

Protein kaybettirici gastroenteropatiler

Dr. Türker EGESEL, Dr. Gonca TATAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara



Dr. Türker EGESEL



Dr. Gonca TATAR

Gastrointestinal sisteme (GIS) normalden fazla protein sekresyonu olduğu durumlarda veya bir başka deyişle GIS'e sekrete edilen protein miktarı hipoproteinemiye neden olacak boyutlara ulaştığında "protein kaybettirici gastroenteropati" den (PKGE) söz edilmektedir. Bu antite ilk kez 1959 yılında ortaya atılmıştır (1). Önceleri karaciğer hastalığı olmayan, idrarda da protein kaybının gösterilemediği durumlarda hastalardaki hipoproteinemiden hiperkatabolik bir durumun sorumlulu olduğu savunulmaktadır. Daha sonraları yapılan çalışmalarla GIS'den de protein kaybının olabileceği kanıtlanmıştır (2, 3).

Normalde GIS hücreleri ile intravasküler kompartman arasındaki protein döngüsü belirli bir dengede tutulmaktadır. Bu dengenin sağlanmasında hidrostatik basınç, osmotik basınç,

intestinal basınç ve epitelial barier önemli görev üstlenmektedir (4). Plazma proteinlerinin GIS'e aşırı miktarlarda geçiş temelde iki mekanizma ile oluşmaktadır.

Intestinal lenfatik obstrüksiyon: çoğunlukla incebarsak düzeyinde olan lenfatik obstrüksiyon sonucunda, plazmanın interstisyal alandan reabsorbsiyonu engellenmekte ve lenfatik damarlarda dilatasyon meydana gelmektedir. Bu olay primer olabileceği gibi, tüberküloz, sarkoidoz, lenfoma, sağ kalp yetmezliği, Crohn hastalığı, Wipple hastalığı, pankreas karsinomu ve retroperitoneal fibrozis gibi nedenlere de bağlı da ortaya çıkmaktadır.

Enterosit bariyerinin yıkılması: GIS'de enterosit bariyerinin ülseratif veya non-ülseratif hastalıklar sonucunda harabiyete uğratılması lumen içersine aşırı protein geçişine neden

Tablo 1. Protein kaybettirici gastroenteropatilerin sınıflandırılması

1. Artmış intestinal basınc (intestinal lenfatik obstruksiyon)

- Intestinal lenfanjiktazi
- Mezenterik lenfatik obstrüksiyon (tüberküloz, sarkoidoz, lenfoma, retroperitoneal fibrozis)
- Sağ kalp basıncının artması (konjestif kalp yetmezliği, konstruktif perikardit)
- Whipple hastalığı
- Crohn hastalığı
- Intestinal endometriozis
- Lenfoma
- Lenfoenterik fistül
- Sklerozan mezenteritis

2. Enterosit bariyerinin yıkılması

a. Ülseratif hastalıklar

- Eroziv gastrit / enterit
- Crohn hastalığı
- Psödomembranöz enterokolit
- Akut graft versus host hastalığı
- Amiloidoz
- Alfa zincir hastalığı
- Benign gastrik ülser
- Özefagus, mide ve kolon karsinomları
- Karsinoid sendrom
- İdyopatik ülseratif jeunoileitis
- Kaposi sarkomu
- Nörofibromatozis
- Ülseratif kolit
- Waldenstrom makroglobulinemisi

b. Non-ülseratif hastalıklar

- Menetrier hastalığı
- Hipertrofik hipersekretuar gastropati
- Viral enteritler
- Intestinal bakterial overgrowth
- Parazitik hastalıklar (malaria, giardia, şistozoma, capillariasis)
- Whipple hastalığı
- Allerjik enterit
- Eozinofilik gastroenterit
- Gluten sensitif entropati
- Tropikal sprue
- Sistemik lupus eritematozis

olmaktadır. PKGE'nin etyolojik ve patofizyolojik sınıflandırılması Tablo 1'de detaylı olarak verilmiştir.

NORMAL ALBUMİN METABOLİZMASI

Normalde insan vücutundan 4.3 g / kg (Erkek: 4.7 g / kg, Kadın: 3.9 g / kg) albumin bulunmaktadır. Albuminin yarılanma ömrü ortalama 20 gündür. Günlük karaciğerden sentez edilen albumin miktarı da 0.15 g / kg / gün'dür ki bu da günlük yıkılan albumin miktarına eşittir (5, 6). PKGE'si olan hastalarda total vücut albumin havuzunun azalması yanında albuminin yarılanma ömründe de belirgin azalma

görülmektedir. Bu hastalarda hepatik albumin yapımı normal yada bir miktar artmış olarak saptanmaktadır. Normal kişilerde plazma proteinlerinin enterik kaybı, protein metabolizmasının küçük bir kısmını kapsamaktadır. Protein döngüsünün tümü göz önüne alındığında ortalama % 10'u enterik kayba uğramaktadır (7).

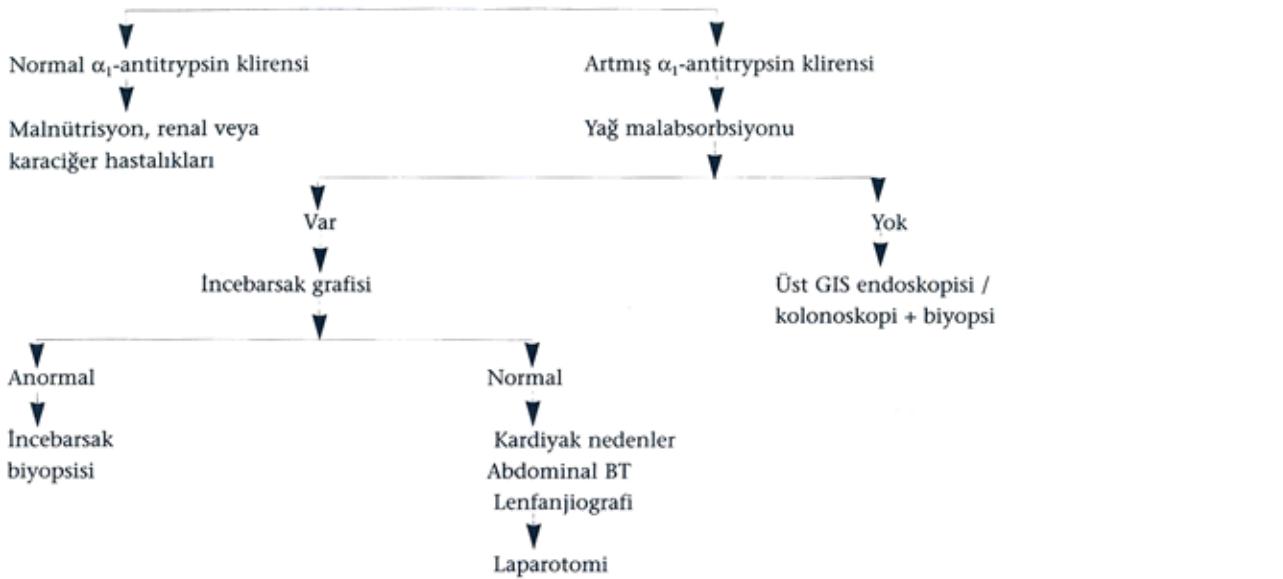
Plazma proteinleri GIS'e geçtikten sonra hızla aminoasitlere parçalanırlar ve tekrar kullanıma geçerler. Eğer bu kayıp, organizmanın sentezleme kapasitesinin üstüne çıkarsa hipoproteinemi gelişir. GIS'de protein kaybı, proteinin moleküler ağırlığından bağımsız olarak oluşmaktadır. Nefrotik sendromla kıyaslandığında, ki burada özellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrarla kaybı söz konusudur, PKGE'de bu seçicilik yoktur ve değişik boyutlardaki proteinler için (örneğin albumin, immünglobulin, seruloplazmin) enterik kayıp molekül ağırlığından bağımsız olarak oluşmaktadır. Organizma bu kayba karşı hepatik protein sentezini arttıracak bir miktar karşı koymaya çalışır. Fakat kayıp devam ettikçe serum protein konstantrasyonu düşmeye devam eder ve sonuca sentez ve kaybın eşitlendiği stabil bir düzeyde kalır (6, 7).

GIS'e protein kaybıyla birlikte lipid, demir, eser element kaybı da görülmektedir. Bu maddelerin kaybına bağlı klinik bulguları da ortaya çıkacağının gözardı edilmemelidir. Ayrıca bu hastalarda lumen içine aşırı lenfosit kaybı da olmakta bu da lenfopeniye yol açarak özellikle hücresel immüniteye önemli bir darbe vurmaktadır (8).

KLİNİK

PKGE'de serum albumin, immünglobulinler (özellikle Ig G, M ve A), fibrinojen, transferrin, seruloplazmin, hormon bağlayıcı proteinler gibi yarılanma ömrü nispeten uzun ve sentez kapasiteleri sınırlı proteinlerin düzeylerinde düşüklükler meydana gelmektedir. Klinik olarak bunlardan en önemli albumin düşüklüğüdür ve kendini ödem ile belli eder. Bununla birlikte anazarka tarzi ödem nadiren görülmektedir. Yine üst ekstremitelerde ve tek taraflı ödemin hakim olduğu durum lenfanjiktazilerde görülmektedir. Bunun dışında diğer protein yapısındaki maddelerin eksiklikleri genellikle klinik belirti vermezler. Yani immünglobulin düşüklüğü artmış enfeksiyon riskine,

Hikaye, fizik muayene, laboratuvar (CBC, ESR, PTZ, PTT, serum elektrolitleri, KCFT, BFT, ANA, serum albumin düzeyi, serum protein ve immünelektroforezi, gaita kültürü, gaitada parazit aranması, serum ve gaitada α_1 -antitrypsin tayini).



* CBC: Tam kan sayımı
 ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı
 PTZ: Protrombin zamanı
 PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı
 KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri
 BFT: böbrek fonksiyon testleri, ANA: Anti-nükleer antikor

Şekil 1. PKGE'li hastaya algoritmik yaklaşım

pıhtılaşma faktörlerindeki düşüklük kanam eğiliminde bir artışa neden olmamaktadır. Hormon bağlayıcı proteinlerdeki düşüklüğe rağmen bunların bağladıkları hormon düzeylerinde (serbest kısımları) bir artış görülmemektedir. Çünkü PKGE'de bu maddelerin düzeyleri nadiren klinik bulgu verecek düzeylere inmektedir (4, 8).

TANI

PKGE'nin tanısının konulabilmesi için öncelikle bu antitenin akılda tutulması gerekmektedir. Hipoproteinemi olan ve proteinürüsü, protein malnütrisyonu ve karaciğer hastalığı olmayan hastalarda GIS'den kayıp ön plana çıkmaktadır. Özellikle GIS semptomları ve lenfopenisi olan hastalarda PKGE kuvvetle düşünülmelidir.

GIS'den protein kaybının gösterilmesinde ^{131}I , ^{125}I , ^{67}Cu , ^{51}Cr ile işaretlenmiş proteinler kullanılmaktadır. Bunlardan en çok tercih edileni ^{51}Cr ile işaretli albumindir. Burada kullanılan maddenin klirensi şu şekilde hesaplanmaktadır:

$C = FV / S$ [C: Klirens, F: ortalama fekal radyoaktivite (cpm/L), V: fekal volüm (ml/24 saat), S: serum radyoaktivitesi (cpm/L)]. İntravenöz olarak verilen dozun % 1'den fazla feçesle atılması GIS'den artmış protein kaybını göstermektedir (9). Sonuçlarının güvenilir olmasına karşın bu tür radyoaktif maddelerle yapılan çalışmaların belirli kısıtlamaları da vardır. Öncelikle bu tür çalışmalarında radyoaktiviteye maruz kalma, pahali olma ve hospitalizasyon gereklmesi gibi dezavantajlar vardır. Bu gün için yukarıda sayılan dezavantajları içermeyen α_1 -antitrypsin klirensinin hesaplanması bu tür hastaların teşhisinde oldukça güvenilir bir metod olarak görülmektedir.

α_1 -antitrypsin karaciğer tarafından sentez edilen, glikoprotein yapısında, albuminin molekül ağırlığına yakın (albumin: 67000 dalton, α_1 -antitrypsin: 50000 dalton) ağırlığı olan ve total serum miktarının yaklaşık % 5'ini oluşturan bir maddedir. Esas görevi de serin proteazlarının inhibisyonunu yapmaktadır (10, 11). Antiproteolitik aktivitesinden dolayı

intestinal proteazlar tarafından çok az miktarda yıkılır ve esas olarak gaitayla bozulmamış bir şekilde atılır (10, 12, 13, 14). α_1 -antitrypsin, PH 3'ün altında yıkımı uğradığı için Zollinger-Ellison'lu hastalarda, mekoniumdaki içeriği fazla olduğu için de bir haftanın altındaki infantlarda bu test kullanılamamaktadır (12, 15). Ayrıca gaitada gizli kan pozitif olan vakalarda da α_1 -antitrypsin klirensi yüksek bulunabilmektedir. Bu nedenle testin yapılması从前 hastalarda gaitada gizli kan bakılması önerilmektedir. Testin yanlış ölçümüne neden olabilecek bir diğer durum da diaredir. Diareli hastalarda, α_1 -antitrypsin klirensi, bu gün için mekanizması açıklanamayan nedenlerle, yüksek çıkmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığı altında, diaresi olmayan hastalarda 24 mL / gün üzerinde, diareli hastalarda ise 56 mL / gün üzerindeki α_1 -antitrypsin klirensinin hesaplanması GIS'e anormal protein kaçğını göstermektedir. Bu test, hem erişkinlerde hem de çocuklarda oldukça güvenilir bir testtir (10).

PKGE'Lİ HASTAYA YAKLAŞIM

PKGE saptandığında ve ya düşünüldüğünde yapılacak tüm işlemlerin tanıya yönelik olması gerekmektedir. Bu tür hastalara algoritmik olarak yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir. Önce-likle iyi bir hikaye ve fizik muayene şarttır. Şikayetlerin başlama zamanı, yaş, GIS ile ilgili olan şikayetlerin varlığının araştırılması önemlidir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, protrombin zamanı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, gaitanın mikrobiyolojik ve parazitolojik incelemesi ilk etapta yapılması gereken işlemlerdir. Daha sonra serum protein elektroforezi ve immün elektroforezi, antinükleer antikor (ANA), serum ve gaitada α_1 -antitrypsin klirensi çalışmaları yapılmalıdır. Eğer α_1 -antitrypsin klirensi normal bulunursa öncelikle protein malnütrisyonu, renal protein kayıpları ve karaciğer hastalıkları araştırılmalıdır. α_1 -antitrypsin klirensi artmış bulunduğuanda, öncelikle birlikte olabilecek bir yağ malabsorbsiyonu varlığını ortaya koymak için gaitada yağ tayini yapılmalıdır. Yağ malabsorbsiyonu olmayan hastalarda üst ve alt GIS'in endoskopik değerlendirilmesi yapılmalı ve histopatolojik

inceleme için biyopsi elde edilmelidir. Böylelikle enterosit bariyerinin yıkımı ile giden ülseratif ya da non-ülseratif hastalıkların büyük çoğunluğunun tanısı konulabilir. Eğer yağ malabsorbsiyonu saptanmış ise incebarsak grafları çekilmeli ve burada bir anormallik saptanır ise incebarsak biyopsisi yapılmalıdır. Kesin tanının konulabilmesi için biyopsilerin birkaç değişik yerden alınması önerilmektedir. Çünkü incebarsak kökenli PKGE yapan sebeplerde genellikle patchy tutulum söz konusudur. Incebarsak grafları de normal bulunmuş olan vakalarda özellikle kardiyak nedenler ekarte edilmelidir. Bu aşamada özellikle genç hastalarda konjenital intestinal lenfanjiektazi kuvvetle düşünülmeli ve lenfanjiogram elde edilmelidir. Erişkin ve yaşlı hastalarda lenfanjiektazinin sekonder sebeplerinin araştırılması amacıyla abdominal bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Eğer tüm bunlara rağmen tanıya ulaşılamamış ise hasta laparatomije verilmelidir (4, 8).

TEDAVİ

Tedavi primer hastalığa yönelik olmalıdır. Örneğin lenfoma, inflamatuvar barsak hastalığı, tüberküloz gibi hastalıkların spesifik tedavileri, Menetrier hastalığında subtotal yada total gastrektomi, konstruktif perikarditte perikardiektomi yapılmalıdır. İntestinal lenfanjiektazinin edinsel sebeplerinin spesifik tedavileri, enterik protein kaybını azaltmaktadır. Konjenital intestinal lenfanjiektazide düşük yağ içerikli diyet ve orta zincirli trigliseritlerden zengin diyet (bunlar taşınmalarında intestinal lenfatik transporata ihtiyaç duymazlar) önerilmektedir.

PKGE'li hastaların tedavisinde bir diğer önemli konu da ödem tedavisiidir. Buradaki ödemin tedavisinde diüretiklerin etkileri pek yoktur. Eksternal elastik bandajların kullanımı ödem tedavisinde oldukça faydalıdır. Ayrıca ekstremitelerin olusacak yaralara karşı korunması da bir diğer önemli konudur. Birlikte görülebilecek enfeksiyonlar hızlı ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Tüm bu çabalar sonucunda uygun tedaviyle hastaların yarısından çoğunda klinik başarı elde edilebilmektedir (4, 7, 8).

KAYNAKLAR

- Editorial. Protein-losing gastroenteropathy. Lancet 1959; (1): 351.
- Citrin Y, Sterling K, Halsted JA. Mechanism of hypoproteinemia

associated with giant hypertrophy of gastric mucosa. N Engl J Med 1957; 257, 906.

- Holman H, Nickel WF, Slesenger MH. Hypoproteinemia antedat-

- ing intestinal lesions and possibly due to excessive serum protein loss into the intestine. Am J Med 1959; 27: 963.
4. Sussman NL, Sutton FM.: Miscellaneous diseases of the small intestine. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (ed): *Textbook of Gastroenterology*, first edition, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1991, p. 1572-1574.
 5. Pollak VE, Pesce AJ. Maintenance of body protein hemostasis. In Frohlich ED (ed): *Pathophysiology of Altered Regulatory Mechanisms in Disease.*, JB Lippincott, Philadelphia, 1972, p. 195.
 6. Waldmann TA. Protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1966; 50: 422.
 7. Waldmann TA. Protein-losing gastroenteropathies. In Haubrich WS, Kalser MA, Roth JL, Schaffner F. (ed), *Bockus Gastroenterology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p. 1814.
 8. Brasitus TA, Bissonnette BM. Protein-losing gastroenteropathy. In Sleisenger MH, Fordtran JS (ed): *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology Diagnosis Management*, 6th edition, WB Saunders Company, philadelphia, 1998, p. 369-375.
 9. Quigley EMM, Ross IN, Haeney MR, et al. Reassessment of fecal alpha-1-antitrypsin excretion for use as a screening test for intestinal protein loss. J Clin Pathol 1987; 40: 61.
 10. Strygler B, Nicor MJ, Santangelo WC, et al. (1-Antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. Gastroenterology 1990; 99: 1380.
 11. Crawford IP. Purification and properties of normal human alpha-1-antitrypsin. Arch Biochem Biophys 1973; 156: 215.
 12. Florent C, L'Hidrondel C, Dexmazures C, et al. Intestinal clearance of (1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1981; 81: 777.
 13. Schmidt PN, Blirup-Jensen S, Svendsen PJ, Wandall JH. Characterization and quantification of plasma proteins excreted in faeces from healthy humans. Scand J Clin Lab Invest. 1995; 55: 35.
 14. Sharp HL. The current status of alpha-1-antitrypsin, a protease inhibitor, in gastrointestinal disease. Gastroenterology 1976; 70: 611.
 15. Ryley HC, Neale L, Brogan TD, Bray PT. Plasma proteins in meconium from normal infants and from babies with cystic fibrosis. Arch Dis Child 1974; 49: 901.

Yapabileceğin en iyi yatırımlardan biri, işinde göstereceğin performanstır