

Adenozin Deaminaz Metabolizması ve Klinik Önemi

Yük.Kim.Müh. Oya KÖYLÜOĞLU¹, Dr. İclal MERAM¹,
Dr. Yüksel ÖZDEMİR²

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı,
GAZİANTEP

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı,
ŞANLIURFA

✓ Adenozin deaminaz (E.C. 3.5.4.4; ADA; Adenozin aminohidrolaz) pürin yıkım yolunda adenozin ve 2'-deoksiadenozinin sırasıyla inozin ve 2'-deoksiinozine hidrolitik yolla dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Lenfosit proliferasyonu ve diferansiyeli için ihtiyaç duyulup, T lenfositlerde biyolojik aktivitesi tespit edilmiştir.

ADA'nın, serumda ADA₁ ve ADA₂ formları halinde 2 tip izoenzimi bulunmaktadır. Adenozin deaminaz; inozin, deoksiinozin, guanozin vb. gibi maddelerle kompetitif olarak inhibisyon göstermektedir. Tüberküloz gibi bazı immun sistemi etkileyen enfeksiyon hastalıklarında ADA aktivitesi artmaktadır. Bu nedenle serum ADA aktivite düzeyi immun fonksiyonların değerlendirilmesinde uygun bir kriter olmaktadır.

İmmunitiyi etkileyen hastalıkların tedavileri sonrasında bu enzimin aktivitesinin düştüğü gözlenmiştir. ADA enzim aktivitesinin ölçülmesinin bazı immun hastalıkların tedavisinde ve takibinde klinik açıdan faydalı olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: ADA, pürin katabolizması, immunité

✓ Metabolism of Adenosine Deaminase and Clinical Utility

Adenosine deaminase is an enzyme that catalyzes the hydrolytic degradation of adenosine and 2'-deoxyadenosine into inosine and 2'-deoxyinosine, respectively, in the purine degradation pathway. It is necessary for the proliferation and differentiation of lymphocytes and its biological activity is detected in T lymphocytes.

Two types of isoenzymes, namely ADA₁ and ADA₂ are present in the serum. Molecules such as inosine, deoxyinosine and guanosine competitively inhibit ADA. ADA activity increases in infections involving the immune system such as tuberculosis. Therefore, serum ADA activity level may be a useful criteria in the evaluation of immune function.

The activity of this enzyme is diminished following the treatment of diseases affecting the immune system. The determination of ADA activity may provide useful information in the treatment and follow up of patients with immune disorders.

Key words: ADA, purine catabolism, immunity

Adenozin Deaminazın Biyokimyası

Adenozin deaminaz (E.C 3.5.4.4; Adenozin aminohidrolaz) pürin yıkım yolunun bir enzimi olup adenozin ve 2'-deoksiadenozinin sırasıyla inozin ve 2'-deoksiinozine hidrolitik dönüşümünü katalizlemektedir⁽¹⁾. Konstitütif bir enzim olan ADA insan vücudunda yaygın olarak bulunmaktadır. En fazla dalakta, en

az miktarda ise tiroid dokusunda yer almakta olan ADA, hücrenin sitoplazmasında lokalize olmaktadır⁽²⁻⁴⁾.

Serum ADA aktivite düzeyi immun fonksiyonun değerlendirilmesinde uygun bir kriter olmaktadır. İmmunitenin arttığı durumlarda serum ADA aktivitesi artmakta, zayıfladığı durumlarda ise aktivite düzeyi

rosit adenozin deaminazın bu üç formu üzerinde İngiltere, Afrika ve Hindistan'da araştırmalar yapılmış ve bu ülkelerde eritrosit ADA₁ formunun ADA₂ ve ADA₂₋₁ formlarına oranla fazla olduğu görülmüştür⁽⁹⁾.

Adenozin Deaminazın Substratları

İnsan eritrositlerinde adenozin deaminaz için kullanılan substratlar ve kinetik özellikleri Tablo I'de verilmektedir⁽¹⁸⁾. Agarwal ve ark.ları yapmış oldukları çalışmalarda 2'-karbonun substrat bağlamada önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir. Adenozinin karbonhidrat bölümündeki değişiklikler enzim reaksiyonunun V_{max}'larında orta bir etkiye sahip iken K_m değerlerinde etki daha çarpıcı olmaktadır. Adenozinin, 2'-deoksiadenozinde olduğu gibi "OH" grubunun yerine "H" grubunun gelmesi ile K₁ değerlerinde artma görülmektedir. K_m'deki bu artış yaklaşık dört

kattır. 6-Metilselenopürin ribonükleozidin K_m değeri adenozine yakın olmaktadır. 6-Kloropürin ribonükleozid ve 2,6-diaminopürin ribonükleozidin eritrosit enzim V_{max}'ları adenozin ile kıyaslanabilir değerde olmasına karşılık K_m değerinin yaklaşık 4 kat daha yüksek olduğu görülmektedir⁽¹⁸⁾.

Adenozin Deaminazın İnhibisyonu

İnsan eritrositlerinde adenozin deaminaz inhibitörleri ve K_i değerleri Tablo II'de verilmektedir⁽¹⁸⁾. 2-fluoroadenozin ve 2-fluorodeoksiadenozin, enziminin etkili inhibitörleri arasında yer almakta olup, 2-fluorodeoksiadenozinin K_i değeri 2-fluoroadenozinden üç kat daha azdır. K_i değeri 17 mM olan N⁶-metiladenozin, adenozin deaminazın kompetitif inhibitörüdür. Koroner vazodilatör olarak kullanılan dipridamolün 0.1 m/L kon-

Tablo I. Adenozin Deaminaz Substratlarının Kinetik Özellikleri⁽¹⁸⁾.

	K _m	V _{max}
Adenozin	25	100
Formisin	1.000+	750-850
8-Azaadenozin	130	310
Tubersidin	++	++
Toyokamsin	++	++
6-Kloropürin ribonükleozid	1000	91
2,6-Diaminopürin ribonükleozid	74	91
2-Fluoroadenozin	++	++
2-Fluorodeoksiadenozin	++	++
6-Metilselenopürin ribonükleozid	27	88
2'-Deoksiadenozin	7	60
Ksilosiladenin	33	62
Arabinosiladenin	100	47
3'-Deoksiadenozin	41	110
3'-Amino-3'-deoksiadenozin	133	89
4'-Tioadenozin	13	43

+ : Km değeri çok yüksek olduğu için kesin değerlendirme güçtür.

++ : 10 dakika inkübasyon sonunda aktivite alınmamıştır.

Tablo II. İnsan Eritrosit Adenozin Deaminaz İnhibitörleri⁽¹⁸⁾.

İnhibitörler	K _i (mM)
İnozin	116
2'-Deoksiinozin	60
Guanozin	140
2-Fluoroadenozin	60
2-Fluorodeoksiadenozin	19
N ⁶ -Metiladenozin*	17
N ¹ -Metiladenozin	275
N ⁷ -Metilinozin	+
N ⁷ -Metilguanozin	+
6-Tioguanozin	92
6-Tioinozin	330
6-Metiltioinozin*	270
Arabinozil 6-tiopürin	360
Tubersidin	+
Toyokamsin	+
Dipridamol	+
Koformisin	0.01

* : N⁶-metiladenozin ile zayıf substrat aktivitesi elde edilmiştir. 6-Metiltioinozin ve N¹-metiladenozinin substrat aktivitesi elde edilememiştir.

+ : 1 M/L konsantrasyonda inhibisyon alınamamıştır. Dipridamol 0.1 M/L konsantrasyonda kullanılmıştır.

gözlenmektedir⁽²⁵⁾. Eklem hastalıklarında eklem sıvısı ADA aktivitesi yüksek bulunmaktadır. Seropozitif romatoid artrit, seronegatif poliartrit, juvenil kronik artritlerde eklem sıvısı ADA aktivitesinde artma görülmektedir⁽²⁶⁾. Psoriasisli hastalarda deri ve plazmada ADA aktivitesi düşük, eritrosit ADA aktivitesi yüksek bulunmuştur⁽²⁷⁾. Tüberküloz hastalarında beyin omurilik sıvısı (BOS) ve periton sıvısında ADA aktivitesi, tüberküloz menenjitde BOS ADA aktivitesinde olduğu gibi yüksek bulunmaktadır. Bakteriyel ve viral menenjitde bu yükseklik tüberküloz menenjitdekinden daha az miktarda olmaktadır⁽²⁸⁻³⁰⁾. Tüberküloza bağlı olarak gelişen asitte sirozun olup olmamasından bağımsız olarak ADA aktivitesinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir⁽³¹⁾.

Eintracht ve ark.ları, tüberküloz menenjitli hastalarda BOS ADA aktivitesini 6.9 U/L, serum ADA aktivitesini 47.8 U/L olarak bulmuşlardır⁽³²⁾. Tüberkülozlu çocuklarda ortalama serum ADA aktivitesi (60.0 IU/L) kontrollerle kıyaslandığında (32.1 IU/L) önemli ölçüde artış göstermektedir ($P<0.001$). %100 sensitiviteli tüberkülozun tanısında serum ADA cut off değeri >42 IU/L bulunmuştur⁽³³⁾. Kuyucu ve ark.ları, akciğer tüberkülozlu çocuklarda serum ADA aktivitesini sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p<0.001$)⁽³⁴⁾. Tüberküloz plevral efüzyonlarda ADA aktivitesinin kontrollerden yüksek olduğu söylenmektedir. Tüberkülozlu hastaların serumlarında bulunan ADA aktivitesi plevral efüzyonlarda bulunan ADA aktivitesinden düşük bulunmaktadır^(35,36). Tüberküloz hastalarında serum ve plevra sıvısı ADA aktivitesindeki artış hücrel immunité ile ilgilidir. Tüberküloz hastalarında immunitenin hücrel düzeyde olması nedeniyle, gerek lenfositlerdeki ADA enziminin artışı, gerekse bu hücrelerin turn-

overinin yüksekliği tüberküloz hastalarındaki serum ADA enziminin kontrol grubuna göre yüksekliğinden sorumlu olabilir⁽³⁷⁾. Bu nedenle tüberküloz tanısında plevral efüzyonlarda ve serumda ADA aktivitesinin ölçülmesi anlamlı bir kriter olarak açıklanmaktadır^(33,38). Siroz, peritoneal malignensi, alkolik hepatit, kronik aktif hepatit ve hepatomalı hastalarda serum ADA aktiviteleri kontrollerden daha yüksektir^(20,39).

Tifo ve brusella hastalarında serum ADA aktiviteleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir artma görülmektedir^(6,29,40). ADA'nın inhibisyonu ratlarda in vivo olarak endotoksine bağlı sitokinlerin etkinliğini zayıflatmaktadır⁽⁴¹⁾.

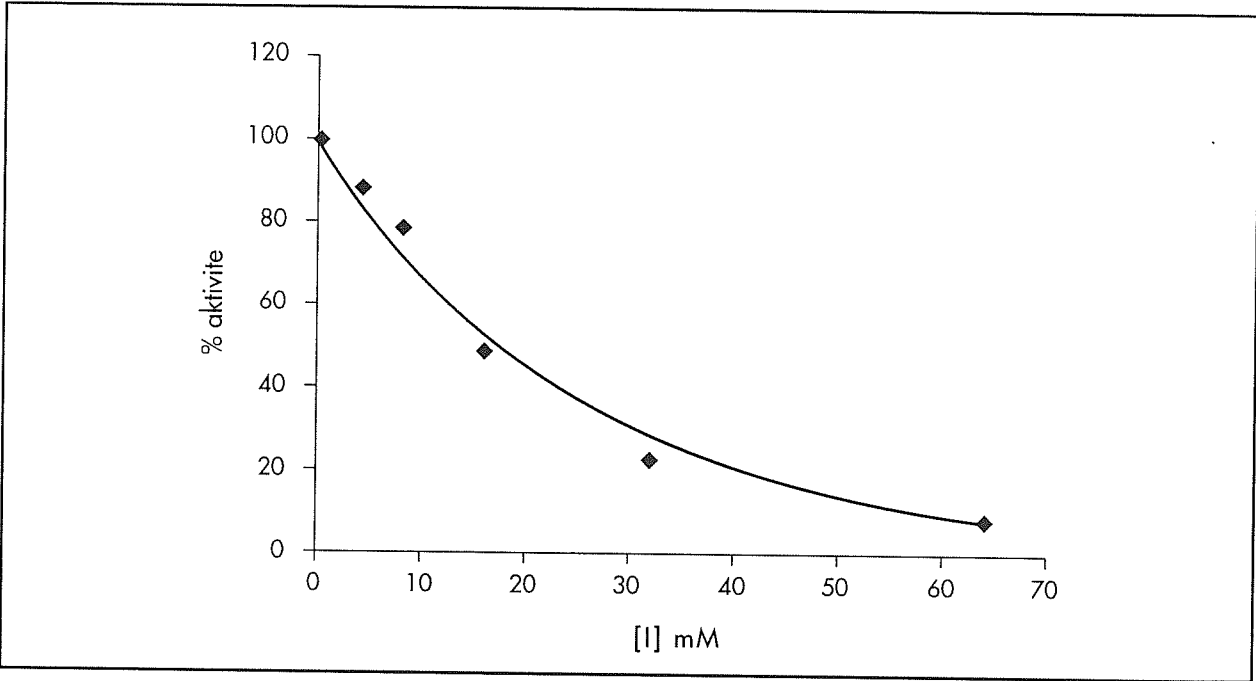
Birçok araştırmalar ADA enzimi ile kanser arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Biyolojik sıvılarda ve tümörlerde, değişik kanser gruplarında yapılan çalışmalar sonunda yüksek ADA aktivitesi alınmakta olup, kemoterapi sonunda ADA aktivitesinin düştüğü gözlenmektedir. T hücre lösemili hastalarda serum ADA aktivitesi yükselmektedir⁽⁶⁻⁸⁾. Gastrik kanserli hastaların gastrik sıvılarında ADA aktivitesi kontrollerden daha yüksek bulunmaktadır⁽⁸⁾. Cilt kanserinde ve beyin tümörlü hastalarda ise serum ADA aktivitesinde kontrollere oranla önemli bir değişme gözlenmemektedir^(7,17). Bizim çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda serum ADA aktivitesinde sağlıklı kontrollere oranla önemli bir artış görülmüştür ($p<0.001$). Kanserli dokuda ADA aktivitesinin artışı, hızlı büyüyen dokuda pürin nükleotidlerine olan fazla gereksinimi karşılamaya yönelik bir davranış olarak değerlendirilmektedir⁽⁴²⁾.

Böbrek hastalarında eritrosit ADA üzerine hemodiyaliz etkisi incelendiğinde, hemodiyaliz öncesi aktivitenin düştüğü ve hemodiyaliz sonrası aktivitenin arttığı görülmektedir⁽⁴³⁾. Bizim çalışmamızda Tip II Diabetes Mellituslu hastalarda ADA aktivitesinin kont-

21. Kane BJ, Kuhn JG, Roush MK. Pentostatin: An adenosine deaminase inhibitor for the treatment of hairy cell leukemia. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 939-947.
22. Kellems RE, Yeung CY, Ingolia DE. Adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiencies. *Trends Genet* 1985; 1: 278-283.
23. Seegmiller JE. Overview of possible relation of defects in purine metabolism to immune deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 451: 10-19.
24. Franco R, Aran JM, Colomer D, et al. Association of adenosine deaminase with erythrocyte and platelet plasma membrane: An immunological study using light and electron microscopy. *J Histochem Cytochem* 1990; 38: 653-658.
25. Jaqueti J, Martinez-Hernandez D, Hernandez-Garcia R, et al. Adenosine deaminase in pregnancy serum. *Clin Chem* 1990; 36: 2144.
26. Pettersson T, Klockars M, Weber TH, et al. Adenosine deaminase activity in joint effusions. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 365-369.
27. Köse K, Utaş S, Yazıcı C, Akdas A, Kelestimur F. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1121-1126.
28. Piras MA, Gakis C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1973; 14: 311-317.
29. Gakis C, Calia GM, Naitana AGV, et al. Serum and pleural adenosine deaminase activity. *Chest* 1991; 99: 1555.
30. Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, et al. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1991; 99: 355-357.
31. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for periton tuberculosis. *Tuberculosis* 2001; 81: 243-248.
32. Eintracht S, Silber E, Sonnenberg P, et al. Analysis of adenosine deaminase isoenzyme -2 (ADA2) in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 134-141.
33. Mishra P, Yusaf S, Ali Z, et al. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in children with tuberculosis. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 175-178.
34. Kuyucu N, Karakurt C, Bilaloğlu E, et al. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: Diagnostic value in serum. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 245-247.
35. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a bayesian analysis. *Chest* 1999; 116: 97-103.
36. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy. *Arch-Intern Med* 1998; 158: 2017-2021.
37. Erel Ö. Adenozin deaminaz (ADA) enziminin kinetik özellikleri, otomatik analizör ile aktivite ölçümü, tüberküloz ve lepra hastalarında serum ADA aktivitesi ve bazı biyokimyasal parametreler. *Uzmanlık Tezi, Elazığ*, 1993.
38. Antony VB. Adenosine deaminase isoenzymes and pleural tuberculosis. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 326-327.
39. Kobayashi F, Ikeda T, Marumo F, et al. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 266-271.
40. Khosla SN, Kumar D, Singh V. Lymphocytic adenosine deaminase activity in typhoid fevers. *Postgrad Med J* 1992; 68: 268-271.
41. Tofovic SP, Zacharia L, Carcillo JA, Jackson EK. Inhibition of adenosine deaminase attenuates endotoxin-induced cytokines in vivo in rats. *Shock* 2001; 16: 196-202.
42. Köylüoğlu O, Erbağcı AB, Bayram N, ve ark. Akciğer kansinömlü hastalarda yüksek serum adenozin deaminaz aktivitesi ve pürin nükleotid yıkımı ile ilişkisi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001; 6: 87-91.
43. Severini G. Uremic toxins and adenosine deaminase activity. *Clin Biochem* 1994; 27: 273-276.
44. Erbağcı AB, Araz M, Köylüoğlu O, et al. Elevated adenosine deaminase activity is not implicated in microvascular complications of type 2 diabetes mellitus except HbA_{1c}. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000; 3: 95-99.

DÜZELTME

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi'nin cilt: 19, sayı: 1, Ocak-Mart 2002 sayısında yayınlanan "**Kalsiyum Glukonat, Potasyum Klorür ve Sodyum Bikarbonat'ın İnsan Eritrosit Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Enzimi Üzerine *In Vitro* Etkileri**" başlıklı makalenin şekilleri yerine, bir başka makalenin şekilleri basılmıştır. Makalenin orijinal şekilleri aşağıda sunulmuştur.



Şekil 1. Kalsiyum glukonatın 5 farklı konsantrasyonu kullanılarak elde edilen %aktivite-[I] grafiği.