

22605

T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Anabilim Dalı

ADENOZİN DEAMİNAZ AKTİVİTESİNİN PLÖREZİLERİN AYIRICI TANISINDAKİ ÖNEMİ

(DOKTORA TEZİ)

Arş. Gör. Birgül IŞIK

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Nuriye METE

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

DIYARBAKIR — 1992

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	1
GİRİŞ ve AMAC	2
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL ve METOD	23
BULGULAR	29
SONUÇLAR	35
TARTIŞMA	37
ÖZET	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44

ÖNSÖZ

YetiŒmemde büyük katkıları olan,değerli Hocam Prof. Dr.Güneri ERDEM'i rahmetle anıyorum.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen danışman Hocam Sayın Doç.Dr.Nuriye METE'ye, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Turhan ÜZDEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Birgöl İŞİK

Diyarbakır - 1992

GİRİŞ ve AMAC

Adenozin deaminaz (ADA), purin katabolizmasında adenozinin-inozine, deoksiadenozinin deoksiinozine hidrolizini kataliz eden bir enzimdir (E.C. 3.5.4.4) (5,7,16,25,26,29,31,39,48,51).

ADA, organizmada birçok dokuda yaygın olarak bulunmasına rağmen, lenfoid dokuda büyük bir öneme sahiptir (6,7,15,31,33,45). Özellikle T-lenfositler olmak üzere lenfositlerdeki düzeyi eritrositlerden 10 kez daha yüksektir. Aynı zamanda T-lenfositlerin aktivitesi B-lenfositlere göre de daha yüksektir (7,26,33,47).

Bu enzimin aktivitesi, ciddi kombine immün yetmezlikte azalması nedeni ile önem kazanmıştır (2).

1956 yılında Max Wintrob; lenfosit ve fonksiyonlarını anlattığı yazısında lenfositlerin lenf nodüllerinde stratejik pozisyonda olduklarını, adenozinaz enziminin zengin olmaları nedeni ile lenfositlerin toksik ürünlerin yıkımının gerçekleştiği önemli yerler olduğunu ileri sürmüştür (19). Böylece yaklaşık 36 yıl önce ADA eksikliği ile immün fonksiyon arasındaki ilgiye işaret edilmiştir (19).

ADA aktivitesi, mikobakteriyel antijene karşı hücre sel immün yanıtın bir sonucu olarak artar. Bu da T-lenfositlerin olgunlaşma süresine bağlıdır. T-lenfositlerde bol bulunan bir enzim olan ADA'nın, hücre sel immünitenin uyarıldığı hastalıklarda plazma aktivitesinin yüksekliği bildirilmiştir (31). Tüberkülozda bu hastalıklardan biridir.

ADA plevral kavitedeki hücreler tarafından sentezlenir. Bu nedenle plevra sıvısındaki ADA aktivitesi serumdan daha yüksektir (48).

Çok çeşitli nedenlerle oluşabilen plevra sıvıları arasından, tüberküloz plöreziye bağlı olanların tanısını sağlamak oldukça güç ve bazen imkânsız olmaktadır. Son yıllarda tüberküloz plöreziye bağlı plevra sıvılarında diğer hastalıklardan kaynaklanan sıvılara göre ADA düzeylerinin ayırıcı tanıyı kesinleştirecek derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir (3,7,16,26,27,28,31,37,48).

Bu bilgilerin ışığında tüberküloz plörezinin ayırıcı tanısında ADA düzeylerinin önemini araştırmayı, ayrıca bu tayin metodunun laboratuvarımızda rutin kullanılmasını sağlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Akciğerler,göğüs boşluğunda birbirinden mediastinum ile ayrılmış sağ ve sol bir çift organdır (22).Ağırlıkları şahsın yaşı,boyu,cinsiyeti ve beden yapısına göre değişmekle beraber sağ akciğer 625 gr.,sol akciğer 560 gr.dır.

Yarım koni şeklinde olan bir akciğerin; bir tepesi, bir tabanı,iç ve dış yüzeyle vardır.Konveks olan dış yüz (facies costalis) en geniş yüzdür ve kostaların iç yüzü ile temastadır.iç veya mediastinal yüz (facies mediastinalis) hafif konkavdır.Akciğeri mediastene bağlayan hilus bu yüzdedir.Akciğerin tabanı (facies diaphragmatica) konkavdır ve diyafragmanın konveks üst yüzü üzerine oturur.

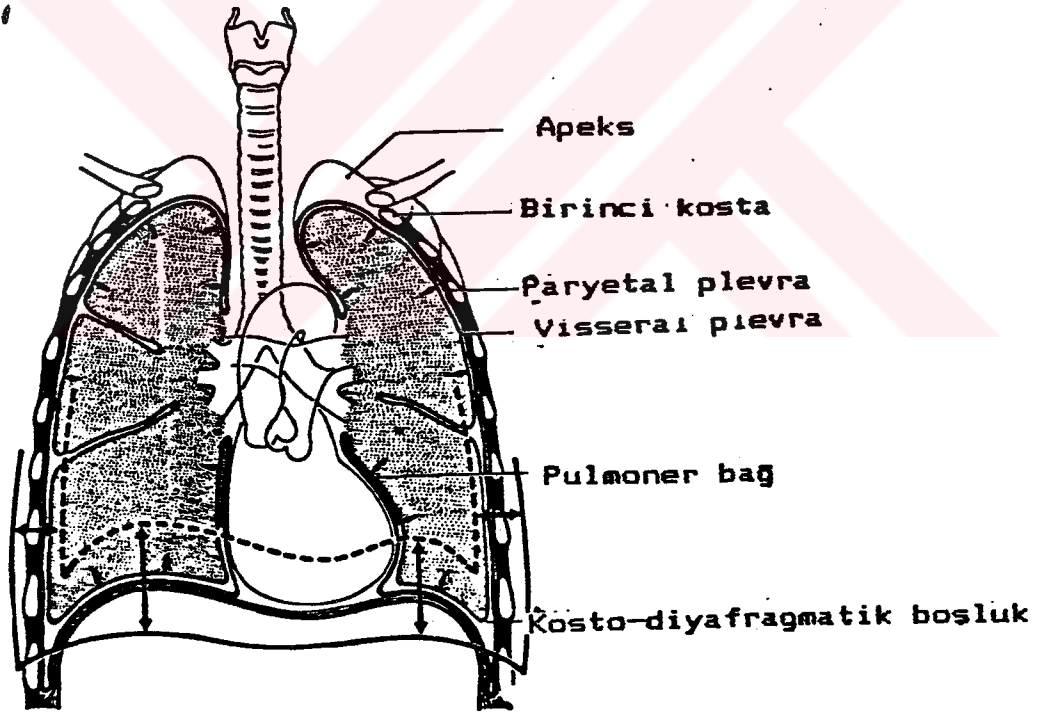
Sağ akciğerin altında karaciğerin yer alması nedeni ile sola doğru daha kısa fakat daha geniştir.Sol akciğer ise kalbin yerleşimi nedeni ile sağa göre daha ince fakat ondan daha uzundur.

Akciğerler fissür denen yarıklarla loblara ayrılır. Sağda iki,solda bir fissür vardır.Sağdaki iki fissür sağ akciğeri üç loba,soldaki tek fissür sol akciğeri iki loba ayırır.Loblar yalnız dış yüzeylelerinde değil,birbirlerine temas eden iç yüzeylelerinde de visseral plevra ile örtüldürler.

Loblar,segmentlere ayrılır.Segmentler özel bronşu,arteri,veni olan akciğer üniteleridir.Segmentler yalnız anatomik değil,fonksiyonel birer ünitedirler.Her segment tepesi hilusa doğru yönelmiş ve tabanı akciğer yüzeyinde

bir piramit şeklindedir.Arter ve bronşu tepesinden girer, dallanarak orta kısmında perifere doğru ilerlerler.Arter, alveoller hizasında kapiller ağı ayrılır.Kapiller ağdan başlayan venalar,segmentler arası bölgede hilusa ilerlerler.Bir segmentin venası komşu segmentlerden kan alabileceği gibi,aynı şekilde komşu segmentin venalarına da gidebilir.

Lob ve segment ayırımında sağ ve sol akciğerler arasında fark vardır.Sağ akciğerin orta yerinde lingula bulunur.Fakat lingula ayrı bir lob değildir,sol üst lobun içerisinde bulunur (8) (Şekil-1).



Şekil-1: Göğüs ve Akciğerin Bölümleri (17).

Sağ akciğerde 10,sol akciğerde 9 esas bronkopulmoner segment ayırtdılır.Segmental bronşlar çapları gittikçe küçülerek birçok kez dallanırlar.Çapları 1 mm'den az ve

duvarları kıkırdaktan yoksun olunca bronşiyol olarak tanımlanırlar. Bronşiyollerin duvarlarında kıkırdak ve bez bulunmaz. Epitel tek katlı prizmatik titrek tüylüdür. Bronşiyoller dallanıp incelmeyi sürdürürler. Solunum sisteminin gaz değişimi yapmaksızın sadece iletme yarayan, en küçük çaplı son dallarına terminal bronşiyoller denir (22). Terminal bronşiyollerin ilerisinde kalan kısmı, gaz alış verişinin meydana geldiği akciğer parankimi teşkil eder. Her terminal bronşiyol 2-3 respiratuar bronşiyole ayrılır (Kısaltılarak terminal bronşiyollerden ayrılan respiratuar bronşiyollere birinci sıra, bunların dallanması ile meydana gelenlere ikinci sıra, ikinci sıranında dallanması ile meydana gelenlere üçüncü sıra respiratuar bronşiyol denir). Bu bronşiyollerin içlerini örten epitel küboiddir, duvarlarında yer yer alveoller görülmeye başlar. Üçüncü sıra respiratuar bronşiyol iki veya daha fazla kanala (ductus alveolaris) ayrılır. Alveol kanallarından her biri 2-5 atriaya, her atriada 2-4 alveol keseciğine (sacculus alveolarise) ayrılır. Bu son oluşumların duvarlarını yanyana sıralanan, 0.075-0.2 mm çaplı alveoller oluşturur.

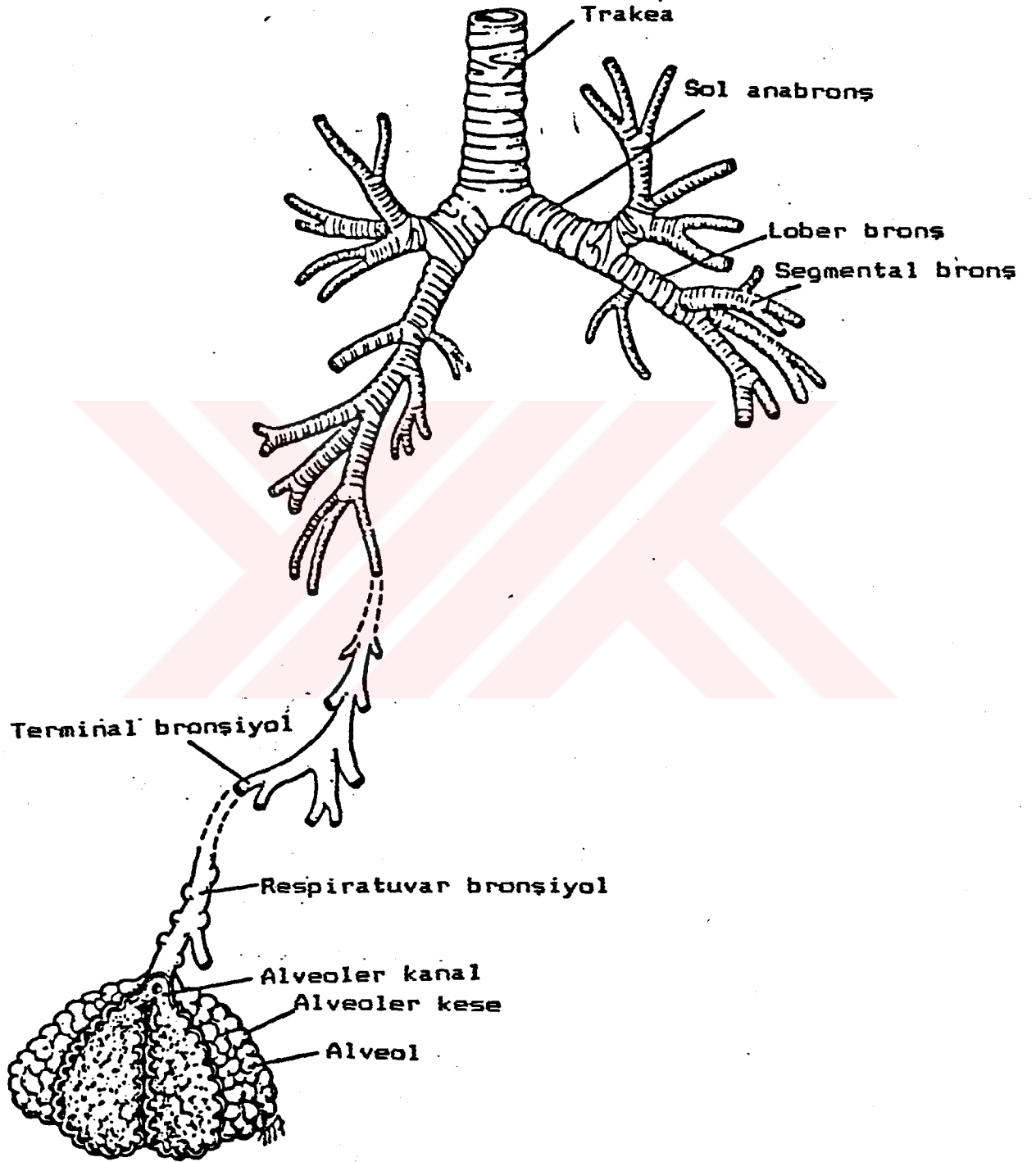
İki akciğerde ortalama 750 milyon kadar alveol vardır. Bunların meydana getirdiği solunum yüzeyi 55-100 m², ortalama 75 m² dir. Alveollerin iç yüzü alveol epiteli ile örtülüdür. Bu epitel iki tip hücreden meydana gelir. Bunlar;

- a) Tip I alveol hücreleri: 0.1-0.2 mikron kalınlığında, gaz difüzyonu için çok elverişli yassı hücrelerdir. Bu hücrelerin orjini trakea-bronşiyal ağacı döşeyen epitelle ay-

nıdır.Yani endodermal orjinlidirler (8).Geniş fakat çok ince stoplazmaları içinden hava ile kan arasında gaz değişimi olur (13).

b) Tip II alveol hücreleri;tip I hücrelerden daha az,fakat daha büyüktür.Birçok mitokondri ihtiva eden geniş stoplazmaları vardır. Mezodermal orjinlidirler ve antiatelektazik bir faktör olan sürfaktanı salgırlarlar.

Komşu alveoller arasında bunları birbirine bağlayan delikler vardır.Bu deliklere Kohn delikleri (Porus alveolaris) denir.Bu delikler küçük sahaların atelektazisine mani olurlar.Bu respiratuar bronşiyol tıkanıdığı zaman, porus alveolarisler aracılığıyla komşu alveollerden bronşiyolu tıkanan saha havalanabilir.Akciğerin pnömonik enfeksiyonlarında bakteri içeren eksüdanın bu delikler aracılığı ile komşu alveollere geçmesi ve bu şekilde hastalığın yayılması mümkündür (8) (Şekil-2).



Şekil-2: Akciğerler içinde bronşların dallanması (46).

PLEVRA SIVISI

Plevra, ince bir konnektif doku tabakası ve bunu örten tek katlı mezotel hücrelerinden yapılmıştır. Göğüs kafesinin kostovertebral kısmının iç yüzünü örten plevraya paryetal plevra, loblar arasınada girerek akciğerin dış yüzünü örten plevraya visseral plevra denir (8).

Paryetal plevra, mamma interna ve interkostal arterlerden kan alır ve venöz kanını da azygoz ven ile anonim vene verir. Visseral plevra ise, büyük dolaşımdan bronşiyal arterlerden gelen kapillerler yoluyla kanlanır, venöz kanını da pulmonel venlere döker (1).

Paryetal plevra sistemik dolaşımdan damarlandığı için, kapillerin ortalama hidrostatik basıncı nisbeten yüksektir (30 cm H₂O). Visseral plevra pulmoner arterle kanlandığından daha düşük hidrostatik basınca sahiptir (11 cm H₂O). Bu hidrostatik basınç farkı nedeni ile normal plevra sıvısı paryetal plevra kapillerinin arteriyel kısmından filtre olur ve bu sıvının büyük bir kısmı visseral plevranın ince konnektif dokusunda bulunan akciğer dolaşımı ile özellikle lenfatikleri tarafından reabsorbe edilir (8). Bu basınçlar arasındaki etkileşimler Starling yasasıyla düzenlenmiştir. Bu yasaya göre (4),

$$F = [K (P_c - P_{pI}) - (\pi_c - \pi_{pI})]$$

F = Kapillerde plevra boşluğa sıvı hareketi.

K = Filtrasyon katsayısı

P_c = Kapiller hidrostatik basıncı

P_{pI} = Intraplevral basınç

Π_c = Plazma onkotik basıncı

Π_{pI} = Plevral sıvının onkotik basıncı

$P_c - P_{pI}$ = Hidrostatik basınç gradienti

$\Pi_c - \Pi_{pI}$ = Onkotik basınç gradienti

Plevranın paryetal bölüm kapillerinde hidrostatik basınç 30 cm H₂O, plevral basınç ise -5 cm H₂O'dur. Yukardaki denklemde bu değerleri yerine koyarsak, oluşan hidrostatik basınç farkı:

$$30 \text{ cm H}_2\text{O} - (-5 \text{ cm H}_2\text{O}) = 35 \text{ cm H}_2\text{O'dur}$$

Bu nedenle 35 cm₂H O basınçla sıvı paryetal plevranın kapillerinden plevra boşluğa doğru hareket eder. Bunun yanında plazmada var olan onkotik basınç, bu akıma ters bir etkileşime neden olur. Plazmada onkotik basınç 34 cm H₂O'dur. Ayrıca plevral boşlukta mevcut çok az miktar protein içeriği nedeniyle 5 cm H₂O kadar onkotik basınç mevcuttur. İkisi arasındaki fark:

$$34 \text{ cm H}_2\text{O} - 5 \text{ cm H}_2\text{O} = 29 \text{ cm H}_2\text{O'dur}$$

Yani sonuç olarak paryetal kapillerinden, 35 cm H₂O - 29 cm H₂O = 6 cm H₂O'luk bir basınç farkı ile kapillerden plevral boşluğa sıvı geçişi olur.

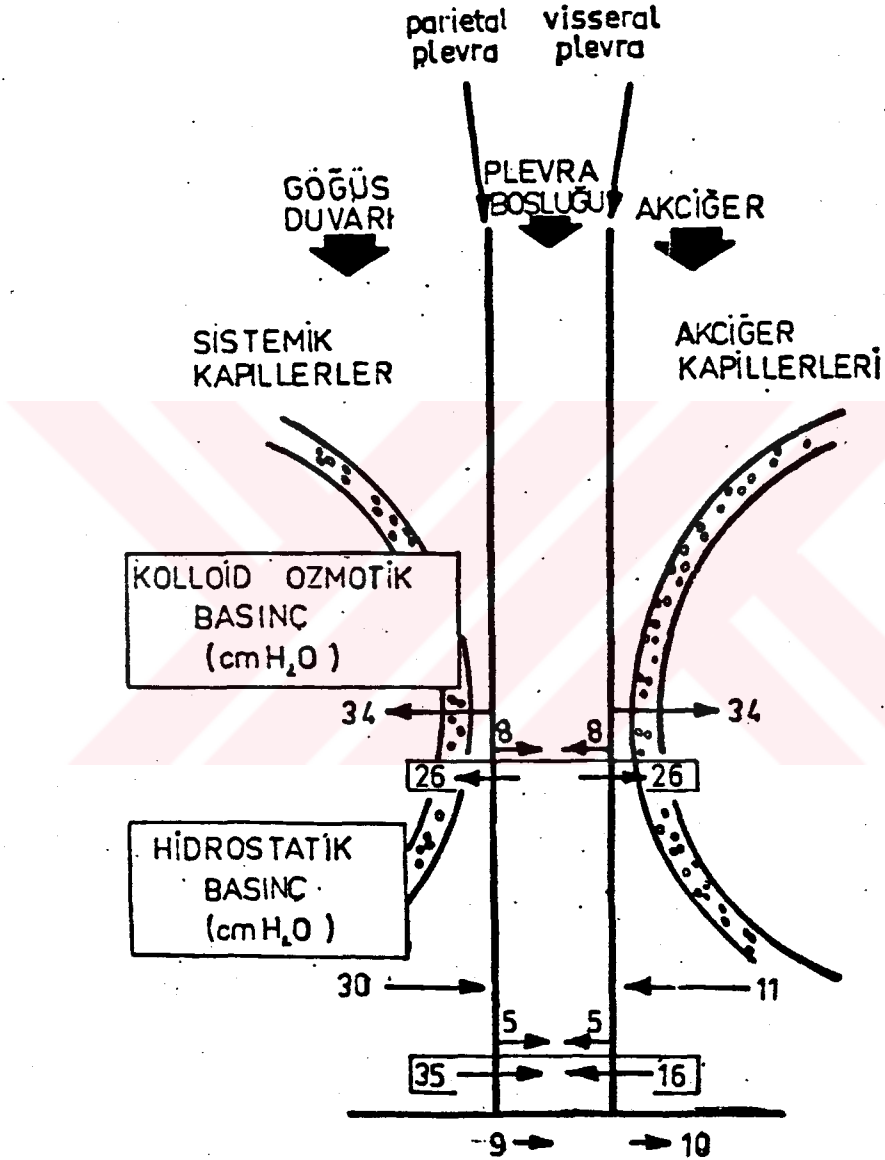
Olaya visseral plevra yönünden bakarsak:

Burada kapiller hidrostatik basınç 11 cm H₂O'dur. Bu basınçla aynı yönde hareket eden plevral basınç 5 cm H₂O göz önüne alınırsa visseral plevranın hidrostatik basınç farkı: 11 cm H₂O - (-5 cm H₂O) = 16 cm H₂O'dur.

Bu bölümdeki onkotik plazma basıncı sabittir. Yani paryetal plevrada olduğu gibi 29 cm H₂O'dur. Bu kesimde

sıvı hareketi için net gradient, $16 \text{ cm H}_2\text{O} - 29 \text{ cm H}_2\text{O} = -13 \text{ cm H}_2\text{O}$ 'dur. $-13 \text{ cm H}_2\text{O}$ 'luk basınçla sıvı plevral boşluktan visseral plevradaki kapillere hareket eder (4).

Bu olayı aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (Şekil-3).



Şekil-3: Plevrada sıvı oluşumu ve absorpsiyonunun şematik açıklanması. Sıvı paryetal plevranın sistemik kapillerlerinden hidrostatik (35) ve kolloid ozmotik (26) basınçlar arasındaki $9 \text{ cm H}_2\text{O}$ basınç farkı ile plevra boşluğuna geçer. Diğer taraftan, visseral plevranın pulmoner arter kapillerlerinden kolloid ozmotik (26) ve hidrostatik (16) basınçlar arasındaki $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ basınç farkı ile absorbe edilir.

Plevra boşluğunda solunum hareketleri esnasında visseral ve paryetal plevra yapraklarının birbiri üzerinde kolayca kaymasını temin eden 10-15 cc kadar sıvı bulunur (8).

Plevral effüzyon,plevra boşluğunda sıvının anormal toplanmasıdır.Hem sistemik,hem de intratorasik hastalıkların yaygın bir belirtisidir.

Sistemik veya pulmoner venöz kapillerdeki hidrostatik basıncın artışı,özellikle kardiak,renal veya aşırı volüm durumlarında plevral effüzyon oluşmasında major rol oynar.Bunun yanında plazma onkotik basıncında azalma plevral sıvı birikimine zemin hazırlar.

Plöreziye aşağıdaki faktörlerin biri veya daha fazlası olumsuz yönde etkilenecek plevral sıvının oluşmasına neden olur.

1-Plevral lenfatik drenajın fonksiyonu

2-Plevral hemodinamik

3-Plazma veya plevral onkotik basınç

4-Kapiller geçirgenlik

5-Etkin visseral veya paryetal plevral kapiller yüzey alanını değiştirebilen herhangi bir olay (4).

Plevra sıvıları karakterine göre 2 şekilde sınıflandırılabilir.

1) Transüda

2) Eksüda

Transüdalar,kapiller hidrostatik basınç ve kolloid osmotik basınç arasındaki dengenin bozulması ile meydana gelir.

Eksüdalar ise, enfeksiyon, infarkt veya neoplazilerle oluşan inflamatuvar değişiklikler sonucu membran permeabilitesinin bozulması ile meydana gelir (18). Bu sıvıların özellikleri ve etiyolojileri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo-1) (8).

Tablo-1: Plevra Sıvılarının Özellikleri Ve Etiyolojileri.

Plevra sıvısı	Özellikleri	Etyoloji
Transüda	Protein < %2.5-3 gr. Dansite < 1016-1018 Renk: Berrak, açık sarı	1-Konjestif kalp yetmezliği (akciğer enfarktüsü meydana gelirse eksüda olur) 2-Siroz 3-Nefrotik sendrom
Eksüda	Protein > %3 gr. Dansite > 1018 Renk: Saman sarısı	1-Primer veya metastatik plevra tümörü (ekseriya hemorajik olur) 2-Tüberküloz plörezisi 3-Para pnömonik steril sıvı toplanması 4-Viral 5-Akciğer enfarktüsü (serohemorajik olabilir) 6-Romatoid artrit, periarteritis nodosa gibi sistemik hastalıklar.
	Ayrıca aşağıdaki üç kriterden biri bulunduğu takdirde plevra sıvısı büyük olasılıkla eksüdadır: 1.Plevra sıvısı proteini _____ > 0.5 serum proteini 2.Plevra sıvısında LDH > 200 IU. 3.Plevra sıvısında LDH _____ > 0.6 serumda LDH	
Ampiyem	Renk: Bulanık veya cerrahat renginde	Ampiyem bahsinde anlatılan etyolojik faktörler. Kısaca: 1-Tüberküloz 2-Bakteriyel pnömoni komplikasyonu 3-Akciğer absesi ve bronşektazi

Tablo-1'in devamı

		4-Diyafragma altı absesi veya karaciğer absesinin plevra boşluğuna açılması 5-Nadiren septik akciğer enfarktüsü 6-Çok nadiren mantar enfeksiyonları
Sero hemorajik veya hemorajik		1-Plevranın primer veya metastatik tümörü 2-Akciğer enfarktüsü 3-Tüberküloz (hafif hemorajik olabilir)
Çikolata renginde		1-Karaciğer amip absesinin plevraya açılması 2-Malign plevra tümörlerinin fazla kanlı sıvıları bazan çikolata renginde olabilir.
Şilotoraks (çok nadir)	Süt renginde 1-Total lipitler 2-Nötral yağlar artmış 3-Kolesterol az	Ductus thoracicusun travma ve tümör ile veya ameliyat esnasında tahribi
Psödoşilotoraks	Sulandırılmış süt renginde 1-Total lipitler artmış 2-Kolesterol artmış 3-Nötral yağlar az	Çeşitli kronik epanşmanlar

TÜBERKÜLOZ PLÖREZİSİ

Memleketimizde sero-fibrinöz plörezilerin en sık nedeni tüberkülozdur.Primer enfeksiyondan çok sonra bazen erişkin tipi bir akciğer tüberkülozunun seyri esnasında da ortaya çıkabilir.5 yaşından evvel nadirdir.Orta ve ileri yaşlarda görülse de en sık olarak 15-30 yaşlar arasında rastlanır (8).

Plevral mayinin incelenmesi,tüberküloz tanısını koydurmaya yardım eder.Tüberküloz effüzyonlarında mayinin total protein miktarı 5 gr/dl ve daha üzerindedir.Aynı zamanda glukoz konsantrasyonu 60 mg/dl'nin üzerindedir.Buna karşılık plevral mayinin pH değeri tanıda çok az değerlidir.Hastaların %50'sinde plevral mayinin içerisinde lenfosit bulunur (18).

MEZOTELYOMA

Akciğer zarı kanseridir.Büyük oranda asbest partiküllerinin bulunduğu havayı soluyanlarda yıllar sonra görülür (18).

Plevral malign effüzyonlar ya plevranın primer tümörü (mesotelioma) ya da plevraya metastaz sonucu gelişir.

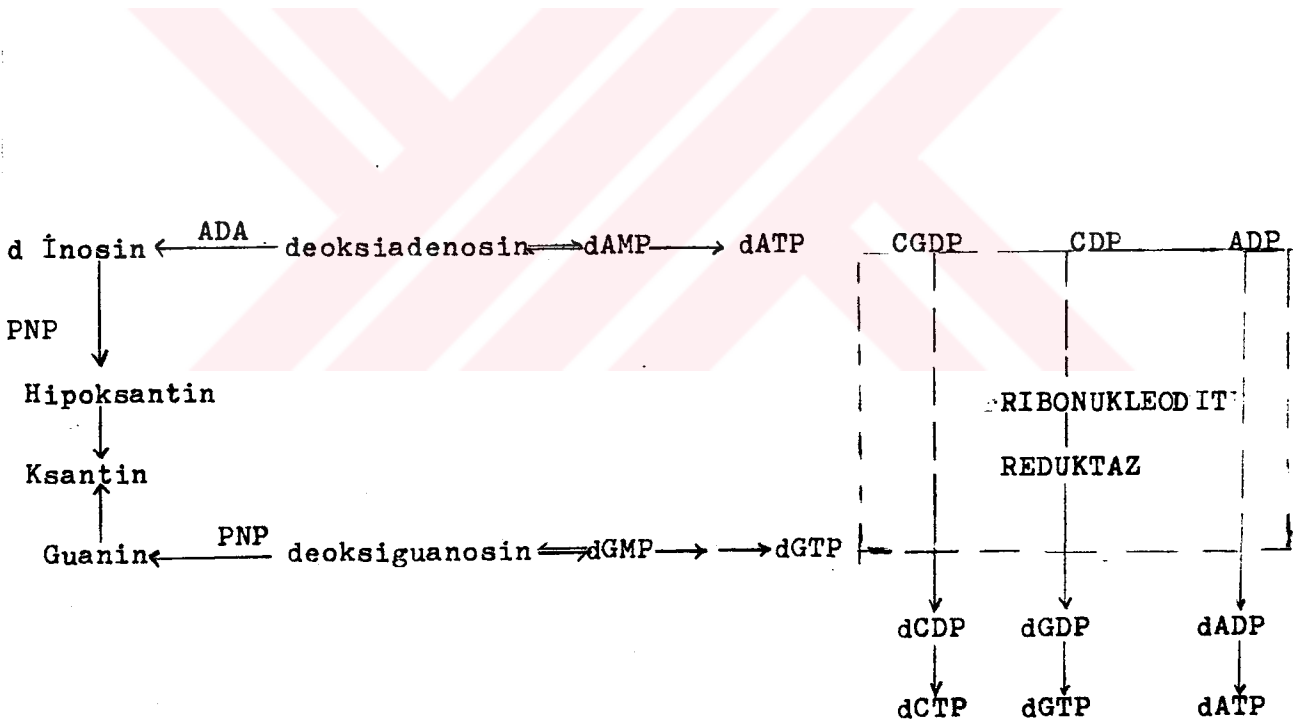
Mezotelyomada plevral mayinin karakteri genellikle hemorajiktir.Lenfositler,makrofajlar ve mezotel hücreler ihtiva eder.Protein miktarı yaklaşık 4-5 gr/dl'dir.Bununla birlikte 1.5-8 gr/dl oranında değişebilir.Malign plörezilerin 1/3'ünde mayinin pH'si 7.30'dan düşük,glukoz konsantrasyonu 60 mg/dl'nin altındadır (18).

ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)

Adenosin deaminaz (ADA, adenosin amino hidrolaz 3.5.4.4) purin metabolizmasında adenosinin inozine, deoksi adenosininde deoksiinozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir (2,5,11,26,27,31,39,48).

Purin metabolizmasında önemli olan diğer bir enzim de deoksiquanosinin guanine dönüşümünü katalizleyen purin nükleozin fosforilazdır (PNP).

Bu iki enzimin purin metabolizmasındaki fonksiyonları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (47) (Şekil-4).



Şekil-4: Purin deoksiribonükleozidlerinin metabolizması (47).

ADA, incelenen tüm insan dokularında bulunmaktadır. Timus, incebarsak, lenf nodülleri ve dalakta yüksek düzeyde

bulunmaktadır. Aktivitesi 300 µmol substrat konsantrasyonunda her mg protein için dakikada ürün nmol'ü olarak ifade edilirse dokularda saptanan ADA aktivitesi Tablo 2'de gösterilmiştir (2,12,44,45).

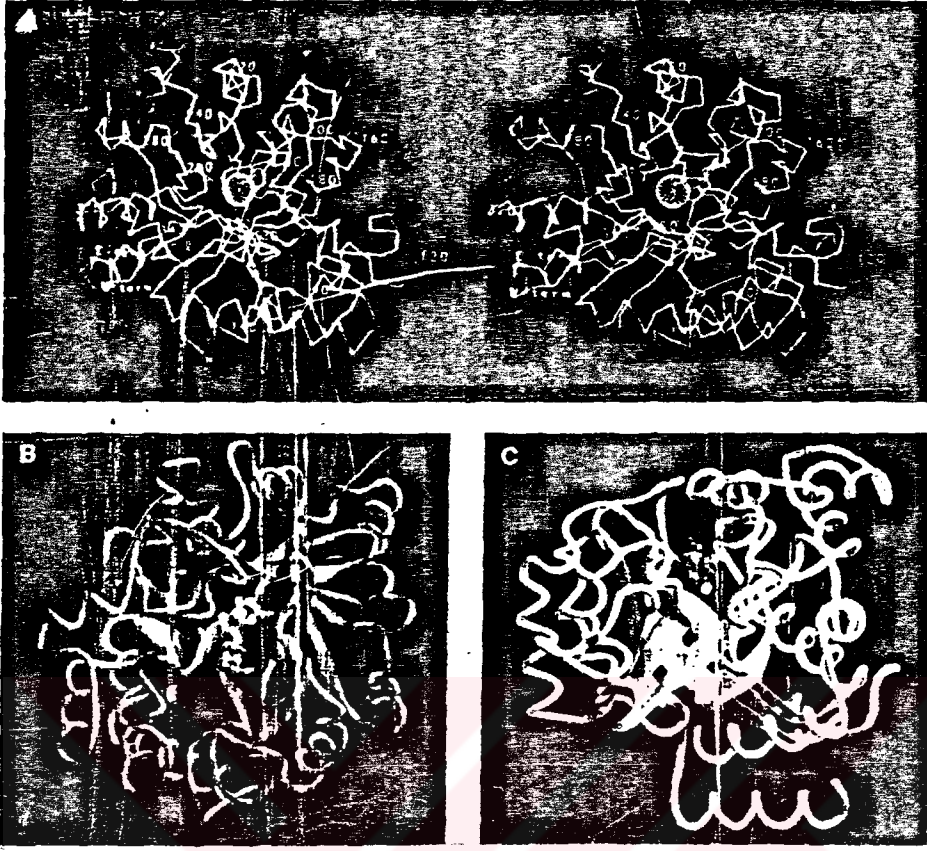
Tablo-2: Dokularda saptanan ADA aktivitesi (44).

Doku	ADA	Doku	ADA
Timus	282.8	Akciğer	0.8
Dalak	12.4	İncebarsak	14.2
Beyin	5.0	Kalp	2.1
Böbrek	1.8	Periferik lenfositler	20.7
Karaciğer	1.1	Periferik granulositler	11.9

ADA'nın yapısı

ADA, merkezde sekiz β zinciri ve periferde sekiz α heliks içeren paralel bir αβ kompleksi içerir. Molekül ağırlığı 35.000 dalton olan monomerik bir proteindir (15,30). Bu protein 1088 nükleotid tarafından şifrelenmektedir. Protein zinciri başlangıçtaki metiyonin hariç 362 aminoasit içerir. N-terminal uçtaki aminoasit alanindir. C-terminal uçtaki aminoasit ise lösin'dir (15).

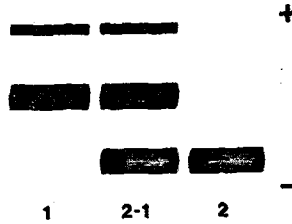
Daha önce ADA'nın bir kofaktöre ihtiyacı olmadığı vurgulanmışken yapıda Zn'nin varlığı şaşırtıcı bulunmuştur. ADA'nın atomik absorpsiyon spektroskopisine göre her enzim molekülü 0.9±0.1 Zn atomu bağlar. Aktif merkezdeki Zn iyonu, His⁵, His¹⁷ ve His²¹⁴'ün N atomlarına, Asp²⁹⁵'in O atomuna ve HDRP (hidroksipurin ribonükleozid)'in O atomuna koordine bağlarla bağlanmıştır (51) (Şekil-5).



Şekil-5: ADA'nın yapısı ve Zn ile koordinasyonu.

ADA izoenzimleri

ADA, genetik polimorfizm gösteren bir enzimdir. Homozigot ve heterozigot fenotipleri temsil eden izoenzimler ADA 1-1, ADA 2-2, ADA 2-2 olarak gösterilmiştir (19,38,45). Nişasta jel elektroforezi ile bu fenotiplerin izoenzimleri Şekil 6'da gösterilmiştir (45,49).



Şekil-6: Nişasta jel elektroforezinde ADA izoenzimleri.

iki allelik gen tarafından sentezlenen ADA1 ve ADA2 nin özellikleri aşağıda belirtilmiştir (14).

ADA1 izoenziminin 2 tane alt grubu vardır.

a-ADA1:Molekül kütlesi 35.000 dalton olup, Km değeri 7.5×10^{-5} mol/lit'dir.

b-ADA1+cp:Molekül kütlesi 280.000 dalton olup, 35.000 daltonluk kısım katalitik ünitedir, geri kalan kısım nonenzimatik glikoprotein yapısındadır (cp:combining protein). ADA1 ve ADA1+cp tek bir gen tarafından sentezlenir (38). ADA1; karaciğer, barsak ve böbrekte bulunur. Hepatit B gibi akut karaciğer disfonksiyonlu hastalarda normal kontrollerden daha yüksektir.

ADA2:Molekül kütlesi 100.000 dalton olup, Km değeri 280×10^{-5} mol/lit'dir. Bu izoenzim hem kinetik hem immünokimyasal özellikler bakımından ADA1'den farklıdır. Karaciğer ve dalakta en az, serumda ise en fazla bulunur. Farklı genetik lokus tarafından kodlanmıştır. Hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma da düzeyi artar (29,38).

ADA'nın ATP, ADP, cAMP PCMB (p-kloromercuribenzoat), 6 metil merkaptopurin ribozid, eritro 9 adenin (EHNA), coformycin tarafından kompetitive inhibe edildiği vurgulanmıştır (45). pH 5'te O-fenontkolin ve difenolik asidin de ADA'yı inhibe ettiği belirtilmiştir (51).

ADA eksikliği ile ciddi kombine immün yetmezlik arasındaki ilişki nedeniyle bu enzim önem kazanmıştır (2).

1956 yılında Max Wintrob; lenfosit ve fonksiyonlarını anlattığı yazısında lenfositlerin lenf nodüllerinde sitra-

tejik pozisyonda olduklarını,adenozinaz enziminden zengin olmaları nedeni ile lenfositlerin toksik ürünlerin yıkımının gerçekleştiği önemli yerler olduğunu ileri sürmüştür (19).Böylece yaklaşık 36 yıl önce ADA eksikliği ile immün fonksiyon arasındaki ilgi belirtilmiştir (19).

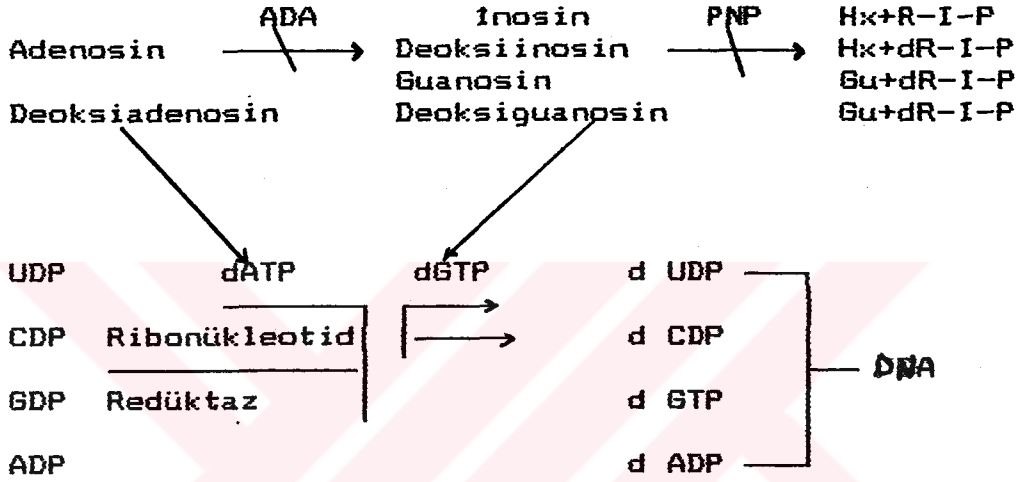
ADA eksikliği

1972'de Giblett ve ark., iki hastada ağır hücre sel immün bozukluk ve anormal immünglobulin sentezi ile birlikte eritrositlerinin hiç ADA içermediğini gösterdiler (20).Çok nadir görülebilecek iki ayrı bulgunun aynı hastada bulunuşu,neden ve sonuç ilişkisini düşündürmüştür.Sonuçta immün işlevler için bir purin metabolize edici enzimin gerekliliği ortaya konmuştur.Otozomal resessif olarak geçen kombine immün yetmezlik olgularının yaklaşık 1/5'inin ADA enzimi eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (53). Toksik nükleotidlerin birikmesi sonucunda önce T-hücre fonksiyonu,sonra B-hücre immünglobulin yapımı bozulur. 1978'e kadar bu özellikte 30 hasta yayınlanmıştır.Kombine immün yetmezlik hastalığının dörtte biri ile üçte biri ADA negatif olanlardır.Tercihan kemik iliği transplantasyonu yapılır.Tedavi yapılmazsa ölüm kaçınılmazdır (7,19,20).
ADA Eksikliğinin Biyokimyasal Sonuçları ve Immün Sistem ile İlişkisi

ADA ve PNP eksikliğinin bir sonucu olarak katabolizmanın azalması,ayrı ayrı deoksinükleozidlerin ve onların birikim ürünlerinin dATP-dGTP olarak fosforilasyonuyla sonuçlanır.Böylece hücrede bu deoksinükleozid trifosfatlar

lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna neden olur.

ADA sentezi için gerekli prekürsörler olan deoksi-nükleotidlerin oluşumu, ribonükleozid redüktaz enziminin fonksiyonuna bağlıdır. Bu enzim dATP veya dGTP konsantrasyonunun artmasıyla allosterik feed back inhibisyona uğrar (44) (Şekil-7).

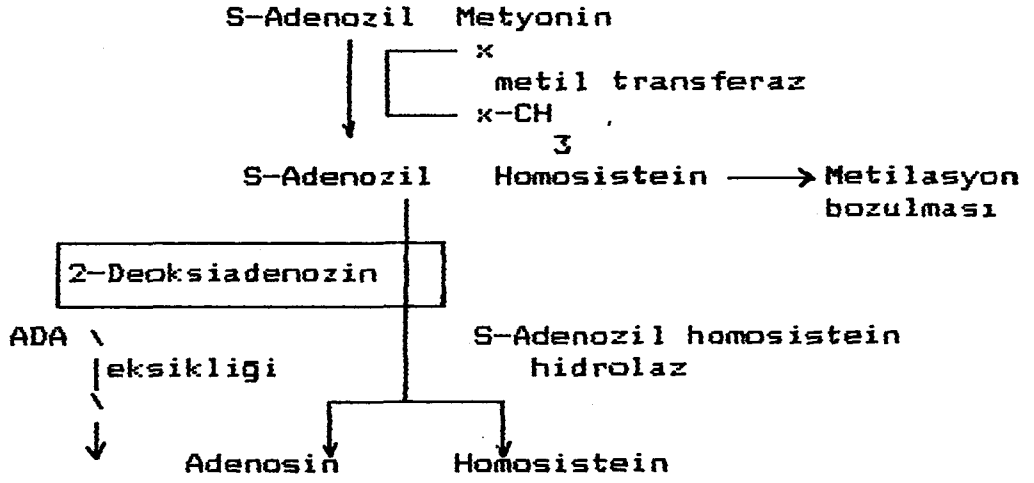


Şekil-7: ADA ve PNP'nin genetik eksikliğinde lenfosit profilasyonunun inhibisyon mekanizması.

Böylece hücrede bu trifosfatlardan birinin birikimi, DNA sentezi için gerekli olan diğer deoksinükleozid trifosfatların oluşumunu inhibe edecektir. Hızla çoğalan hücreler nükleik asit sentezi için bu prekürsörlere ihtiyaç gösterirler. Buna spesifik immün cevabın doğmasında, antijen-reaktif hücrelerin hızlı proliferasyonu için gerek vardır. Böylece immün sistem DNA sentezinin inhibisyonu ile toksik etkilere daha duyarlı bir hale gelmiş olur.

ADA eksikliğinin neden olduğu diğer önemli bir bozukluk S-adenozil homosistein (SAH) birikim yolu ile

metilasyon reaksiyonlarının inhibisyonudur (44) (Şekil-8).



Şekil-8:ADA eksikliğinde deoksiadenozin birikimiyle SAH hidrolazın segonder inhibisyonu.

ADA eksikliğinde adenosin ve deoksiadenozinin toplanması, S-adenozil homosistein hidrolazın inhibisyonuna ve sonuçta SAH'ın toplanmasına neden olur.SAH'da nükleik asit ve proteinlerin metilasyonunda gerekli olan metilaz reaksiyonunun potent feed back inhibitörüdür.Bu yolun lenfositotoksitate üzerindeki rolü eritrositlerde SAH-hidrolaz aktivitesinin yokluğunun gösterilmesi ile desteklenmelidir (44).

ADA Artışı:

Hereditör hemolitik anemililerin eritrosit ADA aktivitesinde 70 kata varan artışlar görülmüştür.Serum düzeyi,karaciğer hastalıkları,enfeksiyöz mononükleoz,tifo, brucella viral hepatit ve karaciğer sirozunda artar (52).

MATERYAL ve METOD

I-ÖRNEKLERİN SAĞLANMASI:

1.Bu çalışma; Şubat 1992,Ekim 1992 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniginde yatmakta olan,plörezili 41 hastanın serum ve plevra sıvılarında yapılmıştır.Bu hastaların 24'ü tüberküloz plörezi, 13'ü mezotelyoma,1'i Hodgkin lenfoma,1'i meme kanseri, 1'i akciğer kisthitatigi, 1'i ise parapnomik plörezi idi.

Hastalar, 18-72 yaş grubu arasında olup 13'ü kadın 28'i erkek olmak üzere toplam 41 kişi idi.

2.Tüm olguların klinik tanısı,laboratuvar bulgularının yanısıra mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirme sonucu kondu.

II-ÖRNEKLERİN ALINMASI:

Hastaların,kan örnekleri ve plevra sıvıları tedaviye başlamadan önce alındı.Plevra sıvıları EDTA'lı tüplere kondu.Alınan örnekler,endojen amonyanın oluşumunun artmasını önlemek amacıyla buz üzerinde taşındı (23).

Bütün olguların tüm biyokimyasal tetkikleri ve ADA aktivitesi ölçümü taze kan örnekleri ve plevra sıvısında çalışıldı.

III-KULLANAN ARAÇ,GEREC ve KİMYASAL MADDELER:

- 1.Otoanalizör (Beckman-Cx-5)
- 2.Santrifüj (Beckman)
- 3.Spektrofotometre(Qulck-Lab.yarı otomatik analizör, Bayer Amex)

4.Su banyosu

5.Otomatik pipet

6-Cam, deney ve santrifüj tüpleri, pipetler, ADA tayininde kullanılan Adenozin sigma firmasından temin edildi (Lot No:129F0625). Diğer kimyasal maddeler analitik saflıkta idi.

IV-Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde bağımsız iki ortalamayı test eden student's "t" testi kullanıldı.

ADENOZİN DEAMİNAZ TAYINI

Kimyasal Maddeler:

1-Stok sodyum fosfat solüsyonu

Stok solüsyon A- 13.9 gr.monobazik sodyum fosfat distile suda çözülür ve 500 ml'ye tamamlanır.

Stok solüsyon B-26.7 gr.Na₂HPO₄.7H₂O veya 35.9 gr.Na₂HPO₄ 12H₂O distile suda çözülür ve 500 ml'ye tamamlanır.

Hem stok A hem de stok B solüsyonları buzdolabında saklanılır.

2- 0.1 M, pH 7.4 fosfat tampon solüsyonu

19 ml stok A solüsyonu ile 81 ml stok B solüsyonu karıştırılır.Eğer pH 7.4'ün üzerinde ise stok A, pH 7.4'ün altında ise stok B solüsyonu eklenir.

Buzdolabında saklanır.

3- Substrat tamponu

250 mg adenosin, 50 ml 0.1 M pH 7.4 olan fosfat tamponunda çözülür.Buzdolabında 15 gün saklanabilir.

4-Fenol reaktifi

5 gr. fenol ve 25 mg sodyum nitropirüsiyat distile suda çözülür ve 100 ml'ye tamamlanır.

5-Alkalin hipoklorit reaktifi

2.5 gr. sodyum hidroksit distile suda çözülür. 5 ml sodyum hipoklorit solüsyonu ilave edilir.100 ml'ye tamamlanır.

6-Amonyum sülfat stok solüsyonu

70.7 mg amonyum sülfat 0.1 N H_2SO_4 'te çözülür.100 ml'ye tamamlanır.

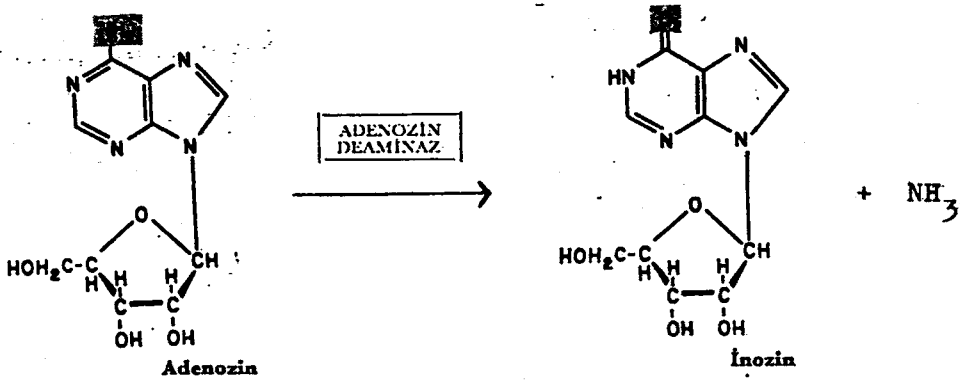
7-Amonyum sülfat standartı

1 ml amonyum sülfat stok solüsyonu 10 ml'ye distile su ile tamamlanır.

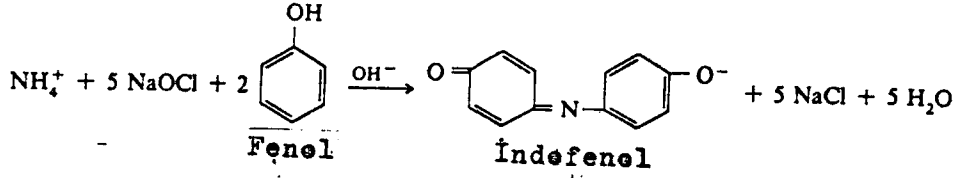
Prensip:

Adenozin deaminaz (adenosin aminohidrolaz E.C 3.5.4.4) enzimi, aşağıdaki tepkimeyi katalizler.

Adenozin \longrightarrow inozin + amonyak



Adenozinin pH 7.4'teki fosfat tamponu içinde 37°C'ta 30 dakika inkubasyonu sırasında açığa çıkan amonyak, modifiye fenol-alkalin hipoklorit çözeltisi kullanılarak, renklendirilip tanımlanır. Reaksiyon aşağıdaki gibidir (23).



Deneyin Yapılışı:

1. Buzdolabı içerisinde saklanan substrat tamponu 37°C'ta ısıtılır.
2. Her örnek için dört tüp alınır.
Kontrol, test, standart, kör. Her tüpe 1 ml fenol reaktifi konur.
3. Ayrı bir tüp içerisinde 0.2 ml substrat tamponu, 0.4 ml örnek (serum, plevra sıvısı) konur. İyice karıştırıldıktan sonra karışımdan 0.1 ml alınıp kontrol tüpüne ilave edilir.
- 4- Geri kalan substrat tamponu ve örnek (serum, plevra sıvısı) içeren tüpün ağzı paraflim ile kapatılır. 37°C'ta, 30 dakika inkube edilir.
5. 30 dakika sonra tüpün içindeki çözeltiden 0.1 ml alınır. Test tüpüne konur.
6. Daha sonra standart tüpüne 0.1 ml amonyum sülfat standardı, kör tüpüne 0.1 ml distile su konur.
7. 3 dakika bekledikten sonra tüm tüplere 1 ml alkalın hipoklorit çözeltisi konur.
8. 45 dakika bekledikten sonra spektrofotometrede 660 nm'de suya karşı okunur.

Hesaplama

$$\frac{\text{Abs Test} - \text{Abs Kontrol}}{\text{Abs Standart} - \text{Abs Kör}} \times 54.17 = \text{U/L ADA}$$

Normal Değerleri

17.05 ± 3.75 U/L ADA (52).

LAKTAT DEHİDROJENAZ TAYINI

Laktat dehidrojenaz BECKMAN CYNCHRON CX-5 otoanalizörü ile ölçüldü.

<u>Kimyasal maddeleri:</u>	<u>Konsantrasyonu</u>
L-Laktik Asid	50 mmol/L
TAPS	97 mmol/L
NAD	11 mmol/L
<u>Prensip:</u>	

L-Laktat + NAD⁺ — Piruvat + NADH + H⁺ Reaksiyon-
da, LDL dönüşümlü olarak Nikotinamid Adenininükleotid'in,
Nikotinamid Adenininükleotid'e indirgenmesiyle L-Laktatin
piruvata dönüşümünü katalizler.

Normal Değerleri: 91-180 IU/L

PROTEİN TAYINI

Protein tayini BECKMAN CYNCHRON CX-5 otoanalizörü ile ölçüldü.

<u>Kimyasal maddeler</u>	<u>Konsantrasyonu</u>
Bakır sülfat	12 mmol/L
Tampon	pH 12.5

Prensip:

_____ Otoanalizör ile total protein ölçümü, Biüret Metodu ile yapıldı.

Proteinler, kuvvetli alkali ortamda bakır sülfat ile pembemsi mor renkte bir kompleks oluştururlar. Bu reaksiyon en az iki veya daha fazla peptid bağı için özeldir.

Normal Değerleri: 6.7 - 8.2 g/dl.



BULGULAR

I.KONTROL GRUBU BULGULARI

Kontrol grubu olarak alınan 18-70 yaş arasındaki 30 sağlıklı kişinin yaş ortalaması 41.23 idi. Bunlardan 15'i kadın, 15'i erkekti.

Kontrol grubunun ADA değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Kontrol grubunun ortalama sonuçları normal klasik sınırların içinde bulunmaktadır (23).

Tablo-3: Kontrol grubu ADA değerleri.

No	İsim	Yaş	Cins	ADA s U/L	No	İsim	Yaş	Cins	ADA s U/L
1	L.E	30	E	7.20	16	E.D	58	E	23.01
2	I.Ü	38	E	11.75	17	F.S	42	K	11.63
3	M.A	58	E	16.45	18	Ş.Y	47	K	13.54
4	N.A	26	E	12.57	19	A.S	40	K	6.16
5	B.I	33	K	8.46	20	B.M	22	E	10.38
6	E.D	64	K	18.18	21	K.K	40	E	10.80
7	N.D	41	K	13.23	22	N.T	42	K	8.14
8	H.D	18	K	18.42	23	S.Ç	25	E	12.81
9	M.Ç	60	E	19.21	24	Y.T	48	K	8.82
10	P.Ü	63	K	20.50	25	A.P	26	K	10.37
11	F.B	60	E	20.76	26	M.K	29	E	6.29
12	S.G	18	K	16.42	27	E.E	46	E	11.03
13	A.A	46	E	8.76	28	A.T	70	E	4.26
14	Z.K	65	K	16.17	29	S.B	26	K	7.22
15	A.D	58	K	15.23	30	M.N	36	E	11.05
Ortalama Değer				$\bar{x} =$	12.63				
Standart Sapma				SD=	4.88				

II-HASTA GRUBU BULGULARI

a) Yaş grubu 18-72 arasında olan plörezili hastanın yaş ortalaması 46.71'di. Bunlardan 13'ü kadın, 28'i erkekti. Bu hastaların 24'ü tüberküloz plörezi, 13'ü mezotelyoma, 1'i akciğer kisthidatigi, 1'i meme kanseri, 1'i Hodgkin Lenfoma ve 1'i parapnomik plöreziliydi.

b) Hastalardan alınan plevra sıvıları eksüda karakterliydi. Plevra sıvısının eksüda karakterinde olabilmesi için, şu kriterlerden biri bulunmalı (8,18),

- 1) LDH 200 IU/L'den büyük olmalı,
- 2) Plevra sıvısı LDH/serum LDH oranı 0.6'dan büyük olmalı,
- 3) Plevra sıvısı protein oranı 0.5'den büyük olmalıdır.

Tüm olgulardaki bu değerler Tablo 4'de gösterilmiştir.

c) Tüberküloz plörezili, mezotelyomalı ve diğer olguların serum ve plevra sıvılarındaki ADA değerleri Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7 ve Şekil 9'da gösterilmiştir.

d) Tüm olguların plevra sıvılarının incelenmesinde, tüberküloz plörezililerde yoğun lenfosit görüldü.

Tablo-4: Plevral effüzyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler.

No	İsim	Cins	Yaş	LDH (IU) PS	PS LDH SLDH	PS Protein S Protein	Rivalta
1	R.A	E	63	764	6.32	0.71	+
2	C.Ü	E	59	145	4.83	0.88	+
3	S.D	K	55	317	1.08	0.56	+
4	S.A	E	35	210	1	0.52	+
5	M.S	E	67	120	0.78	0.64	+
6	A.P	E	62	2646	8.02	0.67	+
7	S.K	E	39	461	3.84	0.79	+
8	Ü.D	K	20	2407	10.41	0.64	+
9	C.A	E	66	1099	3.32	0.64	+
10	S.A	E	18	345	1.39	0.72	+
11	A.G	E	51	374	1.17	0.55	+
12	B.G	E	36	341	1.48	0.81	+
13	İ.Ü	E	64	—	—	—	+
14	H.T	E	60	135	0.77	0.50	+
15	F.A	E	18	514	1.43	0.77	+
16	Z.A	K	29	1307	3.99	0.60	+
17	H.G	K	32	982	4.27	0.65	+
18	İ.D	E	36	452	1.96	0.66	+
19	M.B	E	19	306	1.49	0.63	+
20	M.G	E	18	—	—	0.80	+

PS: Plevra sıvısı
S: Serum

Tablo-4'ün devamı

No	İsim	Cins	Yaş	LDH (IU) PS	PS LDH SLDH	PS Protein S Protein	Rivalta
21	S.E	K	45	174	0.94	0.71	+
22	t.E	E	32	191	1.39	0.68	+
23	N.G	K	20	—	—	—	+
24	S.A	E	20	310	1.47	0.59	+
25	Ş.D	E	58	145	1.61	0.98	+
26	A.I	E	72	883	—	0.56	+
27	M.K	E	40	—	—	—	+
28	A.D	K	60	1556	5.83	0.86	+
29	Z.C	E	65	259	1.43	0.62	+
30	Ş.B	E	60	635	3.35	0.76	+
31	Ş.A	E	61	444	3.15	0.57	+
32	A.D	E	65	382	1.47	0.46	+
33	Z.K	K	65	205	0.67	0.66	+
34	F.T	E	20	203	1.12	0.55	+
35	S.K	E	68	1153	—	0.64	+
36	C.Y	E	59	—	—	—	+
37	E.D	K	42	1540	2.49	0.77	+
38	S.A	K	73	1084	1.64	0.63	+
39	A.Y	E	70	610	4.62	0.75	+
40	D.D	K	27	2107	3.72	0.52	
41	M.A	K	46	—	—	—	+

PS: Plevra sıvısı
S: Serum

Tablo-5: Tüberküloz plöreziili olgularda ADA değerleri.

No	İsim	Cins	Yaş	ADA s U/L	ADAprs U/L	ADA ps/ADAs
1	R.A	E	63	7.10	53.35	7.51
2	C.D	E	59	11.87	69.20	5.83
3	S.D	K	55	10.89	45.54	3.91
4	S.A	E	35	14.27	48.84	3.42
5	M.S	E	67	9.22	56.13	6.08
6	A.P	E	62	18.50	51.62	2.79
7	S.K	E	39	12.09	40.56	3.35
8	D.D	K	20	9.40	43.23	4.60
9	C.A	E	66	12.97	59.92	4.62
10	S.A	E	18	4.85	39.47	8.14
11	A.B	E	51	20.47	61.82	3.02
12	B.B	E	36	11.30	52.48	4.64
13	İ.İ	E	64	7.21	58.70	8.14
14	H.T	E	60	21.18	53.89	2.54
15	F.A	E	18	18.17	56.70	3.12
16	Z.A	K	29	11.42	62.02	5.43
17	H.B	K	32	20.54	52.13	2.68
18	İ.D	E	36	13.21	70.11	5.31
19	N.B	E	19	18.96	55.62	2.93
20	M.B	E	18	14.78	38.87	2.63
21	S.E	K	45	21.66	26.55	1.22
22	İ.E	E	32	22.30	50.98	2.29
23	N.B	E	20	17.62	61.20	3.47
24	S.A	K	20	19.11	58.70	3.07
Ortalama Değer \bar{X}				14.54	52.81	4.20
Standart Sapma SD				5.16	10.20	1.87

Tablo-6: Mezotelyomalı olgularda ADA değerleri.

No	İsim	Cins	Yaş	ADAs U/L	ADAs U/L	ADAs/ADAs
1	Ş.D	E	58	16.60	10.70	0.64
2	A.I	E	72	18.06	17.13	0.95
3	M.K	E	40	12.07	12.07	1
4	A.D	K	60	12.14	65.17	5.41
5	Z.C	E	65	14.00	14.15	1.01
6	Ş.B	E	60	19.31	17.18	0.89
7	Ş.A	E	61	14.07	14.20	1.01
8	A.Ü	E	65	17.60	8.07	0.46
9	Z.K	K	65	11.82	12.67	1.07
10	F.T	E	20	18.37	10.51	0.57
11	S.K	E	68	12.89	30.46	2.36
12	Ş.A	K	72	13.07	15.17	1.16
13	A.Y	E	704	14.02	16.21	1.16
Ortalama Değer \bar{X}				14.92	18.78	1.36
Standart Sapma SD				2.68	15.10	1.30

Tablo-7: Diğer plörezi olgularda ADA değerleri.

No	İsim	Cins	Yaş	ADAs U/L	ADAs U/L	Tanı
1	C.Y	E	59	15.47	16.15	Kisthidatik
2	E.Ü	K	42	14.10	14.78	Meme kanseri
3	M.A	K	46	2.23	21.16	Hodgkin lenf
4	Ü.D	K	27	9.4	36.31	Parapnomik plörezi

PS: Plevra sıvısı

S: Serum

SONUÇLAR

Bulguların istatikselsel olarak değerlendirilmesi, student's "t" testi kullanılarak yapıldı.

1-Kontrol grubu ile tüberküloz plörezili olguların serum ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli fark görülmedi (12.63 ± 4.88 ; 14.54 ± 5.16), ($P > 0.05$), (Tablo 8).

2-Kontrol grubu ile mezotelyomalı olguların serum ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli fark görülmedi (12.63 ± 4.88 ; 14.92 ± 2.68), ($P > 0.05$), (Tablo 9).

3-Tüberküloz plörezili olgular ile mezotelyoma'lı olguların serum ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli fark görülmedi (14.54 ± 5.16 ; 14.92 ± 2.68), ($P > 0.05$), (Tablo 10).

4-Tüberküloz plörezili olgular ile mezotelyomalı olguların plevra sıvılarındaki ADA değerleri karşılaştırıldığında önemli fark görüldü (52.8 ± 10.20 ; 18.78 ± 15.10), ($P < 0.001$), (Tablo 11), (Şekil 9).

Tablo-8: Kontrol Grubu ile Tüberküloz Plörezili Olgularda Serum ADA Değerlerinin İstatikselsel Karşılaştırılması.

Değişken	Kontrol		Tüberküloz plörezi		t	P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
ADAs	12.63	4.88	14.54	5.16	1.003	$P > 0.05$

Tablo-9: Kontrol Grubu ile Mezotelyomalı Olgularda Serum ADA Değerlerinin İstatikselsel Karşılaştırılması.

Değişken	Kontrol		Mesotelyoma		t	P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
ADAs	12.63	4.88	14.92	2.68	1.974	$P > 0.05$

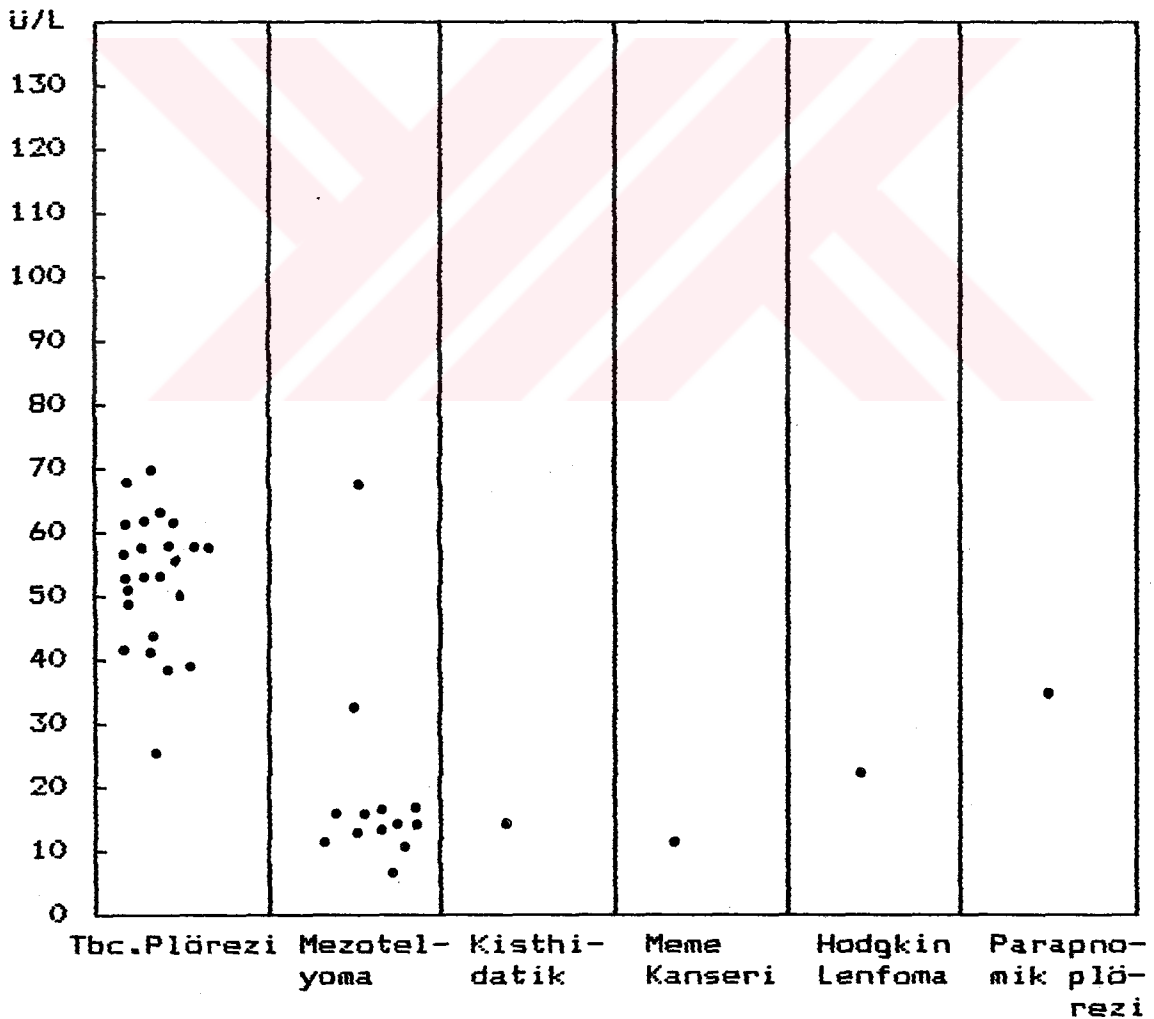
Tablo-10: Tüberküloz Plörezi ile Mezotelyomalı Olgularda Serum ADA Değerlerinin İstatiksel Karşılaştırılması.

Değişken	Tüberküloz plörezi		Mezotelyoma		t	P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
ADAs	14.54	5.16	14.92	2.68	0.295	P>0.05

Tablo-11: Tüberküloz Plörezi ile Mezotelyomalı Olgularda Plevral Sıvısı ADA Değerlerinin İstatiksel Karşılaştırılması.

Değişken	Tüberküloz plörezi		Mezotelyoma		t	P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
ADAs	52.81	10.20	18.78	15.10	7.276	P<0.001
ADAs/ ADAs	4.20	1.87	1.36	1.30	5.419	P<0.001

S= Serum Ps= Plevra sıvısı



TARTIŞMA

Bu araştırmada tüberküloz plörezili ve diğer etyolojili plevral effüzyonların ayırıcı tanısında adenozin deaminaz (ADA) enziminin önemi araştırıldı. Hastaların tümünün serum ve plevra sıvısında ADA aktiviteleri ölçüldü. Olguların 24'ü tüberküloz plörezili, 13'ü mezotelyomalı diğer 4'ü ise akciğer kisthidatik, meme kanseri, Hodgkin lenfoma ve parapnomonik plörezili idi. Olguların tümünün plevra sıvısı eksüda karakterindeydi.

Tüberküloz plörezili olgularda serum ADA değeri 14.54 Ü/L, plevra sıvısı ADA değeri 52.81 Ü/L olarak bulundu. Mezotelyomalı olgularda serum ADA değeri 14.92 Ü/L, plevra sıvısı ADA değeri 18.78 Ü/L olarak saptandı. Her iki hasta grubunun serum ADA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı, fakat plevra sıvısı ADA değeri tüberküloz plörezide mezotelyomaya göre anlamlı yüksekti (Şekil 9). Tüm hasta grubunun serum ADA düzeyi ile sağlıklı kontrol grubu serum ADA düzeyi arasında da anlamlı bir fark yoktu.

Literatürde, tüberküloz plörezide plevra sıvısı ADA değerinin 45 Ü/L'nin üzerinde olduğu belirtilmiştir (42). Bu değer referans olarak alındığında ADA'nın tüberküloz plörezi için sensitivitesinin %96, spesifitesinin %88 olduğu saptandı.

Tüberküloz plörezide ADA'nın yüksek olması T-lenfositlerin baskın olduğunu ve ADA'nın plevral kavitedeki hücreler tarafından sentezlendiğini göstermektedir. Başka

bir deyişle tüberküloz immün yanıtın sistemik bir özelliğidir (48).

Ocana ve ark., tüberküloz effüzyonda yüksek düzeyde T-lenfosit saptamışlar ve bunun ADA düzeyi ile bir korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. Bu çelişkili gibi görünen duruma T-lenfositlerin sayısından çok sitümülasyon ve olgunlaşma derecesinin neden olduğunu öne sürmüşlerdir (31).

ADA'nın tüberküloz effüzyonda niçin bu kadar yükseldiği açıklığa kavuşmamıştır. T-lenfositlerde bol bulunan bir enzim olması nedeni ile hücreyel immünitenin uyarıldığı hastalıklarda plazma aktivitesinin yükseldiği bilinmektedir. Tüberküloz da bu hastalıklardan biri olduğuna göre tüberküloz plörezinin ayırıcı tanısında ADA'nın önemli olabileceği düşünülmüştür. T-lenfosit artışının plevral sıvıda periferal kana göre daha fazla artması, ADA ölçümünün plevra sıvısında yapılmasının daha anlamlı olabileceğini göstermektedir.

Lenfositlerin mitojenik ve antijenik yanıtları sırasında ADA enzim aktivitesinin belirgin artışı, bu enzimin T-hücrelerinin olgunlaşması ve proliferasyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Buradan şu sonuç çıkmaktadır; anti-jen uyarısı ile ADA aktivitesinin artması bu enzimin hızlı hücre proliferasyonu sırasında toksik metabolit birikimini önlemede önemli bir rol oynamasıdır (31).

Bagonha ve ark., T-lenfositlerin hem tüberküloz hem de malignitelerde artmasına karşın niçin ADA aktivitesinin

tüberküloz effüzyonlarda daha yüksek olduğunu ve niçin T-lenfosit sayısı ile ADA aktivitesi arasında bir ilişki olmadığını açıklamak için yaptıkları çalışmada şu sonuçlara varmışlardır (7).Tüberküloz ve neoplastik plörezili iki grup arasındaki en çarpıcı farkın,CD4 T-hücrelerinin ve CD4/CD8 oranının tüberküloz plörezide çok anlamlı yükseldiğini öne sürmüşlerdir. Her iki hasta grubu arasında B-lenfositlerin anlamlı değişmediğini ve CD8 T-hücrelerinin neoplastik plörezide anlamlı yükseldiğini görmüşlerdir. Plevral eksüdalarda ADA aktivitesi ile CD4 T-hücrelerinin yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır.Buradan ADA'nın hücre sel bağışıklığın yeni bir markırı olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (7).

ADA'nın tüberküloz plörezide diğer plevral effüzyonlara göre çok anlamlı yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (3,6,20,21,24,27,31,32,37,41,42,48).

Bazı araştırmacılar ise plevra sıvısı ADA/serum ADA oranının tespitinin daha anlamlı olduğunu vurgulamışlardır.Bu oranın 1.1'in üzerinde oluşunun tüberküloz plöreziyi desteklediğini söylemişlerdir (16).Ekim ve ark.,yaptıkları çalışmada bu oranı 6.76 olarak bulmuşlardır.Aynı çalışmada plevra sıvısı ADA değeri birçok araştırmamanın tersine düşük bulunmuştur (21.3 ü/L) (16).Fakat bu değer çalışmadaki malign neoplastik hastalıktaki değerden yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda tüberküloz plörezide plevra sıvısı ADA/serum ADA oranını 4.2 olarak saptadık.Fakat tüberküloz

serum ADA değeri, diğer eksüdalardaki değerlerden bu oranların karşılaştırılmasına göre daha anlamlıydı.

Tüberkülozu, tüberküloz olmayan plevral effüzyonlardan ayırmak için, plevra sıvısı lizozim/serum lizozim oranında ADA ile birlikte yararlı olabileceği bildirilmiştir (2,19,42). Mikrobiyolojik ve histopatolojik bir delil yoksa tüberküloz plevral effüzyon tanısının konmasında yinede tedbirli olunması gerektiği öne sürülmüştür (42).

Özet olarak ADA antijenik bir uyarı karşısında yükselmektedir. ADA'nın yükseldiği diğer durumlar şu şekilde sıralanabilir (7).

1-Tüberküloz kaynaklı plevral, perkardiyak ve peritoneal effüzyonlarda neoplastik ve metapnomik effüzyonlara göre daha anlamlı yükselmektedir (5,7,26,27,28,40,43,48).

2-Romatoid artrit ve lenfoproliferatif infeksiyonların neden olduğu plevral effüzyonlarda ve ampiyemde tüberküloza göre daha düşük olmak üzere ADA aktivitesi yükselir.

3-Tüberkülozda serebrospinal sıvıda ve nörolojik hastalıklarda yükselir (34,35,36).

4-Akut lenfoid lösemili hastaların periferik lenfoblastlarında yükselir (39).

ADA aktivitesinin 43 Ü/L'nin altında olduğu plevral effüzyonların tüberküloz etiyojili olmadıklarını (10,25), buna karşın Querol ve ark., çalışmalarında bunun doğru olmadığını iddia etmişlerdir. Böyle durumlarda birkaç gün sonra plevra sıvısında ADA aktivitesinin ikinci defa öl-

çölmesi gerektiğini vurgulamışlardır.Kendileri birkaç gün sonraki ölçümlerinde 43 ü/L'nin üzerinde değerler elde etmişlerdir (37).

ADA'nın romatoid artrit,sistemik lupus eritematosus, mezotelyoma,bazı karaciğer hastası olguların plevra sıllarında da yüksek bulunabilmesi nedeni ile tüberküloz plörezi için spesifik olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (27).Bu itirazlara esas oluşturan çalışmalar azdır.Diğer tanı yöntemleriyle bir arada kullanılıncı aktivite ölçümünün tanıya katkı sağlayacağı açıktır.

Sonuç olarak,eksüda karakterindeki plörezilerde tüberküloz plörezinin ayırıcı tanısında ADA aktivitesinin ölçümü önem taşımaktadır.Bu testin tüberküloz için sensitivitesi %96, spesifitesi%88 olarak bulunmuştur.Tüberküloz plörezi tanısının bazen güçlkle yapıldığı durumda ADA aktivitesinin de diğer tanı kriterleri ile birlikte göz önüne alınması tanıya kolaylık sağlayacaktır.Böylece bu hastalarda tedaviye erken başlanacaktır.

Tüberküloz yaygınlığının yoğun olduğu ülkemizde ADA ölçümü rutin olarak yapılmalıdır.Kolay ve ucuz bir testtir. Otomasyona da uygulanabilir.

ÖZET

Bu çalışmada, Şubat 1992 - Ekim 1992 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatmakta olan, 18-72 yaş grubu arasındaki plörezili 13'ü kadın, 28'i erkek toplam 41 hastanın serum ve plevra sıvılarında ADA aktivitesi ölçüldü. Bu hastaların 24'ü tüberküloz plörezi, 13'ü mezotelyomalı geri kalan 4'ü ise, akciğer kisthidatığı, meme kanseri, Hodgkin lenfoma ve parapnomik plörezi idi.

Hastaların serum ADA aktiviteleri ile kontrol grubu serum ADA aktiviteleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$).

Tüberküloz plörezi plevra sıvısı ADA aktivitesi, diğer eksüdalara göre çok anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla 52.81 Ü/L, 20.64 Ü/L) ($P>0.001$).

Tamamı eksüda özelliğinde olan bu sıvıların %58'inde lenfosit hakimiyeti görüldü.

Referans değeri 30 Ü/L olarak alındığı zaman ADA aktivitesi ölçümünün, tüberküloz plörezi için sensitivitesi %96, spesifitesi %88 olarak saptandı.

Plevral sıvılarda ADA aktivitesinin ölçümü, tüberküloz plörezinin ayırıcı tanısında önemlidir.

SUMMARY

In this study the activity of adenosine deaminase (ADA) was determined in serum and pleural fluid of 41 patients (13 females, 28 males) with pleural effusions of various aetiology, between 18-72 ages, hospitalized in the Chest Diseases Department of Medical Faculty of Dicle University between February 1992 - October 1992. Of these patients 24 were with tuberculous pleurisy, 13 were with mesothelioma, the other 4 were with Pulmonary Cystic, Breast Carcinoma, Hodgkin Lymphoma, Parapneumonic pleurisy.

There was no significant difference between serum ADA activity of patients and control group ($P > 0.05$).

Tuberculous pleural effusions demonstrated significantly higher activities of ADA than other groups (52.81 U/L, 2064 U/L) ($P < 0.001$).

Lymphocyte dominance was found in 58% of these fluids which were exudate.

In determinations of ADA activity, the sensitivity was found to be 96% and specificity was found to be 88% for tuberculosis pleurisy. When a reference limit of more than 30 U/L is taken.

The determination of ADA activity in pleural fluids is valuable for differentiating tuberculosis pleurisy.

KAYNAKLAR

- 1-Abaoglu,C.,Aleksanyan,V.:Semptomdan Teshise;Filiz Kitapevi yayinlari,8.Baski,Istanbul,897-901, 1980.
- 2-Adams,A.,Harkness,R.A.:Adenosine deaminase activity in thymus and other human tissues.Clin.Exp.Immunol. 26: 647-649, 1976.
- 3-Aguado,J.M.,Pons,F.:Adenosine deaminase and Tuberculous Peritonitis.The Lancet, 3:1260-1261,1989.
- 4-Akkaynak,S.:Solunum Hastaliklari.Gunes Kitapevi yayinlari, 4.Baski,Ankara, 326, 1988.
- 5-Akkiz,H.,Colakoglu,S., Ersoy,A., Tohma,H., Ergun,Y., Sandikci,M.: Tuberkuloz Peritonit Tanisinda Adenozin Deaminaz Aktivitesi.C.U.Tip Fak.Derg. 4:455-458,1990.
- 6-Artvinli,M.,Ardic,S.,Artvinli,S.,Ozgunes,N.: Cesitli Hastaliklarda Plevra sivisi Adenozin Deaminaz Değerleri.Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Arastirma Derg. 2:1,75-76, 1984.
- 7-Baganha,M.F.,Pego,A.,Lima,M.A.,Gaspar,E.V.Corderio,A.R.: Serum and Pleural Adenosine Deaminase,Correlation with Lymphocytic Populations.Chest. 97/3:605-610,1990.
- 8-Balcı,K.: Göğüs Hastaliklari,Nobel Tıp Kitapevi Yayinlari, 2.Baski,Istanbul, 5-8,11,36,364,377-378,1991.
- 9-Balis,E.M.:Adenosine Deaminase and Malignant Cells.Ann. N.Y.Acad.Sci. 451:142-143,1985.
- 10-Blanco,F., Mayos,M., Perez,C., Gomez,J.A., Rubio,J., Cornudella,R.,Gonzalez,F.:Analisis de la adenosina dea-

- minazaysus subfracciones como parametro diagnostico del derrame pleural tuberculoso. Rev. Clin. Esp. 184:7-11, 1988.
- 11-Burridge, P.W., Paetkau, V. and Henderson, J.F.: Studies of the relationship between Adenosine Deaminase and Immune Function. J. Immunol. 117/2:675-678, 1977.
- 12-Canbakan, S.Ö., Atikcan, S., Capan, N., Erdoğan, Y.; Başer, Y.: Plevra Sıvılarının Tanısında Carcino Embryonic Antijen (CEA), Carbohydrate Antijen 19-9 (CA 19-9) ve Adenosin Deaminase (ADA) Ölçümünün Değeri. Solunum Hastalıkları Dergisi. 3/2:133-144, 1992.
- 13-Coleman, M.S., Danton, M.J. and Philips, A.: Adenosine Deaminase and Immune Dysfunction; Biochemical Correlates Defined by Molecular Analysis throughout a Disease Course. Ann. N.Y. Acad. Sci. 451:54-65, 1985.
- 14-Daddona, P.E. and Kelley, W.N.: Human Adenosine deaminase. Purification and subunit structure. J. Biol. Chem. 252/1: 110-115, 1977.
- 15-Daddona, P.E., Orkin, S.H., Shewach, D.S. and Kelley, W.N.: cDNA and Aminoacid Sequence of Human Adenosine Deaminase. Ann. N.Y. Acad. Sci. 451:238-244, 1985.
- 16-Ekim, N.N., Uzunoglu, Z., Türkozkan, N.: Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Pleural Effusions. Gazi Med. Journal. 2:71-74, 1991.
- 17-Fisheman, P.A.: Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw-Hill Book Company, Second Edition, Vol 1: 11, 1988.
- 18-Fisheman, P.A.: Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw-Hill Book Company, Second Edition, Vol 3:2143-2144, 1988.

- 19-Giblett,R.E.:ADA and PNP Deficiencies;How IT All Begon.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 451:1-8,1985.
- 20-Gupta,D.K., Suri,J.C., Goel,A.: Efficacy of adenosine
deaminase in the diagnosis of pleural effusions.J.Chest.
32/4:205-208, 1990.
- 21-Hirschhorn,R.,Beratis,N.and Rosen,F.S.:Characterization
of residual enzyme activity in fibroblasts from
patients with adenosine deaminase deficiency and
combined immunodeficiency;evidence for a mutant enzyme.
Proc.Nat.Acad.USA. 73/1:213-217, 1976.
- 22-Jacob,W.S., Francone,C.A., Lossow,W.J.: Structure and
Fuction in Man.W.B.Saunders Company. 452, 1982.
- 23-Karker,H.: Method for estimation of serum adenosine
deaminase.Scand.J.Clin.Lab.Invest. 16:570, 1964.
- 24-Kurz,L.C.,Moix-L.,Riky,M.C. and Frieden,C.:The Rate of
Formation of Transition-State Analogues in the Active
Site of Adenosine Deaminase Is Endouter-Controlled;
Implications for the Mechanism.Biochem. 31:39-48,1992.
- 25-Martinez-Vazquez,J.M.,Ocana,I.,Ribera,E.,Capdevila,J.A.,
Fernandez de Sevilla,T.,Segura,R.,Pascuol,C.,Marti,N.:
Diagnostico temprano de la tuberculosis pleuroperitonaol
mediante la determinacion de la adenosine deaminase.Med.
Clin. 83:978-580, 1984.
- 26-Martinez-Vazquez,J.M.,Ocana,I.,Ribera,E.,Segura,R.M.
and Pascuol,C.: Adenosin deaminase activity in the
diagnosis of tuberculous periasits:Gut. 27:1049-1053,
1986.

- 27-Martinez-Vazquez, J.M., Riberra, E., Ocana, I., Segura, R.M., Serrot, R., Sogrista, J.: Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. *Thorax*. 41:888-889, 1986.
- 28-Misra, S.P.: ADA in Tuberculous Ascites. *Chest*. 85/9: 1122-1125, 1990.
- 29-Muraoka, T., Katsoromoki, T., Shiraiski, H. and Yokoyama, M.M.: Automated Enzymatic Measurement of Adenosine Deaminase Isoenzyme Activities in Serum. *Anal. Biochem*. 187:268-272, 1990.
- 30-Niedzwicki, J.G. and Abernethy, D.R.: Structure Activity Relationship of ligands of Human Plasma Adenosine Deaminase. *Biochem. Pharma*. 41/11:1615-1624, 1991.
- 31-Ocana, I., Martinez-Vasques, J.M., Segura, R.M., De Sevilla, T.F. and Capdevila, J.A.: Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. *Chest*. 84/1:51-53, 1983.
- 32-Orrriols, R., Munoz, X., Drobnic, Z., Ferrer, J., Morrell, E.: High adenosine deaminase activity in pleural effusion due to psittacosis. *Chest*. 101/3:881-882, 1992.
- 33-Perrett, D. and Dean, B.: The Function of Adenosine Deaminase in the flumen Erythrocyte. *Biochem. and Biophys. Reser. Commun*. 77/1:374-378, 1977.
- 34-Pettersson, T., Ojala, K., Weber, T.H.: Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta. Medica. Scand*. 215:299, 1984.
- 35-Piras, M.A., Gakis, C.: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme*. 14:311, 1973.

- 36-Piras,M.A.,Gakis,C.,Budreni,M.,Andreoni,G.: Adenosine deaminase activity in pleural effusions,annidto differential diagnosis.British Med.Journal. 2:1751, 1978.
- 37-Querol,J.M., Barbe,F., Manresa,F.,Esteban,L.,Canete,C.: Low value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions.Eur.Respir.J. 3:586-587, 1990.
- 38-Ratech,H. and Hirschhern,R.: Serum adenosine deaminase in normal and in a patients with adenosine deaminase deficient-severe combined immunodeficiency Clin. Chim. Acta. 115:341-347, 1981.
- 39-Ratech,H.,Martiniuk,F.,Borrer,W.Z. and Rappaport,H.: Differential Exppression of Adenosine Deaminase Isozymes in Acute Leukemia.Blood. 72/5: 1627-1632, 1988.
- 40-Ribero,E., Martinez-Vasquez,J.M., Ocana,I., Rioiz,I., Jimiez,J.G.,Encabo,G.,Sequra,R.M.,Pascual,C.:Diagnostic value of ascites gamma Interferan levels in tuberculous peritonitis.Comparison with adenosine deaminas aktivity. Tubercle. 72/3: 193-197, 1991.
- 41-Samurkaşoğlu,B.,Dönmez,S.,Üztürk,C.,Arab,C.,Ugurman,F.: Tüberküloz Plörezi,Tanı Yöntemleri.Solunum Hastalıkları Derg. 2/2:139-147, 1991.
- 42-Sanchez-Hernandez,I.M.,Pantoja,C.,Ussetti,P., Gallardo, J.,Corrillo,F. and Cuevas,J.: Pleural Fluid Adenosine Deaminase and Lysozyme Levels in the Diagnosis of Tuberculosis.Chest. 100/5:1479-1480, 1991.
- 43-Sapuner,J.,Velasco,C.,Periachile,J.,Paredes,R.:Adenosine deaminase activity in peritoneal tuberculosis. Rev.Med.

- Clin. 117/12:1363-1366, 1989.
- 44-Seegmiller, J.E.: Overview of Possible Relation of Defects in purine Metabolism to Immune Deficiency. Ann.N.Y.Acad. Sci. 451:9-19, 1985.
- 45-Siepenbeek van Heukolom, L.H., Boom, A., Barbstra, H.A. and Staal, G.E.J.: Characterization of Adenosine Deaminase Isozymes from Normal Human Erythrocytes. Clin.Chim.Acta. 72:109-115, 1976.
- 46-Snell, R.S.: Anatomy for Medical Students Little Brown and Company, Boston/Toronto, 93:1984.
- 47-Stein, J.H.: Immunodeficiency Associated with Enzyme Deficiencies in the Purine Metabolic Pathway. Internal Med. 2:1697-1699, 1990.
- 48-Strankinga, W.F.M., Nautat, J.J.P., Straub, J.P. and Stam, J.: Adenosine Deaminase Activity in Tuberculous Pleural Effusions: A Diagnostic Test. Tubercle. 68:137-140, 1987.
- 49-Van der Wayden, M.B. and Kelley, W.N.: Human adenosine deaminase. Distribution and properties. J. Biol. Chem. 251/18:5448-5456, 1976.
- 50-Wiginton, D.A., Coleman, M.S. and Hutten, J.J.: Purification, Characterization and Radioimmunoassay of adenosine deaminase from human leuhoemice pranulocytes. Biochem. 195/2: 389-397, 1981.
- 51-Wilson, D.K., Rudolph, F.B., Quioco, F.A.: Atomic Structure of Adenosine Deaminase Complexed with Transition-State Analge: Understanding Catalysis and Immunodeficiency Mutations. Science. 252:1278-1284, 1991.

- 52-Yara,S.,Sözer,K., Hacıbekiroğlu,M.: Plevra sıvılarının ayırıcı tanısında Adenosine Deaminase Düzeylerinin önemi.Cerrahpaşa Tıp Fak.Derg. 21:565-575, 1990.
- 53-Yegin O.: Temel Immunoloji ve Immun eksiklik Hastalıkları, 1.Baskı, Palme Kitapevi, Sıhhiye/Ankara, 166-169, 1990.

