

## REAKTİF ARTRİTLİ HASTALARIN SERUMLARINDA ADENOZİN DEAMİNAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ

Orhan Canbolat\* M. Hadi Yaşa\*\* Mustafa Kavutçu\* H. Serdar Öztürk\*  
Satılmış Ulutepe\*

Adenozin deaminaz purin metabolizmasında görev alan bir enzimdir (14,16). Enzim adenozin ve deoksi adenozinden amonyanın ayrılmasıyla sırasıyla inozin ve deoksi inozin oluşumunu sağlar. Bu maddelerden daha sonraki kademelerde oluşan hipoksantin, salvage ara yolun en önemli substratlarından biri olduğu için adenozin deaminaz (ADA) aynı zamanda salvage ara yoluna substrat da sağlamaktadır. Bu sebeple salvage arayolu enzimi olarak kabul edilmektedir (3,9).

ADA özellikle lenfositler için büyük önem taşımaktadır. T cell maturasyonu ve mitogenezde önemli bir görevi vardır (6,17). ADA'nın immünolojik cevabın gelişmesinde ve monositlerin matür makrofajlara dönüşümünde çok önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (27). Araştırmacılar direkt olarak tümör hücre sitotoksitesiyle ilgili bu monositer fonksiyon için ADA'nın gerekli olduğunu göstermişlerdir (17). ADA'nın eksikliğiyle ilgili olarak insanlarda kombine immün sistem bozuklukları gözlenmiştir. Bu tip hastalarda hem humoral hem de hücrel immünitede defektler ortaya çıktığı tesbit edilmiştir (1,6,12,16).

Reaktif artrit, vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon odağına sekonder olarak ortalama 1-4 hafta sonra gelişen steril artritler için kullanılan bir terimdir (11,18,24). Reaktif artritlerde infeksiyöz ajanın eklem invazyonu sözkonusu değildir. Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Araştırmacılar vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyona sekonder olarak immünolojik olarak reaktif artrit geliştiğini kabul etmektedirler (2,4,22,29,31). Artrit şekli kişiden kişiye önemli farklılık

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

\*\* Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi : 6 Temmuz 1993

Kabul Tarihi : 15 Eylül 1993

lar gösterir. Bu poliartralji, yaygın poliartrit veya tek bir eklemde monoartrit şeklinde olabilir. Hastalarda nüks siktir ve primer enfeksiyon tekrarlamaadan artrit odağı tekrarlayabilir (7,8,11,21,23).

### MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi polikliniklerinde takip edilen 34 reaktif artritli hastanın serumları çalışma numunesi olarak kullanılmıştır. Hastaların kan numunesi teşhisten hemen sonra alınmıştır. Otuzdört hasta eklem tutulumu açısından sınıflandırılmıştır. Hastaların 11 tanesi tek eklem tutulumu olan, 14 tanesi iki eklem tutulumu olan ve 9 tanesi de üç eklem tutulumu olan hastalardır. Ayrıca bu hastaların 27 tanesi sedimentasyon hızı açısından da gruplandırılmaya tabi tutulmuşlardır. Bu sınıflandırmada sedimentasyon hızı 0-30 mm/saat, 30-60 mm/saat, 60 mm/saat'in üstünde olan üç hasta grubu seçilmiştir. Hastaların 10 tanesinin sedim değeri 0-30 mm/saat, 10 tanesinin 30-60 mm/saat ve 7 tanesinin ise 60 mm/saat'in üzerindedir. Bir eklem tutumu olan hastaların 4 tanesi erkek, 7 tanesi de kadın olup bu hastaların yaşları (ort.  $\pm$  SD)  $33.5 \pm 8.4$ , iki eklem tutulumu olan hastaların 8 tanesi erkek, 6 tanesi kadın olup yaş ortalamaları (ort.  $\pm$  SD)  $30.6 \pm 7.5$ , üç eklem tutulumu olan hastaların 4 tanesi erkek, 5 tanesi kadın olup yaş ortalamaları (ort.  $\pm$  SD)  $32.7 \pm 10.1$  dir. Sedim değerlerine göre sınıflandırıldığında ise; sedim değeri 0-30 arasında olan hastaların 7 tanesi erkek 3 tanesi kadın olup yaş ortalamaları (ort.  $\pm$  SD)  $28 \pm 7.5$ , sedim değerleri 30-60 arasında olan hastaların 5 tanesi erkek 5 tanesi kadın olup yaş ortalaması (ort.  $\pm$  SD)  $33 \pm 9.1$ , sedim değerleri 60'ın üstünde olan hastaların 2 tanesi erkek, 5 tanesi kadın olup yaş ortalaması (ort.  $\pm$  SD)  $37.6 \pm 7.6$  arasındadır.

Kontrol grubu olarak 12 sağlıklı şahsın serumları çalışma numunesi olarak kullanılmıştır. Bu şahısların 7 si erkek 5'i kadın olup yaş ortalamaları (ort.  $\pm$  SD)  $28.35 \pm 9.10$  dur.

Hastalara klinikte tedavi olarak Indometazin kullanılmaktadır. Bu hastaların bir tanesinde Hbs Ag (+), 2 tanesinde yer sinia aglutinasyonu (+), bir tanesinde salmonella aglutinasyonu (+) dir. Diğerlerinde bir hastalık etkenine rastlanmamıştır.

aşışmamızda ADA aktivitesi tayini Guiseppe-Guisti tarafından tarif edilen metodla yapılmıştır (15).

## SONUÇLAR

Çalışmamıza ait sonuçlar Tablo 1 de görülmektedir. Tablo'dan da görüldüğü gibi ADA aktivitesi eklem tutulumu ve sedim hızına göre sınıflandırılan grupların hepsinde kontrol grubuna göre düşük olarak

Tablo 1 : Reaktif artritli hastalara ait ADA aktivitesi sonuçları

Grup	ADA aktivitesi (Ü/l) ortal. $\pm$ SD
Bir eklem tut. olan (A) n=11	21.17 $\pm$ 10.66
İki eklem tut. olan (B) n=14	19.82 $\pm$ 7.56
Üç eklem tut. olan (C) n=9	28.99 $\pm$ 11.33
Sedim hızı 0—30 arası (D) n=10	24.52 $\pm$ 12.85
Sedim hızı 30—60 arası (E) n=10	26.89 $\pm$ 19.85
Sedim hızı 60'ın üstü (F) n=7	24.40 $\pm$ 17.66
Kontrol (G) n=12	45.43 $\pm$ 28.50

## Student's t-testi

Grup	p
A—G	<0.01
B—G	<0.005
C—G	>0.05
D—G	<0.025
E—G	>0.05
F—G	<0.05

bulunmuştur. İstatistik olarak incelendiğinde iki eklem tutulumu olan grupta ADA aktivitesi en düşük ( $<0.005$ ), bir eklem tutulumu olan grupta ise  $p < 0.01$  olarak bulunmuştur. Üç eklem tutulumu olan hastalarda ADA aktivitesi düşük olarak bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir ( $p < 0.05$ ).

Sedim değerleri açısından incelendiğinde, sedim değeri 30 - 60 arasında olan hastalarda ADA aktivitesi kontrole göre düşük ise de bu değer istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ). Sedim değeri 0-30 ve 60 tan yukarı olan hastalardaki ADA aktivitesindeki artma kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (0-30 için  $p < 0.025$ , 60 tan yukarı olan için  $p < 0.05$ ).

Eklem tutulumu açısından hastaların ADA aktivite değerleri alt grupları arasında kıyaslandığında her üç grup için bir fark tesbit edilememiştir. Aynı durum sedim hızına göre sınıflandırılan hasta grupları içinde geçerlidir.

## TARTIŞMA

Reaktif artritlerin, genetik yatkınlığı olan bireylerde anormal bir immün cevapla geliştiği öne sürülmektedir (11,19,20,26,28). Bu tür hastalarda immün sistemle ilgili değişik bulgular mevcuttur. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda IgA seviyelerinde artış tesbit edilmiştir (13, 29). Aho ve arkadaşları reaktif artritli hastaların serumlarında serum Ig değerinde artış olduğunu göstermişlerdir (2). Keat ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda 46 reaktif artritli hastaların hepsin de ANA'yı (—) bulmuşlardır (18). Patogenezi aydınlatmak için yapılan çalışmalarda reaktif artritli hastalarda CD<sub>4</sub> helper-T lenfositlerinde ileri derecede azalma, CD<sub>8</sub> supressor-T lenfositlerinde ise mutlak veya nisbi artış tesbit etmişlerdir. T helper hücrelerinde azalma ve T supressor hücrelerindeki artma immün sistemin baskılandığını gösteren bir tablodur. Bu durum ise serum düşük ADA aktivitesi bulunmasının immün sistemin baskılanmasıyla ilgili olabileceğini gösteren önemli bir tesbittir (10,24,30).

Yukarıdaki bilgiler immünolojik açıdan reaktif artrit etyolojisini açıklamada değişik görüşlerin olduğunu ortaya koymaktadır. Yaptığımız literatür taramalarında reaktif artritli hastalarda ADA aktivitesinin araştırıldığı bir yayına rastlanmadı. Bun karşılık romatoid art-

ritli hastaların plevral sıvısında ADA aktivitesi çok yüksek olarak bulunmuştur (5). Başka bir çalışmada romotoid artritli hastaların plevral sıvısında ADA aktivitesi yine yüksek bulunmuş ve enzim aktivitesindeki artışın erken diyagnoz için spesifik bir marker olabileceği öne sürülmüştür (25).

Bizim yaptığımız çalışmada reaktif artritli hastaların serumlarında ADA aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. Enzim aktivitesindeki bu düşüş tutulan eklem sayısı veya sedimantasyon hızıyla ilişkili değildir. ADA aktivitesindeki düşüşün ise immün sistemi etkilediğine ait görüşler mevcuttur (12,16,18,23). Reaktif artritli hasta gruplarında ise yukarıda da bahsedildiği gibi immün sistemle ilgili tablonun değiştiği tesbit edilmiştir. İmmün sistemdeki bu değişik cevapların ortaya çıkışına enzim aktivitesindeki azalmanın sebep olabileceği düşüncesi ise araştırılmaya açık bir konudur. Ayrıca romotoid artritli hastaların plevral sıvısında tesbit edilen yüksek ADA aktivitesinin anlamlılığında olduğu gibi, reaktif artritli hastalardaki düşük ADA aktivitesinin anlamlı olup olmadığının tesbiti için bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## ÖZET

Otuzdört reaktif artritli hastanın serumlarında ADA aktivitesi tayin edildi. 34 hasta tutulan eklem sayısına göre sınıflandırılmış ayrıca bu hastaların 27 tanesi sedimentasyon hızlarına göre gruplandırılmıştır. Bütün gruplarda ADA aktivitesi kontrole göre düşük bulunmuştur. En düşük değer iki eklem tutulumu olan hastalarda belirlenmiştir ( $p < 0.005$ ). Tek eklem tutulumu olan grupta ise sonuçlar yine anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Üç eklem tutulumu olan hastalarda ise ADA aktivitesindeki azalma anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

Sedimantasyon değeri 30 - 60 mm./saat olan hasta grubunda ADA aktivitesindeki düşüş kontrole göre anlamsız bulunmasına karşılık ( $p > 0.05$ ), sedimantasyon hızı 0 - 30 ve 60'ın üzerinde olan gruplarda kontrole göre anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla ( $p < 0.25$  ve  $p < 0.05$ ). ADA aktivitesindeki azalma ile eklem tutulumu sayısı ve sedimantasyon hızı arasında bir farklılık gözlenememiştir. ADA aktivitesindeki bu düşüşün reaktif artritte immün sistem baskılanmasının bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler : Reaktif Artrit, Adenozin Deaminaz.

## SUMMARY

### ESTABLISHMENT OF ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY IN SERA FROM PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS

In this study, adenosine deaminase activity was determined in sera from 24 patients with reactive arthritis. The patients were classified according to the sedimentation rates and number of joints affected. ADA activities was found lower in the patient groups than control group.

We found that the lowest values of ADA were in the patients having two joints affected ( $p < 0.005$ ) and results were also meaningful in the patients having one joint affected ( $p < 0.01$ ). Decreases in ADA activities however were not meaningful in the patients having three joints affected ( $p > 0.05$ ). ADA activities was not meaningful in the patients with sedimentation rates between 30 and 60 mm/hr. However, we obtained meaningful results in the groups with sedimentation rates of 0-30 and  $>60$  ( $p < 0.025$  and  $p < 0.05$  respectively). We found no meaningful differences between ADA activity, and sedimentation rates and number of joints affected.

We suggest that decreased ADA activities might be an indicator of the immune system depression in reactive arthritis.

Key Words : Reactive Arthritis, Adenosine Deaminase.

## KAYNAKLAR

1. Adrin GS Hutton JS : Adenosine deaminase messenger RNAs in lymphoblast cell lines derived from leukemic patients and patients with hereditary adenosine deaminase deficiency. *The J. Clin. Invest.* 71 : 1649-1660, 1983.
2. Aho K : Pathogenesis of Reiter's Syndrome and reactive arthritis. *Scand J Rheumatol suppl.* 52 : 30-36, 1984.
3. Balis ME : Adenosine deaminase and malignant cells. *Ann. NY Acad. Scien.* 45 : 142-149, 1985.
4. Brenner MB Kabayashi S Weisenhutter CW Huberman AK : In vitro T lymphocyte proliferative response to *Yersinia enterocolitica* in Reiter's Syndrome. *Arth Rheum.* 27 : 250-256, 1984.
5. Bonet M Mayoma J Arnav D : Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *An. Rheum. Dis.* 48 : 789-791, 1989.

6. Chechik BE Schrader WP Fernandes B et al : Association of adenosine deaminase with differentiation of normal and leukemic T and B lymphocytes. *Annals New York Academy of Sciences* 451 : 169-179, 1985.
7. Chester WF : Reactive Arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 7 (1) : 58-65, 1988.
8. Denys KF : Reactive arthritis : A wiew point rather than a rewiev. *Clinic in Rheumatic Diseases*. 12 (2) ; 389-401, 1986.
9. Dornand J Bonnafous JC Favero J et al : Ecto-5-nucleotidase and adenosine deaminase activities of lymphoid cells. *Biochemical Medicine* 28 : 144-156, 1982.
10. Forster SM Seifert MH Keat ACS : Inflammatory joint disease and human immunodeficiency virus infection. *Br Med J* 296 : 1625-27, 1988.
11. Gary S Fristein MD Nathan J Zvaifler MD : Reactive arthritis. *Ann Rev Med* 38 : 351-60, 1987.
12. Giblett ER Anderson JE Cohen F et al : Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *The Lancet* 18 : 1067-1069, 1972.
13. Granfors K Toivanen A : IgA-anti-yersinia anti bodies in yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 45 : 561-65, 1986.
14. Grever MF Coleman MS Balcerzak SP : Adenosine deaminase and deoxynucleotidyl transferase : Biochemical markers in the management of chronic myelogenous leukemia. *Cancer Research* 43 : 1442-1445, 1983.
15. Guisti G : Adenosine deaminase. Bergmeyer H.U. Ed. *Methods of enzymatic analysis* 3rd english Ed. Academic Press New York. 1092-1099, 1974.
16. Ho A D and Ganeshaguru K : Enzymes of purin metabolism in lymphoid neoplasms. Clinical relevance for treatment with enzym inhibitors. *Clin Wochenscher* 36 : 467-477, 1988.
17. Kaplan AM Gerrad TL Strawson J et al : Role of adenosine deaminase in human monocyte differentiation and tumor cell cytotoxicity. *Annals New York Academy of Sciences* 451 : 264-77, 1985.
18. Keat A : Reithers syndrome and reactive arthritis in perspective. *N Engl J Med* 309 : 1606-1615, 1983.
19. Kingsley G Pitzalis C Kyriazis N Panayi G : Abnormal herper-inducer/supressor-inducer T-cell activation status are common to all types of chronic synovitis. *Scand J Immunol* 28 : 225, 1988.
20. Konttinen YT Nodstrom D Bergroth V : Cell mediated immune response in the diseased joints in patients with reactive arthritis. *Scand J Immunol* 23 : 68-91, 1986.
21. Kottinenen YT Nodstrom DC Bergroth V : Reactive arthritis *British Medical J* 296 : 1644, 1988.

22. Lahesmaa-Rantala R Granfors K Kekomaki R : Circulating yersinia specific immun complexes after acute yersiniosis a follow up study of patients with and without reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 46 : 121-126, 1987.
23. Leirisalo-Repo M : Clinical picture of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol suppl* 52 : 65-69, 1984.
24. Nordsrom D Konttinen YT : Reactive arthritis; an update. *Biomed Pharmacot-her* 43 : 737-742, 1989.
25. Ocana I Ribera I Martinez JM : Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Annals of Rheumatic Disease* 47 : 394-97, 1988.
26. Toivanen A Lahesmaa-Rantala R Vuento R : Associated of presisting IgA response with yersinia triggered reactive arthritis; a study on 104 patiens. *Ann Rheum Dis* 46 : 898-901, 1987.
27. Vives JL Rcznan C Puñades MA et al : Combined assay of adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorilase and LDH in the early clinical evaluation of B chronic lymphositic leukemia. *American Journal of Hematology* 27 : 157-62, 1988.
28. Von ER Nikkari S Isomahi H : A etiology of reactive arthritis in hospital patients in finland. *Scand Rheumatol suppl* 52 : 61-64, 1984.
29. Vuento R Granfors K Leino R Tenkku H Toivanen A : Immunological features in reactive arthritis after salmonella infection. *Scand J Rheumatol* 52 : 54-57, 1984.
30. Wallis WJ Harlon JM : Effector functions of endotelium in inflammatory and immunological reactions. *Pathol Immunopathol Res* 5 : 73-103, 1936.
31. Weyand C Goronzy J : Immune responses to *Borrelia Brgdorferi* in patients with reactive arthritis. *Arth. Rheum.* 9 : 1057-64, 1989.