

173646.

A. Ö.
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI KÜRSÜSÜ
PROF.DR. CAVİT SÖKMEN

ERİŞKİN KRİPTOJENİK SİROZLU HASTALARDA
ALFA₁ ANTITRİPSİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLBİN ÜNSAL
ANKARA, 1977

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL	13
METOD	15
BULGULAR	17
TARTIŞMA	24
ÖZET	30
FAYDALANILAN KAYNAKLAR	31

G İ R İ Ş ve A M A Ç

Organizmada proteolitik enzimler ile çeşitli organik ve inorganik etkenlerin, karşıt sistemler halinde bulunduğu eskiden beri bilinmektedir. Bu "enzim-antienzim" sistemleri kapsamına giren "Tripsin - alfa₁ antitripsin" ile ilgili ilk çalışmalar, 1963 yılında İsveçli araştırmacı Laurell ve Eriksson tarafından serum protein elektroforezinde, alfa₁ globulin bantının yokluğunun saptanması ile başlamıştır (46). Araştırmacılar daha sonra alfa₁ antitripsin (A₁ AT) ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasındaki ilişkiye dikkati çekmişlerdir. Çeşitli toplum ve aile taramalarında bazı kişilerin bu enzim aktivitesinden yoksun oldukları ve bu vakalarda panlobüler amfizem gelişme şansının ve insidansının normal populasyondan fazla olduğu gösterilmiştir (15, 16, 46, 47, 66, 67).

Eriksson'un (15) otozomal resesif kalıtımla geçtiğini belirttiği homozigot A₁ AT eksikliği, kronik pulmoner hastalıktan başka yeni doğan bebeklerin akut respiratuvar distres sendromu ve familial karaciğer hastalığında (28, 37, 62, 73) da sorumlu tutulmaktadır.

Alfa₁ antitripsin eksikliğinin neonatal hepatit ve juvenil siroz ile ilişkisi ilk kez Sharp tarafından 1969 yılında tanımlanmıştır (62). Sonraki çalışmalarda, bu enzim yetersizliğinin yalnız erken yaşlarda karaciğer hastalığına neden olmayıp, ileri yaşlarda da siroz gelişimine sebep olabileceği belirtilmiştir (5, 6-11, 35, 62). A₁ AT'nin, homozigot eksikliğin yanısıra heterozigot kişilerde de hastalık

oluşumunda önemli bir etken olduğu üzerinde durulmakta ve intermedier seviyede eksiklik olan erişkin sirozlu vakalar yayınlanmaktadır (9, 10).

Bununla birlikte yetişkinlerde karaciğer sirozu ve A₁ AT eksikliği arasındaki ilişki çelişkilidir (57). Yapılan çalışmalarda çoğunlukla tek tek bireyler incelenmiş veya bir kısmında aile taramaları yapılmış olmasına karşın, özellikle etyolojisi açıklığa kavuşmamış olan karaciğer hastalıklarında geniş kapsamlı çalışmalara rastlanmamaktadır.

Karaciğer sirozu, şimdilik sadece palyatif ve semptomatik tedavi ile komplikasyonlarının azaltılmasına ve yaşam süresinin uzatılmasına çalışılan önemli bir gastroenterolojik problemdir. Hastalığın prelinik dönemde erken teşhisinin, prognozda etkin olduğu dikkate alınırca, sirozu hazırlayan olayları incelemek bilimsel olduğu kadar tedavi yönünden de büyük önem taşımaktadır.

Sirozlu hastaların büyük çoğunluğunda etyolojik olarak virüs hepatiti, alkol alışkanlığı sorumlu tutulmaktadır. Diğer etkenler arasında uzamış kolestazis, kardiyak yetmezlik, hepatotoksinler, bazı metabolik ve genetik bozukluklar sayılabilir. Etyolojinin belirlenen nedenlerle açıklanamadığı vakalar "kriptojenik siroz" olarak tanımlanmaktadır. Kriptojenik siroz insidansı çeşitli toplumlarda değişik olmakla birlikte, tüm siroz vakalarının en az % 40'ünü kapsadığı bilinmektedir (65). Memleketimizde yapılan bir çalışmada hepatitis ve alkol alınımı sirozlu vakaların ancak % 25'inde tespit edilerek siroz etyolojisinde önemli bir rol oynamadığı belirtilmiştir (2). Bu nedenle Türkiye'de siroz etyolojisinde virüs hepatiti ve alkol alışkanlığı dışında kalan diğer sebeplere yönelik araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

A₁ AT eksikliği gösteren kişilerde, gelişmesi umulan karaciğer hastalığının tipi tam olarak bilinmemekte, ancak siroz gelişme şansı yüksek bulunmaktadır (6). Yurdumuzda A₁ AT'nin normal serum düzeyleri bilinmediği gibi, karaciğer hastalıklarıyla ilişkilerine dair neşredilmiş herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle A.O. Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde yatırırlararak incelenmiş ve "kriptojenik siroz" tanısı almış olan hastalarda, serum A₁ AT düzeylerinin tayininin faydalı olacağı kanısıyla bu çalışma planlanmıştır. A₁ AT'nin normal serum değerleri, ayrıca kan proteinlerinin total ve elektroforetik değerleri ile ilişkisi de araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

İnsanda serumun başlıca tripsin inhibitörü olan alfa₁ anti-tripsin karaciğerde sentez edilen, düşük moleküler ağırlığı olan bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı 54000 kadardır (43, 54). Molekülün % 12.4'ünü galaktoz, mannoz füköz, asetil hekzoamin ve sialic asidin oluşturduğu karbonhidratlar teşkil etmektedir. Protein kapsamı bir özellik göstermemektedir (64).

Alfa₁ antitripsin toplam serum antitriptik aktivitesinin % 90'dan fazlasını sağlamaktadır. Tripsinin yanısıra chemotripsin, trombin, plasmin, kallikrein, elastase, kollogenoz hyalüronidaz, lökositik ve mikrozomal proteazlar da alfa₁ antitripsin tarafından inhibe edilen enzimler arasındadır. Bununla birlikte fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (43).

Alfa₁ antitripsin insan serumunda, alfa₁ globulin fraksiyonunun ana komponentidir. Normal serumun proteaz inhibitör aktivitesi serum agar jel yöntemiyle ayrıldıktan sonra iki bölgede görülmektedir. Toplam aktivitenin % 90'ı (esas aktivite) alfa₁ bölgesinde, % 10 kadar az bir kısmı da alfa₂ bölgesinde bulunmaktadır (46).

Molekül ağırlığının azlığı, plazma ve ekstrasellüler bölgede dağılımının albumine benzemesi nedeni ile A₁ AT bir plazma proteini olarak kabul edilmektedir. Diğer plazma proteinleri gibi akut enfeksiyonlarda reaksiyona katılan bir substans olarak yükseldiği tesbit edilmiştir "Acute phase reactant protein" (68).

Serumun A_1 AT düzeyi (TIC), kalitatif ve kantitatif olarak çeşitli yöntemlerle ölçülmektedir. Zamanımıza kadar denenerak başarılı oldukları anlaşılanlar: Talámo ve ark. tarafından uygulanan kağıt elektroforezi, Eriksson'un uyguladığı kantitatif serum tripsin inhibitör kapasitesinin (STIC) ölçümü, Johnson ve Alper'in deneysel olarak geliştirdikleri çapraz antijen-antikör elektroforezi ile birlikte asit nişasta jel elektroforezi ve immünofiksasyon teknikleridir (16, 37, 67).

Bilindiği gibi normal serum proteinlerinin hemen hepsi aynı toplum içindeki bazı bireylerde değişik elektroforetik mobilite göstermektedirler. Bunlar normal bireylerde de bulunmakta, fakat nokta mutasyonlarıyla meydana geldikleri için polimorfik bir sistem oluşturmaktadırlar. Nitekim Fagerhol ve Laurell çapraz antijen-antikör elektroforezi, asit nişasta jel elektroforezi ve immünofiksasyon teknikleri ile A_1 AT'in de elektroforetik polimorfizm gösterdiklerini saptamış, değişik varyantlarının bulunduğunu göstermişlerdir (19).

Her biri kalıtsal bir nitelik olan A_1 AT varyantları, "Protease inhibitör" kısaca "Pi sistemi" olarak tanımlanmakta ve bir grup içerisinde toplanmaktadır. "Pi sistemi" otozomal bir loküste ortaklaşa dominant aleller (alel genler) tarafından kararlaştırılmaktadır. Gen ürünleri yani proteinler, elektroforetik mobilitelerine göre alfabetik olarak isimlendirilmiştir (22). B, C, E, F, I, L, M, N, P, S, V, W, X, Z sembolleriyle belirlenen genler içinde toplumda en sık görülen Pi M'dir ve orta derecede elektroforetik mobilite göstermektedir. Hızlı varyanttan sorumlu alel Pi F, yavaş mobiliteli A_1 AT varyant aleli ise Pi X olarak belirlenmektedir. "Pi sistemi"ndeki genlerin ürünlere elektroforetik band kalıpları, kalıplardaki değişik protein ve A_1 AT miktarlarıyla ayrılmaktadır. Şimdiye kadar belirtilen yöntemlerle 13 alel ve 21 fenotipin bulunduğu gösterilmiştir (4).

Serum A_1 AT eksikliği ilk kez Laurell ve Eriksson tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır (46). Eriksson daha sonra eksikliğin otozomal resesif genlerle kararlaştırılan bir defekte bağlı olduğunu belirtmiştir (15). Kueppers ve ark. da aynı görüşü desteklemişlerdir (41). Zamanımıza kadan Amerika ve değişik Avrupa ülkelerinde A_1 AT yetmezliğinin bulunduğu birçok aile yayınlanarak A_1 AT'nin genetik özelliği iyice belirlenmiştir (4, 11, 23, 29, 31, 34, 50, 58, 75). Şöyle ki; A_1 AT yetmezliği bulunan ailelerdeki bireyler A_1 AT miktarı

ve aktivitesi bakımından 3 grupta toplanırlar:

1. Normalin % 10'u kadar saptanan düşük aktivite,
2. Normalin % 60'ı kadar saptanan orta derecede aktivite,
3. Normal aktivite.

Buna göre 1. grup homozigot, 2. grup heterozigot A_1 AT eksikliği olan fertleri, 3. grup ise normaleri kapsamaktadır (15, 72). İleride bahsedileceği gibi A_1 AT'nin normalden daha fazla aktivitesinin bulunduğu durumlar ve hastalıklar da tespit edilmiş bulunmaktadır.

Toplumdaki sağlıklı fertler genellikle Pi MM olup, serum A_1 AT düzeyleri kesin standartlarla belirlenememekle beraber 180-500 mg/100ml arasında değişmektedir (8, 10, 11, 72). Pi ZZ aleli hem homozigot, hem heterozigot tipte A_1 AT eksikliğine yol açmaktadır. Pi ZZ homozigotlar ağır A_1 AT yetmezliği ile birlikte ve serum A_1 AT aktivitesi normalin % 10-15'i kadardır. Toplumda Pi ZZ eksikliğinin % 0.2 oranında görüldüğü bildirilmektedir (38).

Buna karşılık Pi MZ en sık görülen heterozigot kondisyonu olup normalin % 61'i kadar A_1 AT aktivitesi vardır. Toplumda % 1-3 oranında görülmektedir. Benzer şekilde MS, SS, ZZ fenotiplerinde normalin % 83, 63, 31'i kadar A_1 AT aktivitesi vardır (20, 21).

Az rastlanan Pi P ve Pi W alelleri ise A_1 AT düzeyinde önemsiz aktivite azalmasına sebep olmaktadır ve henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Serumda A_1 AT aktivitesinin hiç saptanamaması ise (Pi 00) çok az görülmektedir ve Pi (null) alelin varlığını düşündürmektedir (61, 69).

Pi gen sıklığı toplumdaki topluma büyük değişimler göstermektedir. Yukarıda belirtildiği gibi toplumda en sık rastlanan alel Pi M olup, gen sıklığı 0.95'dir. Pi S aleline 0.02-0.04, Pi F ve Pi Z alellere ise 0.01-0.02 nisbetinde rastlanmaktadır (20).

"Acute phase reactant protein" olan A_1 AT düzeyinin, diğer plazma proteinleri gibi akut enfeksiyonlarda reaksiyona katılan bir substans olarak yükselmesi klinik yönden önem taşımaktadır (68).

Östrogen preparatlarının tedavi ve kontraseptif amaçla kullanımında, hamilelikte, bazı neoplastik hastalıklar ve tifo aşısından sonra serumda, kortizon tedavisi sırasında idrarda, doğumdan sonraki ilk günlerde anne sütünde A_1 AT düzeyi yüksek bulunmaktadır (48).

Maneche ve ark. pankreatitler, neoplastik hastalıklar ile nekroz ve lökosit yıkımına bağlı olarak, genel doluşımda proteolitik enzimlerin arttığı diğer durumlarda da TIC'de belirgin bir artış olduğunu göstermişlerdir (55). Aynı şekilde bilier atrezi, kistik fibrozis, tirozinemi, ailevi kistik karaciğer ve böbrek hastalığı, lenfödema ile birlikte olan bilier siroz, kronik aktif hepatit ve ilaçların meydana getirdiği siroz vak'alarında A₁ AT seviyesi normal veya yüksek bulunmuştur (62).

A₁ AT eksikliği ile bazı hastalıklar arasında ilişki olabileceği ilk kez İsveç'li araştırmacı Eriksson tarafından ileri sürülmüştür. Araştırmacı A₁ AT eksikliği olan kişilerde kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına sıklıkla raslandığını tespit etmiş ve bu gözlem ilginç bir asosiyasyonun varlığını ortaya çıkarmıştır (16). Daha sonraki çalışmalar ile Pi ZZ homozigot kişilerde, erişkin yaşlarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizem belirtisinin, normal popülasyondan 15 misli fazla olduğu doğrulanmıştır (15, 16, 23, 34, 50, 66, 67).

Öte yandan Pi Z aleline heterozigot fertlerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizem gelişme riski henüz kesin değilse de bu olasılığı doğrulayan yayınlar bulunmaktadır (15, 16, 24, 25, 42, 49, 70). Hatta Pi Z alelinden başka orta düzeyde A₁ AT eksikliğine neden olan diğer homozigot ve heterozigot fenotiplerin de pulmoner hastalığa predispoze oldukları tartışılmaktadır.

Homozigot A₁ AT eksikliği ile kronik pulmoner hastalık arasındaki ilişki açık olarak belirlenmişse de mekanizma tam olarak bilinmemektedir (38). İleri sürüldüğüne göre A₁ AT eksikliğinde tripsin inaktive olamamakta ve artan tripsin doku yıkımına sebep olmaktadır. Bununla birlikte, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında etyolojik sebep olarak tek başına A₁ AT eksikliğinin sorumlu olmadığı, diğer proteolitik enzimlerin de rolleri olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, postmortem çalışmalarda serum A₁ AT yetmezliği ile birlikte akciğer dokusunda anti-elastaz aktivitesi de düşük bulunmuştur (31).

A₁ AT eksikliği olan bireylerin klinik tablolarındaki farklılık, hastalık oluşumunda diğer genetik ve çevresel etkenlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Bugün bu etkenler hakkındaki bilgimiz çok azdır. Ancak heterozigot eksiklik gösteren fertlerde sigara, hava kirliliği ve tekrarlayan enfeksiyonların pulmoner hastalığın erken gelişmesine yardımcı oldukları görüşü benimsenmektedir (56).

Eriksson enzim eksikliği bulunan bireylerde pulmoner hastalığın yanısıra karaciğer hastalığı gelişme olasılığını da belirtmiş, fakat ilk çalışmalarında homozigot A₁ AT eksikliği ile birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişmiş olan 5 hastasında karaciğer fonksiyon testlerini normal bulmuştur ⁽¹⁶⁾. Hemen aynı senelerde Ganrot ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada A₁ AT eksikliği olan 50 kişilik bir grubun 30'unda KOAH bulunduğu, kalan 20 kişiden 2'sinde karaciğer sirozu ve birinde ise hepatoma olduğu bildirilmiştir ⁽²⁷⁾.

Karaciğer hastalıklarıyla, A₁ AT arasındaki ilgi tam olarak ilk defa Sharp tarafından 1969 yılında tanımlanmıştır. Araştırmacı birbirleriyle akraba 10 sirozlu çocuğun 6'sında homozigot A₁ AT fenotipi (Pi ZZ) saptıyarak yetişkinlerde pulmoner, çocuklarda ise karaciğer hastalığının aynı genetik defekte bağlı olduğunu ileri sürmüştür ⁽⁶²⁾.

Gans ve ark. yeni doğmuş sarılıklı 2 bebekte ⁽²⁸⁾, Johnson ve Alper neonatal hepatitli 4 bebekte A₁ AT düzeyini düşük bulmuşlardır. Neonatal hepatitli bebeklerden ikisinde daha sonra siroz geliştiği bildirilmiştir ^(3, 37).

Zamanımıza kadar yaklaşık olarak 35 çocuk vak'ası yayınlanarak Pi ZZ homozigot A₁ AT eksikliği ile neonatal hepatit ve juvenil siroz arasındaki ilgi kesinleşmiştir ^(1, 3, 4, 26, 28, 37, 43, 58, 62, 64).

Glaskow ve ark. Pi ZZ homozigot eksiklik gösteren 5 kardeşin ikisinde pulmoner ve hepatik hastalıkların birlikte olduğunu göstermişlerdir. Bu çocukların 11 ve 12 gibi kısmen büyük yaşlarda olması ve kardeşlerden diğerinde hiçbir semptom bulunmaması ilginç olarak yorumlanmıştır ⁽³¹⁾.

Pi ZZ homozigot fenotipinin bebek ve çocuklarda siroz gelişimine neden olduğu açıkça belirlenmişse de heterozigot düzeyde eksiklik gösteren çocuklardaki hastalıklar üzerine bilgilerimiz azdır. Wilkinson doğumdan sonra ilk haftalarda ölen 2 kardeşte heterozigot A₁ AT eksikliği (Pi SZ) gösterirken ⁽⁷³⁾, Cruz 4 yaşında bir kız çocuğunda Pi SZ A₁ AT eksikliği bildirmiştir ⁽¹⁴⁾. Bununla birlikte bebeklerde, özellikle çocuklarda Pi Z alelinden başka enzim düzeyinde orta derecede azalmaya neden olan fenotiplerle siroz gelişimini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır ⁽¹⁴⁾.

A₁ AT eksikliği olan şahıslarda belirtilen hastalıkların

görülme oranları:

1. Neonatal hepatit ve juvenil siroz için (Pi ZZ) % 20-30,
2. Karaciğer hastalığı ile birlikte veya tek olarak erken gelişen pulmoner hastalıklar % 50-60,
3. Akciğer ve karaciğerde subklinik lezyonlar olmasına rağmen klinik olarak semptomsuz şahıslar % 10-20
olduğu bildirilmektedir (1, 72).

A₁ AT eksikliği olan yetişkinlerde açık olarak gözlenen obstrüktif akciğer hastalığının yanısıra, karaciğer hastalığı ile ilgili çalışmalar az olmakla beraber dikkati çekmektedir. İlk olarak Gherardi, 41 yaşında, ağır A₁ AT eksikliği olan bir hastada pulmoner hastalığın yanısıra otopside primer bilier siroz saptamıştır (30). Daha sonra yayınlanan çoğu vakada bu iki klinik tablo birlikte gösterilmiştir (5, 6, 11, 13, 45, 53, 61, 71). A₁ AT eksikliği olan erişkinlerde bu iki klinik tablonun birlikte olması yanında tek başına sirozun geliştiğini bildirir yayınlar da bulunmaktadır (29, 35).

Çocuklarda çoğunlukla homozigot ve Pi Z aleli ile karaciğer hastalığı gelişirken adultlerde homozigot eksikliğin yanısıra (6, 13, 17, 30, 35), heterozigot A₁ AT eksikliğinin de karaciğer hastalığı gelişimi için predispozisyon yarattığı belirtilmektedir (9, 10).

Bazı ön çalışmalara göre erişkinlerde Pi Z alelinden başka A₁ AT eksikliğine neden olabilen diğer gen veya genlerle karaciğer hastalığı gelişebileceği sanılmaktadır (37).

Yetişkinlerde A₁ AT eksikliğinde gelişmesi umulan karaciğer hastalığı cinsi tam olarak belirlenmemiştir. Sharp alkolik sirozlu bir hastada, Campra ve Brand kriptojenik sirozlu 2 hastada intermedier seviyede A₁ AT eksikliği bulmuşlardır (9, 10, 66). Özellikle kriptojenik sirozlu vakalarda yaşa bakmaksızın A₁ AT ölçümünün yapılmasını önermektedirler (9). Bununla birlikte az da olsa bazı araştırmacılar alkolik ve kriptojenik sirozlu hastalarda A₁ AT eksikliğinin saptanmasını rastlantı olarak nitelendirmektedirler (57).

A₁ AT eksikliğinin aynı zamanda karaciğer primer tümörleri ile de ilişkili olabileceğinin anlaşılması ilgiyi daha da arttırmıştır. Nitekim Ganrot ve Liberman'ın çalışmalarında, A₁ AT eksikliği olan hastaların bazılarında primer karaciğer kanseri görülmesi, eksikliğin aynı zamanda karaciğer neoplazması için de predispozisyon yaratabile-

ceğini düşündürmüştür (27, 54).

Eriksson ve ark. homozigot (Pi ZZ) A₁ AT eksikliği olan 9 hastanın 6'sında hepatoma tespit ederek, neoplastik transformasyon beklentisinin oldukça fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir (17).

Berg ve ark. 13 erişkin amfizemli ve Pi ZZ homozigot A₁ AT eksikliği olan hastalardan birinde amfizemin yanısıra karaciğer sirozu ile birlikte diferansiye hepatosellüler karsinoma, diğerinde karaciğer fibrosisi ile birlikte cholangio cellüler karsinom bulmuşlardır. Yine aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında retrospektif olarak 78 primer karaciğer kanserli hastanın 75'inin karaciğerlerinde A₁ AT eksikliği için spesifik olan granülleri göstermişlerdir (6).

Teodoropulos 56 yaşında bir erkek hastada MZ fenotipi ve siroz gelişimini göstermiş, ayrıca bir grup sirozlu, siroz ve hepatomalı hastada Pi fenotip ve gen sıklığını araştırarak, siroz ve hepatomalı hastalarda Pi FM fenotipini ve Pi F alelini, Pi Z alelinden daha yüksek olarak bulmuştur (71).

A₁ AT eksiklik düzeyinin neoplastik transformasyondaki önemi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte parsiyel eksiklik gösteren 2 hastada (Pi MZ) hepato sellüler kanser bulunduğu bildirilmiştir (59).

Karaciğer neoplazmının hastalığın primer özelliği mi, yoksa kronik karaciğer hastalığı sonucunda mı geliştiği henüz tartışmalıdır (9). Bazılarına göre A₁ AT eksikliği ile birlikte karaciğer sirozu prekanseröz yapı olarak kabul edilmekte ve yetersiz inhibisyon sonucu çok miktarda serbest kalan proteazların, malign hepatoma gelişiminde rolü olduğu sanılmaktadır (17).

İlk kez Sharp tarafından A₁ AT yetmezliği olanlarda ışık mikroskopu ile periportal hepatositlerin sitoplazmasında PAS + granüllerin toplandığı bildirilerek (64), granüllerin floresseinle bağlanmış A₁ AT anti serumu ile muamelesinden sonra ultraviyole ışığında floresans göstermesi (18) nedeni ile A₁ AT yapısında olduğu belirlenmiştir (35). Elektron mikroskopta bu amorf materyal genişlemiş endoplazmik retikulum lümenine doğru toplanmakta, şekil ve yapı bakımından ışık mikroskopisindeki görünümüne uymaktadır. Bu sitoplazma cisimcikleri 0.5-20 mm büyüklüğünde, oval veya yuvarlak, tek katlı membranla çevrili, içi % 85-95'i glikojen yapısında bir materyalle doludur. Bu globullerin sayısı ve büyüklüğü hücreden hücreye değişmekle birlikte, karaciğer hasta-

lığının şiddeti ile granüllü hepatosit sayısı ve A₁ AT akümüasyonu arasında ilişki bulunamamıştır (31).

Globüller hematoksilen eozin ile eozinofil boyanırlar, diastaz ile muameleden sonra kuvvetli PAS reaksiyonu verirler. Halbuki karaciğerde asitli hastalıklarda oluşan Mallory, Councilman gibi diğer asidofil cisimler diastaz ile muameleden sonra PAS (-) netice vermektedirler. Elektron mikroskopisinde granüllerin görülmediği durumlarda "Periodic acid schiff"(PAS) ile boyandıktan sonra ışık mikroskopisinde görüldüğü bildirilmektedir (1).

Isak ve ark. A₁ AT eksikliği patognomonik olmasa bile karaciğer ışık mikroskopisi ve ultrastrüktürel bulgularının karakteristik olduğunu belirtmekte ve eksiklik saptanan bütün hastalarda diastazla muameleden sonra PAS boyası yapılmasını önermektedir (35).

Intra stoplazmik granüller sadece juvenil sirozlu Pi ZZ hastalarda gösterilmekle kalmamış, Rawling aynı zamanda heterozigot (Pi MZ) eksikliği olan 2 sirozlu ve hepatosellüler karsinomalı hastada da bu granülleri saptamıştır (59). Ayrıca Berg ve ark. primer karaciğer kanseri ve A₁ AT eksikliği olan (Pi ZZ) 7 hastada bu granülleri göstermişlerdir (6).

Diastaza rezistans PAS + granüllerin analizi ile 2 tip oldukları gösterilmiştir: Az bir kısmı lipofucin reaksiyonu vermekte, diğerleri ise büyük hyalin cisimlere benzemektedir (2, 31).

Hepatik sirozlu ve serum A₁ AT eksikliği olanların, karaciğer parankim hücrelerinde A₁ AT'nin immunolojik reaktifi gibi görülen madde birikiminin moleküler nedeni henüz bilinmemektedir (44).

Sharp, karaciğer hücrelerinde A₁ AT birikmesine, ya primer olarak transport sistemindeki bir bozukluğun veya moleküldeki strüktürel anormalliğin transport bozukluğuna yol açarak sebep olabileceğini ileri sürmektedir (64).

Bazı yayınlarda biosentez ve transport bozukluğuna sialylasyon defektinin veya sialic acid eksikliğinin neden olduğu belirtilmektedir (7, 18, 33). Pi ZZ olanlarda sialic asitin A₁ AT molekülüne bağlanmadığı ve az bir kısmının pasif diffüzyonla hücre dışına çıktığı geri kalan kısmın asialo şeklinde intra sellüler olarak biriktiği düşünülmektedir. Histolojik incelemelerde A₁ AT'nin özellikle yapım yeri olarak kabul edilen endoplazmik retikulumda asialo şeklinde birikmesi bu görüşü destekler niteliktedir (18).

Kuhlenschmidt ve ark. ilk çalışmalarında A_1 AT eksikliği olan hepatik sirozlu hastalarda sialy transferase eksikliğini saptayıp, A_1 AT transportunun sekretuar mekanizmasında sialy transferase düzeyinde bir bozukluğun neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (43). Aynı araştırmacılar son yayınlarında diğer jüvenil sirozlu hastalarda da A_1 AT eksikliği ile birlikte olan sirozlu hastalardaki gibi sialy transferase eksikliği bulmuşlardır. Serum sialy transferase eksikliğinin, A_1 AT eksikliğinde gelişebilecek karaciğer hastalığına primer neden olmaktan çok karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı kalarak azaldığını bildirmektedirler (44).

Pi ZZ hastaların hepatositlerinde diastaza rezistans, PAS + globüllerin birikmesi hastalığı tümüyle açıklıyamaz. Çünkü bu globüller karaciğer hastalığı olmayan Pi ZZ homozigot amfizemli, hatta heterozigot hastalarda da (Pi MZ ve Pi SZ) gösterilmiştir (53).

Bu bulgulara göre sirozun bir transport defekti olarak gösterilmesine karşın, globüllerin direkt hepatotoksik olmadığı, A_1 AT eksikliği ile birlikte familial siroz ve amfizem vakalarında, Patogenezde diğer mekanizmaların da varlığını düşündürmektedir (63).

Homozigot A_1 AT eksikliği ile adultlerde panlobüler amfizem ve çocuklarda karaciğer hastalığı açık olarak tanımlanmışsa da, mekanizma hala bilinmemektedir. Hastaların bir kısmında erken yaşlarda karaciğer hastalığı gelişmesi, büyük bir çoğunluğunda ileri yaşlarda pulmoner hastalık gelişmesi veya bu hastalıkların nasıl bir arada oldukları açıklanamamaktadır (5). Ayrıca Eksiklik saptanan ailelerde Pi ZZ fertlerde beklenen ağır hatta öldürücü pankreas tablolarının görülmesine karşın, bazı fertlerin asemptomatik olması enteresandır (32, 35). Homozigot Pi ZZ'lerin bazılarının hastalanması, genetik faktörler tartışılırsa modifiye genlerin bulunma olasılığı ile açıklanabilir.

Liberman A_1 AT eksikliği ile birlikte siroz gelişmesini A_1 AT'nin karaciğerde toplanmasının ve inklüzyon formasyonun direkt hepatotoksik etkisi ile veya zararlı etkenlere karşı dokuyu hassaslaştırması ile açıklamaktadır.

A_1 AT eksikliği olan hastalarda da normal kişilerdeki gibi A_1 AT diğer proteolitik enzimleri inhibe etmektedir. Ancak miktarının azlığı sonucu inhibisyon yetersiz kalmakta ve karaciğer artan proteolitik aktivite ile yaralanmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile kollogen

metabolizmasındaki bozukluk artmakta, fibrozis ve siroz gelişmektedir. Bu hipotez sadece Pi ZZ homozigotlarda karaciğer hastalığını açıklayabilirse de alkol, HB_sAg, oto immunité, anormal bakır ve glukoz metabolizması, kuppfer hücre disfonksiyonu ve hücrelerde uzun süren hipoksinin etkili olduğu sanılmaktadır (17).

Porter yaptığı bir çalışmada 28 neonatal hepatitli çocuktan 5'inde homozigot (Pi ZZ) A₁ AT eksikliği saptamıştır. Bunların takiplerinde siroz gelişen 3 çocukta HB_sAg müsbet bulunmuştur (58). Ayrıca Eriksson A₁ AT eksikliği olan 5 sirozlu ve primer karaciğer kanseri gelişmiş hastalardan birinde HB_sAg müsbet bulmuştur (17). HB_sAg'nin Pi ZZ homozigot karaciğer hastalarında kötü bir etken olacağı belirtilmiş ve birkaç vakada gösterilmişse de bu görüşü destekleyen yeterli araştırma yoktur ve çoğu vakada da bulunamamıştır (1, 13, 64).

İsak hepatositlerde bakır pigmentlerinde artış tespit ederek anormal bakır metabolizmasının karaciğer hastalığının progresyonunda rolü olabileceğini ileri sürmüştür (35).

M A T E R Y A L

1976 - 1977 yıllarında A.O. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde yatarak tetkik edilen 38 kriptojenik sirozlu hasta ve 12 sağlıklı kişide serum alfa₁ antitripsin ölçümü yapıldı.

Yaş dağılımı 18-66 (42) arasında olan 23 erkek ve 15 kadın hastanın öyküsünde evvelce geçirilmiş sarılık, direkt hepatotoksik etken , ilaç alınımı, kardiyak yetmezlik, metabolik hastalık ve alkol kullanımı yoktu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizemi olan kriptojenik sirozlu kişiler yanılmaları önlemek gayesi ile çalışmaya alınmadı.

Hastalarda tanı anamnez, fizik muayene, biyokimyasal tetkikler, radyolojik ve radyobiyojik yöntemler ile kondu. 18 hastada histopatolojik olarak siroz gösterildi. Diğer hastalarda hemostazın bozuk olması, ileri derecede asit bulunması ve hastanın biyopsiyi kabul etmemesi nedeni ile histopatolojik tetkik yapılmadı. Bununla birlikte bu hastalarda asit ponksiyonu mayininin tetkiki, radyolojik ve endoskopik olarak varis gözlenimi, sintigrafi, BSP ve diğer yardımcı tetkiklerle tanı doğrulandı.

Kontrol grubu olarak çoğu donör, yaş dağılımı 19-56 (34) olan 12 sağlıklı ve normal insan serumunda çalışıldı. Bu serumlarda A₁ AT ölçümünün yanısıra kan proteinleri, protein elektroforezi, HB_sAg ve diğer biyokimyasal tetkikler yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda fizik muayene ve akciğer grafisi

ile kronik obstürüktif akciğer hastalığı saptanamadı.

Dekadlar	Cins		Total
	E	K	
11-20	1	2	3
21-30	5	2	7
31-40	3	3	6
41-50	6	3	9
51-60	5	4	9
61-70	3	1	4
Total	23	15	38

Tablo 1 : Sirozlu hasta grubunda yaş ve cinse göre dağılım



M E T O D

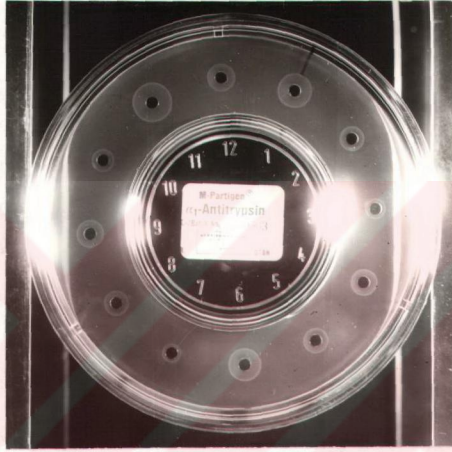
Serumde alfa₁ antitripsin düzeylerinin ölçümü için hasta ve normal kişilerin serumları inceleninceye kadar -20°C'da deep preezede bekletildi*.

Serum A₁ AT konsantrasyonu "Anti-alfa₁ antitripsin" ihtiva eden agaroz plaklarda radyal immundiffüzyon tekniği ile ölçüldü (M partigen Hoescht-Behring Werge). 2-8°C'da saklanan imminodiffüzyon plakları ölçüm yapılmadan önce plastik kaplardan çıkartılarak normal oda ısısında 3-5 dakika kadar bekletildi. Plakların her biri 12 ölçüme göre ayarlanmıştır. İlk üç bölümedeğişik dilüsyonlarda standart serum, diğerlerine ise 1/10 nisbetinde sulandırılmış çalışma serumları, mikro-pipetle (0.005 ml) kondu. Plakların kapakları kapatılarak yatay şekilde oda sıcaklığında 48 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda oluşan presipitasyon halkalarının çapları özel cetvelle mm olarak ölçüldü. Neticeler farklı dilüsyonlardaki 3 standarta göre semilogaritmik kağıda çizilen eğriden mg/100ml olarak hesaplandı.

Serum albumin ve globulin tayini için Biüret-Kingsley modifiye metodu kullanıldı. Protein elektroforezi sellüloz asetat kağıdı (Gelman) ile değerlendirildi. Normal değerler albumin için % 4-5 gr, globulin için % 2-3 gr'dır. Kan proteinlerinin elektroforetik dağılımı ise albumin % 50-60, alfa₁ % 4,2-7.2, alfa₂ 6.8-12, beta 9.3-15, gama 13-23

* Jacobson (1955) ve Eriksson (1965) deneysel olarak -20°C'da soğutulmuş deep freeze'de saklanan serumların 1 yıl süre ile alfa₁ antitripsin aktivitesinin değişmediğini belirtmektedir (16, 36).

olarak belirlenmiştir (12). SGOT (Serum Glutamik Oxalik Transaminase) ve SGPT (Serum Glutamik Pyruvic Transaminase) modifiye Reitman-Frankel, Thymol bulanıklık testi Mc Lagan, Bilirubin Malloy-Evelyn, Alkalen fosfataz Bessey-Lowry-Brock metodlarına göre değerlendirildi. HB_sAg kontrimunelektroforez tekniği ile araştırıldı. Karaciğer aspirasyon biyopsisi Menghini veya Vim-Silverman iğnesi ile yapıldı.



Resim 1 : Çalışmada kullanılan alfa₁ antitripsin plağı

B U L G U L A R

38 kriptojenik sirozlu hastada ve 12 kontrolde radyal immuno-diffüzyon tekniği ile bulunan alfa₁ antitripsin değerleri, albumin, globulin değerleri ve kan proteinlerinin elektroforetik olarak albumin ve globulin fraksiyonlarına göre dağılımı "Tablo 2 ve 3"de gösterildi. Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının A₁ AT düzeylerinin karşılaştırılması:

Kriptojenik sirozlu 38 hastada ortalama A₁ AT konsantrasyonu 3.13±0.12 mg/ml bulundu. En düşük değer 1.10 mg/ml, en yüksek değer 4.40 mg/ml idi. 2 hastada A₁ AT değerleri 1.10 mg/ml ve 1.20 mg/ml bulunarak orta düzeyde A₁ AT eksikliği saptanmıştır. Kontrol grubunda ortalama A₁ AT düzeyi 3.05±0.18 mg/ml, en düşük değer 1.90 mg/ml, en yüksek değer 4.60 mg/ml bulundu. Kontrol grubunun hepsinde A₁ AT konsantrasyonu normal değerler içinde idi ve eksiklik saptanamadı.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
\bar{X}	3.1381	3.0583
S	0.7840	0.6262
$S\bar{X}$	0.1272	0.1808
Vaka Sayısı	38	12

t : 0.2797 (0.05 de önemsiz)

Tablo 4 : Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının A₁ AT düzeylerinin karşılaştırılması.

Vaka No	Protokol No	Adi, Soyadı	Yaş, Cins	Albumin (%4-5gr)	Globulin (%2-3gr)	Alb. (%50-60)	Alfa ₁ (%4.2-2.7)	Alfa ₂ (%6.8-12)	Beta (%9.3-15)	Gamma (%13-23)	A ₁ AT	Karaciger Biyopsisi
1	379/76	A.H.	17 K	3.2	3.3	42.5	3.9	7.5	10.3	35.8	4.40	+
2	717/76	D.A.	20 E	4.0	3.2	53.5	4.0	6.6	10.2	25.2	3.10	+
3	10/77	H.K.	23 E	2.6	2.8	46.6	5.2	6.4	12.7	31.1	3.70	+
4	416/76	F.Ç.	31 K	3.9	2.4	41.3	4.9	14.7	11.4	27.7	3.80	+
5	592/76	F.I.	20 K	4.1	3.1	54.0	2.0	6.0	8.0	30.0	2.40	+
6	212/76	H.K.	31 E	3.3	3.7	27.6	2.8	2.0	5.6	62.0	3.80	+
7	235/76	H.E.	56 K	3.3	2.5	44.9	2.8	7.0	7.5	37.6	2.17	+
8	372/76	I.Y.	49 E	3.5	4.6	28.9	4.9	6.8	7.4	52.0	1.90	+
9	700/76	M.T.	31 E	3.9	2.5	35.6	4.5	18.6	19.5	31.8	4.40	+
10	444/76	M.Y.	24 E	5.2	2.4	42.4	4.1	13.5	10.4	29.6	1.10	+
11	40/77	C.E.	60 K	3.4	2.2	48.0	3.4	9.3	16.2	23.0	2.50	+
12	79/77	F.Ş.	45 E	3.0	2.8	51.9	2.3	6.3	15.0	25.0	2.76	+
13	180/76	Ş.S.	43 K	3.7	2.7	51.0	3.6	6.7	16.4	22.2	4.20	+
14	770/76	K.K.	53 E	3.9	3.5	37.9	2.7	6.2	7.8	43.3	2.07	+
15	412/76	İ.P.	66 E	4.8	1.7	36.8	4.9	10.8	20.6	26.9	3.00	+
16	786/76	M.K.	52/K	2.0	4.5	31.2	4.5	6.1	6.0	52.2	4.00	+
17	246/76	İ.Ş.	37 E	2.7	3.6	34.4	3.3	8.5	6.7	46.9	2.56	+
18	337/76	O.B.	50 E	3.8	3.4	49.1	4.0	8.4	11.8	26.9	2.76	+
19	44/76	H.K.	36 K	3.9	2.9	54.1	2.7	7.1	9.6	26.6	4.20	+

Tablo 2 : Kriptojenik sirozlu hasta grubunda A₁ AT, Albumin, globulin değerleri ve kan proteinlerinin albumin, globulin fraksiyonlarına göre dağılımı

Vaka No	Protokol No	Adı, Soyadı	Yaş, Cins	Albumin (%4-5gr)	Globulin (%2-3gr)	Alb. (%50-60)	Alfa ₁ (%4.2-2.7)	Alfa ₂ (%6.8-12)	Beta (%9.3-15)	Gama (%13-23)	A ₁ AT	Karaciğer Biyopsisi
20	565/76	N.S.	24 E	3.0	2.8	40.3	4.3	6.5	9.7	39.3	2.76	-
21	717/76	R.O.	54 E	2.8	3.9	31.8	2.3	3.9	4.9	54.0	3.80	-
22	506/76	A.E.	61 E	3.8	2.6	33.0	6.5	13.7	12.8	33.9	3.80	-
23	673/76	M.Y.	52 E	2.5	3.2	46.2	6.6	13.0	12.2	21.9	3.25	-
24	813/76	S.G.	49 E	3.2	3.1	51.0	2.3	4.6	5.4	46.6	2.65	-
25	405/76	D.Ç.	48 K	3.2	1.8	33.0	6.3	7.3	8.4	44.4	2.00	-
26	415/76	K.Ç.	41 E	2.5	3.5	32.0	2.7	3.5	8.4	53.4	4.00	-
27	324/76	E.D.	19 K	3.0	5.1	31.6	5.8	2.7	7.9	47.6	4.00	-
28	329/76	H.T.	55 K	3.6	3.0	51.0	5.6	5.6	11.2	26.1	2.30	-
29	387/76	F.O.	45 E	3.3	3.1	30.0	0.8	2.5	5.0	61.0	1.20	-
30	271/76	A.T.	47 E	3.5	2.3	31.4	5.4	8.4	6.8	48.0	3.60	-
31	508/76	F.Y.	20 K	4.8	1.7	43.4	5.1	10.7	9.2	31.6	3.70	-
32	751/76	C.T.	20 E	3.0	1.8	34.6	8.4	18.2	10.1	33.7	2.50	-
33	647/76	M.K.	50 K	2.3	4.0	35.0	4.0	5.5	9.8	45.7	2.76	-
34	774/76	M.H.	58 E	2.0	3.6	34.5	4.7	9.0	7.6	44.1	3.70	-
35	13/77	Y.A.	40 K	3.9	3.2	44.8	3.9	7.2	11.6	32.5	3.80	-
36	805/76	S.A.	63 E	3.2	3.5	29.2	2.6	7.0	8.2	53.0	3.10	-
37	471/76	A.S.	31 K	3.2	3.1	32.7	8.4	16.8	11.9	30.4	3.10	-
38	39/77	F.E.	19 E	3.9	2.1	54.2	2.7	7.6	12.0	23.6	4.50	-

Tablo 2 (Devam) : Kriptojenik sirozlu hasta grubunda A₁ AT, Albumin, globulin değerleri ve kan proteinlerinin albümin, globulin fraksiyonlarına göre dağılımı

Vaka No	Adı, Soyadı	Yaş, Cins	Albumin (%4-5gr)	Globulin (%2-3gr)	Alb. (750-60)	Alfa1 (%4.2-2.7)	Alfa2 (%6.8-12)	Beta (%9.3-15)	Gamma (%13-23)	A ₁ AT
1	R.C.	36 K	4.4	3.6	48.7	2.5	9.7	6.7	48.	3.80
2	Y.Y.	20 E	3.9	2.1	54.0	3.0	9.0	12.0	22.0	4.10
3	A.D.	56 E	4.6	3.0	50.2	3.5	11.7	13.0	21.6	4.60
4	H.Ü.	52 K	4.0	2.6	54.5	5.1	17.4	7.7	15.3	3.10
5	G.Ü.	27 K	3.7	2.7	49.5	2.8	11.0	16.7	20.0	2.20
6	M.D.	38 K	3.9	3.1	52.8	3.8	11.0	13.1	20.3	2.60
7	K.A.	49 K	3.5	2.8	51.8	6.1	8.5	9.6	24.0	1.90
8	İ.Y.	32 E	3.2	2.8	51.7	3.9	9.5	13.5	21.3	2.90
9	K.K.	25 E	4.6	2.6	61.6	3.5	7.0	11.0	16.9	2.50
10	H.Y.	19 E	3.9	2.4	49.8	3.7	10.3	13.7	22.5	2.60
11	İ.M.	24 E	3.9	3.0	48.8	4.5	10.9	13.8	22.0	3.20
12	N.G.	32 K	3.3	2.5	50.5	4.7	6.9	11.0	26.9	3.20

Tablo 3 : Kontrol grubunda A₁ AT, albumin, globulin değerleri ve kan proteinlerinin albumin, globulin fraksiyonlarına göre dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda bulunan ortalama A₁ AT düzeyleri arasındaki fark karşılaştırılarak t değeri 0.2797 bulunmuş ve aradaki fark önemsiz olarak değerlendirilmiştir (p > 0.05) (Tablo 4).

Her ne kadar t testi uygulamasında sirozlu ve kontrol grubunda bir farklılık bulunmamışsa da, grupların karşılaştırılmalarında histopatolojik olarak tanı doğrulanmış hastalar ile klinik gözlem ve diğer laboratuvar tetkiklerine göre tanı almış hastalardaki değerler ayrı ayrı hesaplandı. Gruplar varyans analizleri ve tartışılmış ortalamalar arasındaki farka göre istatistiki olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Varyasyon kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler toplamı	Kareler ortalaması	F değeri
Genel	49	35.9252	0.0693	
Gruplar arası	2	0.1386	0.7614	
Grup içi	47	35.7866	0.7614	0.0910

F tablo değeri (% 5; 47.2) = 19.47 > 0.0910

Tablo 5 : A₁ AT'nin bütün grupların karşılaştırılmasına ait varyans analizi sonuçları

F değeri 0.0910 bulunarak gruplar arası farkın belirgin olmadığı saptandı.

Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının serum albumin değerlerinin karşılaştırılması:

Sirozlu hasta grubunda albumin seviyesi ortalama % 3.39 ± 0.12 gr, en düşük değer % 2 gr, en yüksek değer % 5.2 gr bulundu. Kontrol grubunda albumin seviyesi ortalama % 3.91 ± 0.13 gr, en düşük değer % 3.2 gr, en yüksek değer % 4.6 gr idi.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
\bar{X}	3.39	3.91
S	0.72	0.46
\bar{Sx}	0.12	0.13
Vaka Sayısı	38	12

t : 2.36 (0.05 de önemli)

Tablo 6 : Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının serum albumin değerlerinin karşılaştırılması

Serum albumini sirozlu hastalarda kontrollere nisbetle düşük bulundu. Aradaki fark t testi ile hesaplanarak t 2.36 bulunmuş ve anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 6).

Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının serum globulinlerinin karşılaştırılması:

Sirozlu hasta grubunda ortalama globulin değerleri % 3.02 \pm 0.13 gr, en düşük değer % 1.7 gr, en yüksek değer % 5.1 gr olarak bulundu. Kontrol grubunun globulin ortalaması % 2.77 \pm 0.11, en düşük değer % 2.1 gr, en yüksek değer 3.6 gr idi. Sirozlu hastalarda globulin değeri kontrollere nisbetle yüksekti. Grupların istatistikî olarak karşılaştırılmalarında t değeri 1.46028 bulunarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
\bar{X}	3.02	2.77
S	0.80	0.38
$S\bar{X}$	0.13	0.11
Vaka Sayısı	38	12

t : 1.46028 (0.05 de önemsiz)

Tablo 7 : Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının serum globulin değerlerinin karşılaştırılması

Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının elektroforetik olarak alfa₁globulin değerlerinin karşılaştırılması:

Sirozlu hasta grubunda alfa₁ globulin ölçümlerinin ortalaması % 4.18 \pm 0.27, en düşük değer % 0.8, en yüksek değer % 8.4 bulundu.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
\bar{X}	4.18	3.93
S	1.69	1.03
$S\bar{X}$	0.27	0.30
Vaka Sayısı	38	12

t : 0.619088 (0.05 de önemsiz)

Tablo 8 : Sirozlu hasta ve kontrol gruplarının elektroforetik olarak alfa₁globulin değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubunda ise ortalama alfa₁ globulin değeri % 3.93 \pm 0.30, en düşük değer % 2.5, en yüksek değer % 6.1 idi. Sirozlu hastalarda ortalama alfa₁ globulin değerleri normallere nisbetle yüksekti, ancak t değeri 0.619088 bulunarak bu farklılığın önemli olmadığı belirlendi ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Sirozlu hasta ve kontrol gruplarında serum A₁ AT düzeylerinin albumin, globulin ve alfa₁ globulin değerleri ile ilişkisi araştırılmış fakat aralarında önemli bir korelasyon saptanamamıştır (Tablo 9 ve 10).

	Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısının Standart Hatası	Korelasyon Katsayısının Önem Kontrolü için t Değeri
A ₁ AT ile Albumin arasındaki	- 0.161078	0.16449	0.9792**
A ₁ AT ile Globulin arasındaki	0.067	0.16629	0.4029**
A ₁ AT ile Alfa ₁ Globulin arasındaki	0.0884	0.16601	0.53248**

** : 0.05 de önemsiz

Tablo 9 : Sirozlu hasta grubunda serum A₁ AT düzeylerinin albumin, globulin ve alfa₁ globulin değerleri ile ilişkisi

Hasta grubunda A₁ AT ile albumin, globulin ve alfa₁ globulin arasındaki korelasyonunun (ilişkinin) önemsiz olduğu söylenebilir ($p > 0.05$) (Tablo 9).

	Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısının Standart Hatası	Korelasyon Katsayısının Önem Kontrolü için t değeri
A ₁ AT ile Albumin arasındaki	0.43406	0.28488	1.52**
A ₁ AT ile Globulin arasındaki	0.1173	0.31404	0.3735**
A ₁ AT ile Alfa ₁ Globulin arasındaki	- 0.40093	0.28969	1.3839**

** : 0.05 de önemsiz

Tablo 10 : Kontrol grubunda serum A₁ AT düzeylerinin albumin, globulin ve alfa₁ globulin değerleri ile ilişkisi

Kontrol grubunda A₁ AT ile albumin, globulin ve alfa₁ globulin arasındaki korelasyon önemsizdir ($p > 0.05$) (Tablo 10).

T A R T I Ő M A

Alfa₁ antitripsin, standart serum protein elektroforezinde alfa₁ globulin fraksiyonunun ana komponentini oluşturur. Bu komponent antitripsin aktivitesinin % 90 kadarını sağlar. Serumun proteaz inhibitör aktivitesinin geriye kalan % 10 kadarı alfa₂ makroglobulin fraksiyonundadır. Alfa₁ globulin fraksiyonunda ayrıca alfa₁ lipoprotein ve alfa₁ asit glikoprotein bulunur (46).

Organizmada diğer proteolitik enzimler gibi A₁ AT de genetik kontrol altında bulunmaktadır. Genetik yapıdaki farklılık sonucu, elektroforetik özellikleri değişik varyantları saptanmıştır. Bunlar "proteas inhibitör sistem" kısaca "Pi sistemi" içinde toplanmıştır (22).

Hereditör A₁ AT eksikliği rutin serum protein elektroforezinde (agaroz, agar, sellüloz asetat ve kağıt) alfa₁ globulin bandının silikliği veya yokluğu ile dikkati çeker. Alfa₂ bandı normaldir. Serum tripsin inhibitör kapasitesinin (STIC) düşüklüğüne paralel olarak A₁ AT presipitasyon halkası da küçük bulunur. Tanı serum A₁ AT düzeyinin ölçüm yapılarak gösterilmesinin yanısıra genetik tip tayini ile kesinleşir.

Toplumdan topluma değişmekle beraber asıl ve en sık rastlanan alel Pi M'dir. Normal kişiler Pi MM fenotipindedir. Normal standartlar henüz kesin olarak saptanamamış olmakla birlikte 180-500 mg/100ml'dir (8, 10, 11, 72). Pi Z geni hem homozigot, hem de heterozigot olarak alfa₁ antitripsin düzeyinde eksikliğe neden olur. Pi ZZ'lerde A₁ AT

konsantrasyonu Pi MM olanların % 10-15'i kadardır ve 0.60 mg/ml'in altındadır. Pi MZ, SS, MS olanlarda sıra ile normalin % 61, 63, 83'ü kadar A₁ AT aktivasyonu vardır ve konsantrasyonu 120-160 mg/ml arasında değişmektedir (19).

Homozigot (Pi ZZ) A₁ AT eksikliği olanlarda neonatal hepatit, juvenil siroz ve orta yaşlarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimi açık olarak belirlenmiştir. Heterozigot fertlerin de kesin olmamakla birlikte bu hastalıklar için predispoze oldukları bildirilmektedir. Son senelerde homozigot (6, 13, 17, 30, 35) veya heterozigot (9, 10) düzeyde A₁ AT eksikliğinin erişkinlerde de kronik pulmoner hastalıkla birlikte (5, 11, 13, 45, 53, 61, 71) veya tek başına (29, 35) siroz gelişimine yol açtığı yayınlanmaktadır.

Toplumda eksikliğin görülme sıklığı çeşitli bölge yayınlarında değişmekle beraber çoğunlukla homozigot eksikliğe % 0.1-0.2, heterozigot eksikliğe % 5-14 oranında rastlandığı belirtilmektedir (3, 5, 29, 38). Yaptığımız çalışmada 38 kriptojenik sirozlu hastada homozigot düzeyde A₁ AT eksikliğine rastlamadık. Homozigot eksikliğin toplumumuzda en azından belirlenen nisbetlere yakın görüleceği kabul edilirse, bu beklenen bir neticedir. Ayrıca adult homozigot hastalarda tek başına siroz gelişme oranı bilinmemektedir. Bu beklenti mutlaka toplumdaki homozigot eksikliğin görülme sıklığından çok daha az olacaktır.

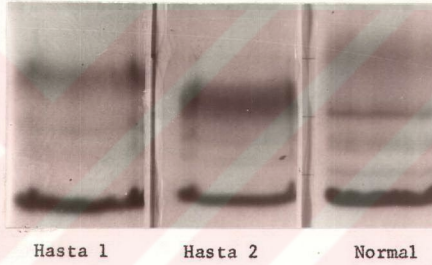
2 vakada (% 5.3) heterozigot düzeyde A₁ AT eksikliği saptadık. Bu hastalarda A₁ AT konsantrasyonu 1.10 ve 1.20 mg/ml bulundu. Bu değerler literatürde bildirilen değerlere uygundur (19, 72). Homozigot eksiklik gösteren kişiler hayatın erken dönemlerinde neonatal hepatit ve akut respiratuvar distres sendromu nedeniyle kaybedildikleri için, eksiklikle birlikte karaciğer hastalıklarının yetişkinlerde daha ziyade heterozigot düzeyde olduğu düşünülebilir. Ancak hastalarda olanaksızlıklar nedeni ile fenotip tayini ve genetik çalışma yapamadık. Anamneze göre her iki hastanın yakınlarında akciğer ve karaciğer hastalığı bilinmemektedir.

Kishore 50 sirozlu hasta ve sağlıklı kişide sadece ağız jel elektroforezi ile A₁ AT düzeylerini araştırmış ve ilginç olarak sirozlu hastaların 20'sinde heterozigot, 4'ünde homozigot düzeyde, normallerin ise % 4'ünde heterozigot düzeyde A₁ AT eksikliği bulmuştur. Eksiklik gösteren hastaların hemen hepsinin 40 yaşın altında olduğunu ve karaciğer hastalığının ilerlemiş bulunduğunu belirtmiştir. Çalışmada cinsiyet

yönünden önemli bir ayrıcalık saptanamamıştır (40). Bizim heterozigot düzeyde A₁ AT eksikliği saptadığımız hastalar 25 ve 45 yaşlarında idi ve her ikisi de erkekti. Ancak sirozlu hasta grubunda erkekler kadınlardan fazlaydı.

Hastalardan birinde serum protein elektroforezinde alfa₁ globulin bandının silik olduğu saptanmış ve bu anlamlı kabul edilerek eksiklik fenotipi olarak yorumlanmıştır (60). Alfa₁ globulin sayısal olarak birinde normal değerlerden küçük, diğerinde ise alt değerlerde bulundu.

A₁ AT eksikliği olan vakaların bir kısmında sellüloz asetat kağıt elektroforezi normal sınırlarda bulunduğundan fazla güvenilmemesi önerilen bir tanı metodudur (4). Bununla birlikte bazı araştırmacılar alfa₁ globulinin sayısal değerinin önemsiz olmasına karşın elektroforetik görünümün daha karakteristik olduğunu belirtmektedirler (49).



Resim 2 : Fotoğraflarda heterozigot düzeyde A₁ AT eksikliği saptanan 2 sirozlu hasta ile sağlıklı bir kişinin protein elektroforezleri görülmektedir

Geriye kalan 36 kriptojenik sirozlu hastanın serum A₁ AT düzeyleri kontrollerden farklı bulunamadı. Bu vakalarda tip tayini yapılmadığı için siroz oluşumunda A₁ AT'nin rolü olmadığı söylenemez; çünkü belirtildiği gibi A₁ AT "akut faz reaktan" bir proteindir, organizmanın bazı fizyolojik ve patolojik durumlarına bağlı olarak yükselebilir (68). Bu nedenle bu hastaların tip tayini yapılarak yorumlanmasının daha doğru olacağı kanısındayız.

12 kişilik kontrol grubunda A₁ AT düzeyleri normal sınırlar içinde bulundu. Ortalama A₁ AT konsantrasyonu 3.05 ± 0.18 mg/ml olarak saptandı. Normal değerler çeşitli toplumlarda büyük farklılık göstermektedir (8, 10, 11, 72). Toplumumuzda normal değerler henüz belirlenmemiştir, bu nedenle geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Sirozlu hastalarda albumin seviyesi normallerden düşük saptan-

mış, hipoalbuminemi istatistikî olarak anlamlı bulunmuştur. Açık olarak belirlenmiş bu sonucun yanısıra kontrol grubunda ortalama albumin değeri % 3.91 gr civarında idi ve istatistiklere göre değışmekle birlikte normalin alt değerlerine yakındı. Kan proteinleri ve albumin değerleri yaşa, cinse, beslenmeye, ölçüm metodlarına (elektroforetik ve immuno-simik) değışmekle birlikte toplumumuzda, normal dünya standartlarına oranla düşük olduğunu bildiren çalışmalara uymaktadır (39).

Sirozlu hastalarda kan globulinlerinin ortalama değeri, kontrol grubundan ve normal değerlerden yüksek ise de, bu fark istatistikî olarak önemsiz bulundu. Bilindiğı gibi kan globulinlerinin yüksekliğı karaciğer hücre yıkımını göstermeyip, retikülo endotelial sistem reaksiyonunu yansıtır. Yüksek globulin seviyesi hastalığın aktivitesi ile ilgilidir ve kortikosteroid tedavi ile düşer. Hastaların büyük çoğunluğunda aktivasyon söz konusu olmadığından kan globulin seviyesinde önemli bir yükseklik görülmemesi doğaldır. Ayrıca kronik karaciğer hastalıklarında total kan proteinleri, albumin ve globulin değerleri normale yakın bulunsa bile albumin/globulin oranının azalması karakteristik olarak belirtilmektedir (65).

A₁ AT eksikliği ile birlikte gelişen juvenil sirozlar 3 hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır (40). Bu hipotezlerin adultlerde gözlenen karaciğer hastalıklarının da etyopatogenezine ışık tutacağı umulmaktadır. Eriksson antienzim eksikliğinin pulmoner amfizem gelişiminde olduğu gibi karaciğer dokusunu da hassas kıldığını ileri sürmektedir (16). Libermann ve ark. hepatositlerde toplanan anormal A₁ AT'nin direkt hepatoksik etki ile yahut karaciğeri diğer kötü etkenlere karşı hassaslaştırmak suretiyle karaciğer sirozunun geliştiğini belirtmektedirler (53). Bu etkenler arasında alkol, HB_s Ag, anormal bakır ve glukoz metabolizması, kronik pulmoner hastalık sonucu uzun süren hipoksi sayılabilir. Hasta grubumuza kriptojenik siroz dışında bu etkenlerin söz konusu olabileceğı vakalar alınmamıştır. Bu nedenle bu etkenler olmaksızın tek başına A₁ AT eksikliğinin ve karaciğerde A₁ AT akümülyasyonunun siroz gelişimine yol açabileceğine işaret etmek istiyoruz.

Önce de belirtildiğı gibi A₁ AT karaciğerde sentez edilen bir glikoproteindir. Hepatektomi yapılan hayvanlarda STIC'nin % 50 azaldığı ve eksiklik saptanan bir çocukta hepatic transplantasyondan sonra normal düzeylere döndüğü gösterilmiştir (64). Bir diğer hipotez ise siroz gelişmiş karaciğerde alfa₁ globulinin yetersiz sentezinin A₁ AT eksikliğıne yol açabileceğidir.

Sirozlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda ortalama alfa₁ antitripsin ve alfa₁ globulin değerleri arasında önemli bir farklılık saptanamamıştır. Kishore 50 kişiyi kapsayan sirozlu hasta ve kontrol grubunda alfa₁ globulin değerleri arasında önemli bir fark olmadığını belirtmektedir (32). Hallen ve ark. 40 karaciğer sirozu vakasında plazma protein kapsamını ve akut faz proteinlerini araştırmış, A₁ AT düzeylerinin albumin ve prealbumin değerleriyle korelasyon göstermesizin normal kaldıklarını veya önemsiz olarak yükseldiklerini belirtmiştir (15). Çalışmamızda gerek sirozlu hasta grubunda, gerekse normal kontrol grubunda A₁ AT değerleri ile albumin, globulin ve alfa₁ globulin değerleri arasında önemli bir korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgu literatüre uymaktadır. Nitekim Eriksson, A₁ AT değerleri ile alfa₁ globulin değerleri arasında zayıf bir korelasyon olduğunu belirtmiştir. Bu sirozlu hastalarda A₁ AT'nin kan proteinlerinden bağımsız olarak değişiklik gösterdiğini belirler. Buna göre siroz vakalarında sekonder olarak alfa₁ globulin ve alfa₁ antitripsin yetersizliği söz konusu değildir. Ancak total karaciğer yetmezliğinde alfa₁ antitripsin yetmezliğini beklemek doğrudur.

Çalışmada sadece 2 sirozlu hastada orta derecede A₁ AT eksikliği saptanması, sirozlu hastalarda A₁ AT eksikliğinin hangi oranda sorumlu tutulabileceği hakkında yeterli bilgi vermez, zira örnek küçüktür. Bununla birlikte toplumumuzda bu genetik defektin söz konusu olabileceğini ve pulmoner hastalık gelişmesizin siroz oluşumunda rol oynayabileceğine değinmek istiyoruz.

Özellikle toplumumuzda sirozlu hastaların çoğunda etyolojinin bilinmemesi nedeni ile siroza sebep olabilecek faktörlere yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Bu faktörler arasında A₁ AT eksikliği de söz konusu olabileceğinden bütün kriptojenik sirozlu hastalarda yaşa bakmaksızın A₁ AT ölçümleri ve tip tayinleri yapılmalıdır (9). Gelecekte glikoprotein kalitatif ölçümünün yanısıra genetik ve özel histopatolojik çalışmaların yapılması ile hastalığın açığa kavuşacağı umulmaktadır.

Ö Z E T

Etyolojisi açıklanamayan 38 karaciğer sirozlu hastada ve 12 sağlıklı normal kişide immunodiffüzyon metodu ile serum alfa₁ antitripsin konsantrasyonu ölçüldü. 12 sağlıklı kişide normal A₁ AT değeri 3.05 mg/ml olarak saptandı. Ayrıca kan proteinlerinin total ve elektroforetik değerleri ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular özetlenecek olursa:

1. Kriptojenik sirozlu hastalardan hiç birinde homozigot A₁ AT eksikliğine rastlanmadı.
2. Sirozlu iki hastada heterozigot düzeyde A₁ AT konsantrasyonu bulundu.
3. Hasta ve kontrol gruplarında A₁ AT konsantrasyonları ile albumin globulin ve alfa₁ globulin değerleri arasında korelasyon bulunmadı.

FAYDALANILAN KAYNAKLAR

1. Aagenaes O, Matlary A, Elgjo K, Munthe E and Fagerhol M: Neonatal cholestasis in alpha₁ antitrypsin deficient children, *Acta Paediat.Scand.*, 61:632, 1972.
2. Aktan H, Uzunlmoğlu Ö, Paykoç Z: Türkiyede karaciğer sirozunun etyolojisinde geçirilmiş hepatitis ve alkol alışkanlığının rolüne ait 202 vakada yapılmış bir retrospektif araştırma, *AlÜ.Tıp Fak.Mec.*, Vol:25, 111, 445, 1972.
3. Alper CA, Johnson AM: Alpha₁ antitrypsin deficiency and disease, *Pediatrics*, 46:837, 1970.
4. Asarian John MD, Robert WR, Archibald MB: Childhood cirrhosis associated with alpha₁ antitrypsin deficiency, *Pediatrics*, 86:844, 1975.
5. Babb RR, Lillington GA, Kempson RL: Cirrhosis in adult with emphysema and alpha₁ antitrypsin deficiency, *Amer.J.Dig.Dis.*, 18:803, 1973.
6. Berg NO, Eriksson S: Liver disease in adults with alpha₁ antitrypsin deficiency, *New Eng.J.Med.*, 287:1264, 1972.
7. Bell OF, Carrel RW: Basis of the defect in alpha₁ antitrypsin, *Nature* 243:430, 1973.
8. Blundel G, Frazer A: Alpha₁ antitrypsin phenotypes in Northern Ireland, *Am.J. Hum.Genetic*, 38:289, 1975.
9. Brand B, Bezhler GH and Gould R: Cirrhosis and heterozygous (FZ) alpha₁ antitrypsin deficiency in an adult. *Gastroenterology*, 66:264, 1974.
10. Campa JL, Craig JP, Peters RL, Reynolds TB: Cirrhosis associated with partial

- deficiency of alpha₁ antitrypsin in adult. *Ann.Intern.Med.*, 78:233, 1973.
11. Cars O, Stenram U and Strömberg A: Alpha₁ antitrypsin deficiency, mitochondrial antibodies and possible primary biliary cirrhosis. *Upsala J.Med.Sci.*, 80:93, 1975.
 12. Castleman B, McNelly B: Case records of the Massachusetts general hospital. Normal laboratory values, *The N.Eng.J.Med.*, 283:1276, 1970.
 13. Cohen KL, Rubin PE, Echevarria RA et al: Alpha₁ antitrypsin deficiency, emphysema and cirrhosis in an adult. *Ann.Intern.Med.*, 78:227, 1973.
 14. Cruz M, Molina AJ, Pedrola D, Munoz-Lopez F: Cirrhosis and heterozygous alpha₁ antitrypsin deficiency in a 4 year old girl. *Helv.Pediat.Acta*, 30:501, 1975.
 15. Eriksson S: Pulmonary emphysema and alpha₁ antitrypsin deficiency. *Acta Med. Scand.*, 175:197, 1964.
 16. Eriksson S: Studies in alpha₁ antitrypsin deficiency, *Acta Med.Scand.*, 177:1, 1965.
 17. Eriksson S, Hagerstrand I: Cirrhosis and malignant hepatoma in alpha₁ antitrypsin deficiency, *Acta Med.Scand.*, 195:451, 1974.
 18. Eriksson S, Larson C: Purification and partial characterization of PAS - positive inclusion bodies from the liver in alpha₁ antitrypsin deficiency, *The N.Engl.J.Med.*, 176, 1975.
 19. Fagerhol MK, Laurell CB: The polymorphism of "prealbumins" and alpha₁ antitrypsin in human sera, *Clin.Chim.Acta*, 16:196, 1967.
 20. Fagerhol MK, Tenfjord OW: Serum Pi types in some European, American, Asian and African populations, *Acta Path.Microbiol.Scand.*, 72:60, 1968.
 21. Fagerhol MK: Quantitative studies on the inherited variants of serum alpha₁ antitrypsin, *Scand.J.Clin,Lab.Invest.*, 23:97, 1969.
 22. Fagerhol MK, Laurel CB: The Pi system inherited variants of serum alpha₁ antitrypsin, *Progress in Medical Genetics* 7:99, 1970.
 23. Falk GA, Briscoe WA: Alpha₁ antitrypsin deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann.Intern.Med.*, 72:427, 1970.
 24. Fallat R, Keuppens F, Povel M: Chronic obstructive lung disease with intermediate deficiency of alpha₁ antitrypsin, *Clin.Res.*, 17:413, 1969.
 25. Fallat RJ, Povel MR, Kueppers F, Lilber E: 133 xenon ventilatory studies in alpha₁ antitrypsin deficiency, *J.Nucl.Med.*, 14:5, 1973.

26. Fisher RL, Taylor L, Sherlock S: Alpha₁ antitrypsin deficiency in liver disease; the extent of the problem, *Gastroenterology*, 67, 1974.
27. Ganrot PO, Laurell CB, Eriksson S: Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha₁ antitrypsin deficiency, *Scand.J.Clin.Lab.Invest.*, 19:205, 1967.
28. Gans H, Sharp HL, Tan BM: Antiprotease deficiency and familial infantile liver cirrhosis, *Surg.Gynecol.Obstet.*, 129:289, 1969.
29. Geffroy Y, Colin R, Martin JP, Feldmann G: Cirrhose du foie associee a un deficit en alpha₁ antitrypsine, *Arch.Fr.App.Dig.*, 63:495, 1974.
30. Gherardi GJ: Alpha₁ antitrypsin deficiency and its effect in the liver. *Hum. Pathol.*, 2:173, 1971.
31. Glasgow JFT, Lynch MJ, Hercz A, Levison H: Alpha₁ antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs. *Am.J.Med.*, 54:181, 1973.
32. Hallen J, Laurell C-B: Plasma protein pattern in cirrosis of the liver, *Scand. J.Clin.Lab.Invest.*, 124:97, 1972.
33. Hay RV, Dubien LH, Getz GS: Sialylation in antityrpsin deficiency, *The N.Engl. J. Of Med.*, 1031, 1975.
34. Hutchison RCS, Cook PJJ, Barter CE, Harris H, Hugh JP: Pulmonary emphysema and alpha₁ antitrypsin deficiency, *Brit.Med.J.*, 1:689, 1971.
35. Ishak KG, Jenis EH, Marshall ML: Cirrhosis of the liver associated with alpha₁ antityrpsin deficiency, *Arch.Pathol.*, 94:445, 1972.
36. Jacobsson K: Studies on the trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum, *Scand.J.Clin.Lab.Invest.*, 55:102, 1955.
37. Johnson AM, Alper CA: Deficiency of alpha₁ antitrypsin in childhood liver disease, *Pediatrics*, 46:921, 1970.
38. Kanner RE, Klauber MR, Watanabe S: Pathologic patterns of chronic obstructive pulmonary disease in patients with normal and deficient levels of alpha₁ antitrypsin, *Am.J.Med.*, 54:706, 1973.
39. Karasu N, Öger O, Özyardımcı N: Almanya'ya çalışmak için giden işçi kadınlarda kan proteinlerinin durumu, *Tüber, ve Toraks*, 15:1, 1967.
40. Kishore B: Study on alpha₁ antitrypsin enzyme deficiency in an adult. *Jr. Asso.Phys.Ind.*, 22:541, 1974.
41. Kueppers F, Brisco WA, Bear AG: Hereditary deficiency of serum alpha₁ antitrypsin, *Science*, 146:1678, 1964.

42. Kueppers F, Fallat R, Larson RK: Obstructive lung disease and alpha₁ antitrypsin deficiency gene heterozygosity. *Science*, 165:899, 1969.
43. Kuhlenschmidt MS, Yunis JF, Ammarino RM: Demonstration of sialyltransferase deficiency in the serum of a patient with alpha₁ antitrypsin deficiency and hepatic cirrhosis, *Lab.Invest.*, 31:413, 1974.
44. Kuhlenschmidt MS, Peters PS, Pinkard OO: Asialoglycoprotein sialic acid transferase activity in liver and serum of patients with juvenile hepatic cirrhosis and alpha₁ antitrypsin deficiency, *Biochimica et Biophysica Acta*, 429:359, 1976.
45. Kumar P, Lancaster SM, Cook P: Alpha₁ antitrypsin deficiency in chronic liver disease and a report of cirrhosis and emphysema in adult members of a family, *Brit.Med.J.*, 1:366, 1974.
46. Laurell CB, Eriksson S: The elektrophoretic alpha₁ globulin pattern of serum in alpha₁ antitrypsin deficiency, *Scand.J.Clin.Lab.Invest.*, 15:132, 1963.
47. Laurell CB, Eriksson S: The serum alpha₁ antitrypsin in families with hypo alpha₁ antitrypsinemia, *Clin.Chim.Acta*, 11:395, 1965.
48. Laurell CB, KULLANDER S, Thorell J: Effect of administration of a combined estrogen - progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins, *Scand.J.Clin.Lab.Invest.*, 21:337, 1968.
49. Lieberman J: Heterozygous and ^{homozygous} alpha₁ antitrypsin deficiency in patients with pulmonary emphysema, *N.Engl.J.Med.*, 281:279, 1969.
50. Lieberman J, Mittman C and Schneider AS: Screening for homozygous and heterozygous alpha₁ antitrypsin deficiency, *JAMA*, 210:2055, 1969.
51. Lieberman J, Mittman C: Screening for heterozygous alpha₁ antitrypsin deficiency. II Effect of other serum protein abnormalities, *Ann.Intern.Med.*, 73:9, 1970.
52. Lieberman J, Mittman C and Kent JR: Screening for heterozygous alpha₁ antitrypsin deficiency . III. A provocative test with diethylstilbestrol and effect of oral contraceptives, *JAMA*, 217:1198, 1971.
53. Lieberman J, Mittman C, Gordon HW: Alpha₁ antitrypsin in the livers of patients with emphysema, *Science*, 175:63, 1972.
54. Lieberman J: Emphysema, cirrhosis and hepatoma with alpha₁ antitrypsin deficiency, *Annals of Int.Med.*, 6:850, 1974.
55. Maneche HC, Paul TM, Kahn DS: Pancreatic enzyme inhibitors in health and disease, *Am.J.Clin.Ped.*, 55:458, 1971.

56. Mittman C, Lieberman J, Miranda A: Effect of smoking on lung function in alpha₁ antitrypsin heterozygotes, *Clin.Res.*, 17:553, 1969.
57. Morin T, Feltman GJP, Benhamov JP: Heterozygous alpha₁ antitrypsin deficiency and cirrhosis in adults, a fortuitous association, *The Lancet*, 1, 250, 1975.
58. Porter CA, Mowat AP, Cook PJJ: Alpha₁ antitrypsin deficiency and neonatal hepatitis, *Br.Med.J.*, 3:435, 1972.
59. Rawlings W, Moss J, Cooper HS, Hamilton RS: Hepatocellular carcinoma and partial deficiency of alpha₁ antitrypsin (MZ), *Annals of Int.Med.*, 81:771, 1974.
60. Şaylı BS: Alpha₁ antitripsinin genetiği ve bazı hastalıklarla ilişkisi, *A.Ü. Tıp Fak.Mec.*, Vol:29, 1:11, 425, 1976.
61. Schandevyl W, Hennebert A, Sergysels R, Stoffels G: Deficits un alfa₁ antitrypsine: a propos de 6 cas, *Acta Tuberc.et Pneum.Belg.*, 5:439, 1974.
62. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freier EF: Cirrhosis associated with alpha₁ antitrypsin deficiency: A previously un recognized inherited disorder, *J.Lab. Clin.Med.*, 73:934, 1969.
63. Sharp HL, Mathis R, Krivit W: The liver in noncirrhotic alpha₁ antitrypsin deficiency, *J.Lab,Clin,Med.*, 78:1012, 1971.
64. Sharp HL: Alpha₁ antitrypsin deficiency, *Hosp.Pract.*, 6:88, 1971.
65. Sherlock S: *Disease of the liver and biliary system*, Blackweyy, Oxford, 1975.
66. Talamo RC, Blennerhasset JB, Austen KF: Familial emphysema and alpha₁ antitrypsin deficiency, *N.Engl.J.Med.*, 275:1301, 1966.
67. Talamo RC, Allen JO, Kahan MG: Hereditary alpha₁ antitrypsin deficiency, *New Engl.J.Med.*, 278:345, 1968.
68. Talamo RC: The alpha₁ antitrypsin in man, *J.Allergy.Clin.Immunol.*, 48:240, 1971.
69. Talamo RC, Langley CE, Reed CE, Makino S: Alpha₁ antitrypsin deficiency: A variant with no detectable alpha₁ antitrypsin, 181:71, 1973.
70. Tarkoff MP, Kueppers F, Miller WF: Pulmonary emphysema and alpha₁ antitrypsin deficiency, *Am.J.Med.*, 45:220, 1968.
71. Teodoropoulos G, Fertakis A, Archimandritis A: Alpha₁ antitrypsin phenotypes in cirrhosis and hepatoma, *Acta Hepato-Gastroenterol.*, 23:114, 1976.
72. Ward MA, Underwood JCE: Alpha₁ antitrypsin deficiency and liver disease in childhood: Genetic, immunochemical, histological and ultrastructural diagnosis, *J.Clin.Path.*, 27:467, 1974.

73. Wilkinkson E, Raab K, Browning C: Familial hepatic cirrhosis in infants associated with alpha₁ antitrypsin SZ fenotipe, J.Pediatr., 85:159, 1974.