin nedeni olarak açıklanmıştır(27)(1988).

Çakaloğlu ve arkadaşları SAAG'nin, ascite protein ve ascite/serum protein oranına göre ayırıcı tanıda daha duyarlı olduğunu bildirdiler(33)(1988).

Peritoneal karsinomatoza bağlı ancak SAAG'nin $1,1$ gr/dlt'den yüksek olduğu ascitli olgularda yaygın karaciğer metastazına bağlı portal hipertansiyon olabileceği Rector ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir(17). Bizim çalışmamızda SAAG'nin sirotik ve malign ascitlerin ayırımın-

da duyarlılığı % 60, özgüllüğü % 100 olarak bulunmuştur. Duyarlılığın düşük olmasının sebebi, bilinen 2 vakada karaciğer metastazının mevcut olması olabilir.

Alkole bağlı sirozlu olgularda yapılan bir çalışmada, Kajani ve arkadaşları SAAG ve ölçülen portal venöz basınç arasında pozitif bir ilişkiyi ortaya çıkarmıştır ve sirotik-malign ascitlerin ayırımında SAAG'yi değerli bir kriter olarak bildirmiştir(24)(1990). Fakat nonalkolik karaciğer hastalarında aynı ilişkiyi gösterememiş ve bunun nedenini de açıklayamamıştır. Kajani ayrıca nonalkolik karaciğer hastalarında 1,1 gr/dlt'den düşük SAAG değerleri de saptadı ve malign-nonmalign ascitleri ayırmada 1,1 gr/dlt SAAG sınır değerinin önceden düşünülenden daha az spesifik olabileceğini ifade etti(24).

Rungon ve arkadaşları da ileri derecede portal hipertansiyonu olan sirozlularda SAAG'ni 1.1 gr/dlt'den yüksek, portal basıncı düşük olan olgularda ise 1.1 gr/dlt'den düşük olarak buldular(31,23)(1987, 1988).

Pare ve arkadaşları malign bir kaynağa bağlı asciti teşhis etmek için 1,1 gr/dlt'den düşük bir serum ascite albumin gradientinin iyi bir kriter olduğunu bildirdiler(16). Fakat duyarlılığın yüksek olmakla birlikte, özgüllüğün yeterli güçte olmadığını iddia ettiler(16)(1983).

Mauer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sirotik hastaların % 13'ünde ascite total protein miktarını yüksek buldular(27). Çalışmalarında karaciğer metastazı olan malign ascitli tüm hastalar, ascite total proteini ve SAAG'i açısından portal hipertansif ascite kriterlerine uyum gösterdiler(27)(1988) Pare'nin gözlemlerine(16) zıt bir şekilde Mauer ve arkadaşları malign ascitli hastaları karaciğer metastazı olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayırmadan SAAG'nin tanısız açıdan bir üstünlüğü olmadığını bildirdiler(27). Eğer kronik karaciğer hastalıklı grup, karaciğer metastazı olmayan malign ascitli grup ile karşılaştırılırsa, SAAG'nin en değerli parametre olduğu sonucuna vardılar. Bizim çalışmamızda 15 malign ascitli vaka- dan 2'sinde karaciğer metastazı vardı. Karaciğer metastazı olan hastalarda

SAAG ortalama $2,3 \pm 0,14$ gr/dlt, karaciğer metastazı olmayan hastalarda ortalama $1,28 \pm 0,90$ gr/dlt olarak bulundu. Metastazı olan olgu sayısının azlığından dolayı 2 grup arasında istatistiksel kıyaslama yapılamadı.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmaların bazılarında görüldüğü gibi, yeterince yüksek duyarlılığa sahip gibi görülmese de serum ascite albumin gradienti ascitin ayırıcı tanısında değerli bir parametre olarak görülmektedir.

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda ascite kolesterol düzeyinin malign ve selim ascitler arasında ayırıcı gücü yüksek bir tetkik olduğu ileri sürülmüştür(13,19,23,32).

Bizim çalışmamızda ascite kolesterol değeri, sirotik ascitli grupta ortalama $31,2 \pm 29,14$ mg/dlt, malign ascitli grupta ortalama $98,6 \pm 39,02$ mg/dlt olarak bulundu ve her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptandı. Serum ascite kolesterol gradienti ise, sirotik ascitli grupta ortalama $97,2 \pm 33,5$ mg/dlt, malign ascitli grupta ortalama $67,6 \pm 39,25$ mg/dlt idi ve sirotik ascitli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.

Jungst ve arkadaşları 1986 yılında yaptıkları çalışmada, ascite kolesterol düzeyi için ayırıcı değer 48 mg/dlt alındığında, malign ve sirotik ascitlerin ayırıcı tanısında % 85 duyarlılık ve % 90 özgüllük elde ettiler(19).

Prieto ve arkadaşları ascite kolesterol düzeyinin, ascite total protein ve serum ascite albumin gradientine göre malign-sirotik ascite ayırıcı tanısında daha değerli olduğunu bildirdiler(13)(1988). Ascite kolesterol değerlerinin malign ascitli grupta anlamlı olarak yüksek buldular. Ve % 100 duyarlılığa sahip olduğunu yayınladılar. Çalışmalarında serum-ascite kolesterol farkının, sadece ascite kolesterol düzeyine göre fazla bir üstünlük getirmediğini ifade ettiler.

Deverbizier ve Schölmerich ascite kolesterol ve ascite fibronec-

tin düzeylerinin sirotik ve malign ascitlerin ayırıcı tanısında 2 değerli parametre olduklarını bildirdiler(20,38,18).

Bizim çalışmamızda ascite kolesterol düzeyi malign ascitli hastaların tamamında (% 100) 48 mg/dlt'nin üzerinde, sirotik ascitli hastaların 17'sinde (% 85) 48 mg/dlt'nin altında idi. Sonuç olarak malign ve sirotik hastaların ayırıcı tanısında, ascite kolesterol düzeyinin duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 85 olarak bulunmuştur ve literatürde yer alan çalışmalarla uyumludur.

Malign ascitli hastalarda ascite kolesterol düzeyinin neden daha yüksek olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Sirozlu hastalarda serum kolesterol düzeyinin, yapım eksikliği nedeni ile daha düşük olduğu ve bunun ascite sıvısına da yansıdığı bildirilmiştir(32).

Sonuç olarak ascitin ayırıcı tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan ascite kolesterol düzeyinin serum ascite albumin gradientine göre daha değerli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Son yıllarda, literatürde görülebildiği kadarı ile yapılan 2 çalışmada ascite alpha 1 antitripsin (α_1 AT) düzeyinin ascite ayırıcı tanısındaki değeri araştırılmıştır. İlk kez 1988'de Schölmerich ve arkadaşları(41) ve 1990'da Villamil ve arkadaşları(39) malign ascitlerde, siroza bağlı ascitlere göre ascite sıvısındaki α_1 antitripsin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ascite α_1 antitripsin düzeyi sirotik ascitli grupta ortalama $27,61 \pm 9,72$ İÜ/mlt ($0,66 \pm 0,23$ gr/lt) malign ascitli grupta ortalama $108,57 \pm 35,61$ İÜ/mlt ($2,59 \pm 0,84$ gr/lt) olarak bulundu ve malign ascitli grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Literatürde Villamil ascite α_1 antitripsin için ayırıcı değeri 1,20 gr/lt olarak vermiştir(39). Çalışmamızda ascite α_1 antitripsin düzeyi, malign ascitli grupta 14 hastada (% 93) 1,20 gr/lt'den yüksek, sirotik ascitli grupta 19 hastada (% 95) 1,20 gr/lt'den düşük idi.

Curtis ve arkadaşları α_1 AT eksikliği ile akciğer kanseri arasında ilişki olup olmadığını incelemişler ve 73 hastada yaptıkları çalışmada, akciğer kanserli hastalarda yüksek serum α_1 AT düzeyleri saptamışlardır(29).

α_1 antitripsin son zamanlarda çeşitli tümör hücreleri için immunohistokimyasal marker olarak kullanılmaktadır(43,46,45,52,47,48). Ganjii ve arkadaşları (1988) karaciğere metastaz yapmış 6 kolon karsinomunun 3'ünde tümör hücrelerinin içinde α_1 AT varlığını immun peroksidaz tekniği ile immunohistokimyasal olarak gösterdiler(43,44). Kittas ve arkadaşları normal epitel hücrelerinde α_1 AT'nin negatifliğini gösterdiler(49).

Bernecka ve arkadaşları da (1988) kolorektal karsinomlu hastaların serumlarında α_1 AT seviyelerini yüksek buldular(50) Karashimaa ve arkadaşlarının çalışmalarında (1990) α_1 AT normal epitel hücrelerinin sadece % 3'ünde pozitif idi. Hücre içi α_1 AT pozitifliği kolorektal adenomların % 39'unda, karsinomların % 62'sinde ve metastatik lezyonların % 69'unda mevcut idi(43). α_1 AT immun reaktivitesi ile karsinomların histolojik grade'i arasında ilişki yoktu. Karashim kolorektal karsinomlarda invazyon derinliği ile α_1 AT immunoreaktivitesi arasında korelasyon olup olmadığını da araştırdı. İnvaziv kanser hücrelerinde α_1 AT pozitifliği artmıştı(43). Erken dönemdeki karsinomlarda hücre içi α_1 AT pozitifliği % 41; ilerlemiş karsinomlarda % 62 idi ($p < 0,05$). α_1 AT pozitif kolorektal karsinomlu hastalar, α_1 AT negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bir süriye sahiptiler(43). Fakat metastatik grupta, α_1 AT pozitif ve negatif olan hastalar arasında anlamlı bir süri farkı yoktu. Çalışmalarında kolorektal karsinomun invazyon bölgesinde α_1 AT pozitif hücrelerin sayısını artmış olarak buldular ve α_1 AT pozitif hücrelerin tümörün yayılmasında dominant rol oynadığını düşündüler(43). Sonuç olarak kanser hücrelerindeki α_1 AT'nin pozitif olmasının invaziv gelişimle doğru orantılı olduğunu ve α_1 AT tetkikinin kolorektal kanserde metastaz kapasitesini ve invazyon derecesini belirlemede faydalı olabileceğini bildirdiler. Karashima'ya göre kanserli hücrelerin içinde veya kanserli hastaların serumlarının-

da artmış olan α_1 AT, tümör hücresi lizozomlarından artmış proteinaz salınımı veya tümör hücresi etrafındaki inflamasyonda yer alan mononükleer hücrelerden artmış proteinaz salınımının sonucu olarak, karaciğer hücrelerinde artmış α_1 AT sentezinin sonucudur(43).

Yapılan bir çok çalışmada daha gastrointestinal sistem, karaciğer ve akciğer kanserlerinde serum α_1 AT seviyesi artmış olarak bulunmuştur(50,29,40,15). Bu çalışmalardan birinde hepatik tümörlerin ayırımında 400 mg/100 cc üzerindeki α_1 AT seviyesinin yeterli olduğu bildirilmiştir(40).

Kazahiko ve arkadaşları α_1 AT ve α_1 antikomotripsinin akut faz cevabı esnasında arttığını(42) ve bu yüksekliğin sadece kanda değil, ekstavasküler vücut sıvılarında da mevcut olduğunu bildirdiler(42). Akut faz cevabında hepatositlerden α_1 AT sekresyonu artar(42). Fare deneylerinde tümör hücrelerinin inokulasyonu takiben α_1 AT sentezinin arttığı gösterildi(42). İnsan plazmasında α_1 AT seviyesi 2 mg/mlt'dir ve akut faz reaksiyonu esnasında 2-3 kat artar(42).

Schölmerich ve arkadaşları ilk kez 1988'de ascite α_1 antitripsin düzeyini, malign ascitlerde sirotik ascitlere göre anlamlı olarak yüksek buldular(41).

Villamil ve arkadaşları da 42 sirotik ve 27 malign ascitli hasta ile yaptıkları çalışmada ascite sıvısında α_1 antitripsin seviyelerini malign grupta siroz grubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular(1990)(39). Sirotik ve malign ascitin ayırımında ascite sıvısında α_1 AT tayininin duyarlılığını % 96, özgüllüğünü % 95 olarak bildirdiler. Bizim çalışmamızda da ascite α_1 antitripsin seviyesi; malign ascitli grupta sirotik ascitli gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sirotik ve malign ascite ayırımında, ascite α_1 AT'nin duyarlılığı % 93, özgüllüğü % 95 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımız Villamil ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Villamil sirotik ve malign ascite ayırımında ascite α_1 AT seviyesinin ascite total protein (duyarlılığı % 87) ve SAAG'den (duyarlılığı %86) daha değerli olduğunu bildirmiştir(39).

Latner ve arkadaşları deneysel çalışmalarında tümör dokusunun komşu dokulara yayılma yeteneğinin proteolitik enzim yapma kapasitesine bağlı olduğunu ve antiproteazların da transforme hücrenin büyümesini inhibe ettiğini göstermişlerdir(40).

α_1 antitripsin düşük moleküler ağırlık ve yüksek sialik asit içeriği nedeni ile kolayca damar dışına çıkar ve vücut sıvılarına geçer(39). Villamil serumda α_1 AT yüksekliğinin, kanserin yayılmasına karşı bir savunma mekanizması olduğunu ve serumda artan α_1 AT'nin kolayca ascite sıvısına geçtiğini düşündü(39).

Villamil çalışmasında ascite α_1 AT için ayırıcı değeri 1,20 gr/lt olarak aldı(39).

Malign ascitlerde α_1 AT yüksekliğinin nedenini açıklamak gerekirse; tümör dokusunun invazyon yeteneği proteolitik enzim yapma yeteneğine bağlıdır. Bu durumda kanserin yayılmasını önlemek için bir savunma mekanizması olarak karaciğerden α_1 AT sentezi artar, serum α_1 AT seviyesi yükselir ve molekül ağırlığı ve yapısından dolayı α_1 AT kolayca ascite sıvısına geçebilir, sonuçta ascite α_1 AT seviyesi yükselir. Ayrıca birçok çalışmada gösetrildiği gibi kanser hücrelerinde α_1 AT pozitifliği söz konusudur. Ascite sıvısında mevcut olan malign hücrelerden α_1 AT, ascite sıvısına geçebilir ve ascite α_1 AT'nin artışına yol açabilir.

Son yıllarda yapılan az sayıdaki çalışmalar ve olgu sayımızın azlığına karşın, bizim yaptığımız çalışmanın sonucunda ascite α_1 AT düzeyinin ascitin ayırıcı tanısında kullanılan diğer parametrelere göre daha değerli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Malign ve sirotik ascitlerin ayırıcı tanısında; serum ascite albumin gradienti, ascite kolesterol ve ascite alpha 1 antitripsin düzeylerinin değerli parametreler olduğu ve serum ascite albumin gradientine göre ascite kolesterol ve ascite α_1 antitripsin düzeyinin daha duyarlı tetkikler olduğu sonucuna vardık.

Ö Z E T

Periton boşluğunda sıvı toplanması olan ascite klinikte sık rastlanan bir bulgudur. Ascite oluşumu en sık karaciğer sirozu, kalp yetersizliği, nefrotik sendrom ve peritonun malign tümörlerinde görülmektedir.

Çeşitli hastalıklarda oluşan ascitte tanıya çeşitli biokimyasal ve sitolojik tetkiklerle gidilmektedir. Fakat klasik olarak kullanılan ascite protein ve LDH düzeyleri ve sitolojik tetkikler yanlış sonuçlar verebilmektedir.

Bu amaçla çalışmamızda 20 sirozlu ve 15 malign ascitli olguda "serum ascite albumin gradienti", "ascite kolesterol" "serum ascite kolesterol gradienti" ve "ascite alpha 1 antitripsin" düzeylerinin ascite ayırıcı tanısındaki değerleri araştırıldı.

Serum ascite albumin gradienti sirotik ascitli grupta, malign ascitli gruba göre anlamlı olarak yüksek idi ve sirotik-malign ascitlerin ayırımındaki duyarlılığı % 60, özgüllüğü % 100 olarak bulundu.

Ascite kolesterol düzeyi malign ascitli grupta, sirotik ascitli gruba göre anlamlı olarak yüksek idi ve sirotik-malign ascitlerin ayırımındaki duyarlılığı % 100, özgüllüğü, % 85 olarak bulundu.

Ascite alpha 1 antitripsin düzeyi malign ascitli grupta, sirotik ascitli gruba göre anlamlı olarak yüksek idi ve sirotik-Malign ascitlerin ayırımındaki duyarlılığı % 93, özgülüğü % 95 olarak bulundu.

Sirotik ve malign ascitlerin ayırıcı tanısında serum ascite albumin gradienti, ascite kolesterol ve ascite α_1 antitripsin düzeylerinin değerli parametreler olduğu ve serum ascite albumin gradientine göre ascite kolesterol ve ascite α_1 antitripsin düzeyinin daha duyarlı tetkikler olduğu sonucuna varıldı.



L I T E R A T Ü R

- 1- Diseases of the Gastrointestinal tract and liver. David J.C. Shearman. 1989, Sf:841-857.
- 2- Harrison's. Principles of Internal Medicine. Wilson, Braunwald Volume 1, 1991, sf:270-271.
- 3- Cecil. Textbook of Medicine. Wyngarden Smith 1985, sf:787-788.
- 4- Williams. Hematology. William J. Williams. 1991.
- 5- Harrison's Principles of Internal Medicine. Wilson, Braunwald. Volume 2. 1991, Sf: 1074-1075.
- 6- Harrison's Principles of Internal Medicine. Wilson, Braunwald. Volume 2. 1991, sf: 1028.
- 7- Cecil Textbook of Medicine. Wyngarden. Smith, 1985, sf: 832.
- 8- BOCKUS, Gastroenterology. J.Edward Berk, 1985. Sf: 3121-3135.
- 9- Boyer TD. Kahn Am. Diagnostic Value of Ascitic fluid Lactic dehydrogenase, Protein and WDC, levels. Arch.Intern.Med. 1978. 88; 635-8.

- 10- Sampliner SE, Iber FC. High Protein Ascites in patients with Uncomplicated Cirrhosis *Am.J.Med. Sci.* 1974. 267; 275-9.
- 11- Hoefs JC. Increase in ascites with blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 1981. 1; 249-54.
- 12- Epstein M. Natriuretic Hormone and the Sodium Retention of Cirrhosis. *GASTROENTEROLOGY.* 1981. 81; 395-9.
- 13- Martin Prieto, Maria Jose Gomez: Diagnosis of Malign Ascites. Comparison of Ascitic Fibronectin, Cholesterol and Serum Ascite Albumin difference. *Digestive diseases and Sciences.* Vol: 33, No:7, July 1988. 833-838.
- 14- Robin W, Carrel. α_1 Antitrypsin. Molecular Pathology leukocytes and tissue damage. *J.Clin.Invest.* Vol.78, December 1986. 1427-1431.
- 15- John Eric S., Hansen MD. Acute phase reaction. Heterogeneity and microheterogeneity of Serum proteins as nonspecific tumor markers to lung cancer. *CANCER* 60, 1630, 1635. October 1987.
- 16- P.Pare, Serum-Ascite albumin concentration gradient. A physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *GASTROENTEROLOGY* 1983. 85, 240-244.
- 17- Rector WG, Reynolds TB. Superiority of the Serum-Ascite Albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and exudative ascite. *Am.J.Med.* 1984. 77; 83-85.
- 18- Schölmerich J. Fibronectin Concentration in ascites differentiates between malignant and nonmalignant ascites. *GASTROENTEROLOGY* 1984. 84; 1160-1164.

- 19- Jungst D, Gerbes AC. Value. of ascitic lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites HEPATOLOGY 1986. 6; 239-243.
- 20- G.Deverbizier. Fibronectin. A marker for malign ascites Lancet. 1984. 2; 1104.
- 21- Zimmon DS, Oratz M. Albumin to ascites. Demanstration of a direct pathway by passing the sistemic circulation. J.Clin. Invest 1969, 48; 2074-2078.
- 22- Witte MH. Witte CL. Peritoneal transudate, a diagnostic clue to portal system obstruction in patients with intraabdominal neoplasm or peritonitis JAMA 1972-221; 1380-1383.
- 23- ruce A. Runyon. Ascite Fluid analysis in malignancy related Ascites. Hepatology. Vol: 8, No:5, 1988. 1104-1109.
- 24- Mirçza A. Kajani. Serum Ascite Albumin Gradients in nonalcoholic liver diseases. Digestive diseases and Sciences. Vol:35, No:1, 33-37, January 1990.
- 25- Garrison RN. Maligfnant Ascites, Clinical and experimental observations. Ann, Surg. 1986. 203, 644-648.
- 26- Hoefs TC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in the patients with chronic liver diseases. J.LAB. CLIN.MED. 1983. 102, 260-273.
- 27- Kenneth Mauer. Manzione MD. Usefulness of serum Ascite Albumin difference in separating transüdativ form exudative ascite. Another look DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES. October 1988. Vol: 33, 1208-1212 No:10.

- 28- Eimermacher H. Carcinoembryonates Antigen (CEA) und CEA-like Aktivitat in Ascites und plevraergussen. KLİN. WOCHENSCHR. 1979, 57; 575-579.
- 29- Elevated Alpha 1 Antitrypsin serum levels in Lung Cancer patients. CURTIS C. HARRIS, ARON PRIMACK. CANCER 1974. 34:280-281.
- 30- Miesch F., Dieth J, The α_1 Antitrypsin and macroglobulin content and the protease-inhibiting capacity of normal and pathological sera. CLİN. CHİM. ACTA. 1971. 31; 231-241.
- 31- William G. Rector. An improved diagnostic approach to ascites. Arch. İnten. Med Feb. 1987. Vol:147, Sf:215.
- 32- İ.Bavunoğlu, V. Derman. Ascite kolesterol düzeyive serum ascite albumin farkının habis ve sirotik ascitlerin ayırıcı tanısındaki yeri. ENDOSKOP dergisi. 1990. 2. sayı sf:35-39.
- 33- Y.Çakaloğlu, A.Ökten. Ascite ayırıcı tanısında yeni bir kriter. Serum-Ascite Albumin Farkı (S-A alb) Klinik Gelişim 1. 1988. 268-271.
- 34- RUNYON B.A. Low protein concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous Bacterial Peritonitis. Gastroenterology. 1986. 91, 1343-1346.
- 35- J.Carl, Hoefs. MD. The Mechanics of Ascitic fluid protein concentration increase during diuresis in patients with chronic liver disease. The American Journal of gastroenterology. 1981 423-431.
- 36- Alan J.Greenwald. α_1 Antitrypsin deficiency, Emphysema, cirrhosis and intestinal mucosal Antrophy. JAMA, Jan 20, 1975. Vol:231, no:3.

- 37- G.Deverbizier, M.Beauchant. Fibronectin a marker for malignant ascites. *The Lancet*. November 10, 1984, sf:1104.
- 38- Fayez K. α_1 Antitrypsin deficiency presenting with ascites and cirrhosis in the neonatal period. *Gastroenterology* 1983. 85:435-438.
- 39- F.G.Villamil, P.B. Sorroche. Ascitic Fluid α_1 Antitrypsin. *Digestive Diseases and Sciences* September 1990. Vol:35, No:9 pp: 1105-1109.
- 40- Lather AC, Longstaff E. Inhibition of malignant cell invasion invitro by proteinase inhibitor Br.J.Cancer. 1973. 27; 460-464.
- 41- Jurger Schölmerich. Proteases and antiproteases in ascites Diferantiation of malign and nonmalign ascites and prediction of coagulopathy in ascites retransfusion. *Advb. Exp.Med.Miol.* 1988. 240; p:555-60 (English).
- 42- Synthesis of Contrapsin and α_1 Antiproteinase in inflamed and tumor bearing mice. Kazuhiko Yamamoto. *Biochemistry International* May 1988. Vol: 16, No:5, 921-928.
- 43- Seichiso Karashima. Prognostic significance of alpha 1 antitrypsin in early stage of colorectal carcinomas. *Int.J. Cancer.* 1990. 45: 244-250.
- 44- Ganje P, Nadjı M. Histologic Markers in primary and metastatic tumors of liver. *CANCER.* 1988. 62, 1994-1988.
- 45- Bernacka K, Krylisyń A, The levels of Alpha 1 Antitrypsin and Alpha 1 Antichymotrypsin in the sera of patients with gastrointestinal cancers during diagnosis. *CANCER* 1988. 62, 1188-1193.
- 46- Soine Y. Alpha 1 Antitrypsin and lysozyme. Their limited significance in fibrohistiocytic tumors. *AMER J CLİN PATHOL.* 1989. 91, 515-521.

- 47- Zuccarello M, Immunohistochemical demonstration of alpha 1 proteinase inhibitor in brain tumors. *CANCER*. 1987. 60, 804-809.
- 48- Wittekind, CH, Wachner R., Localization of CEA HCG, lysozyme, alpha 1 antitrypsin and alpha 1 antichymotrypsin in gastric cancer and prognosis. *Virchow's Arch. A*, 1986. 409, 715724.
- 49- Kittas C, Aroni K, Distribution of lysozyme alpha 1 antitrypsin in adenocarcinomas of the stomach and large intestine. *WIRCHOW's Arch. A*. 1982. 298, 139-147.
- 50- Thara E, Ito H, Alpha 1 Antitrypsin and alpha 1 Antichymotrypsin and alpha 2 macroglobulin in human gastric carcinomas *HUMAN PATHOL*. 1984. 15, 957-964.
- 51- Arora PK, Miller HC. Alpha 1 antitrypsin is an effector of immunological stasis. *NATURE (LOND.)* 1978. 274, 589-590.
- 52- Kataoka H., New human coleractal carcinoma cell lines that secrete proteinase inhibitors invitro. *WIRCHOW's ARCH. B*. 1987.57, 157-165.