

Ağız Kanserli Hastaların Tükürüklerindeki Adenozin Deaminaz (ADA) Aktiviteleri

ACTIVITIES OF ADENOSINE DEAMINASE (ADA) IN SALIVAS OF PATIENTS WITH ORAL CANCER

Umut SARAÇOĞLU*, Orhan GÜVEN**, İlker DURAK***

* Dr.Dt., Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,

*** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kanserli dokuların cerrahi olarak çıkarılması öncesi ve sonrasında tükürükteki ADA enzim aktivitelerinin kontrol grubundaki sonuçlarla karşılaştırılması ve bu enzimlerin tükürükteki aktivitelerinin teşhis ve tedavide belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmada, ameliyat öncesi ve sonrasında 10 ağız kanserli hastadan ve 19 sağlıklı bireyden alınan tükürük materyalleri incelendi. ADA aktivitesinin tayini için Guisti' nin tanımladığı yöntem kullanılmıştır. Hasta gruplarından tükürük materyalleri ameliyattan önce ve dört hafta sonra alınarak tedavi sonucunda enzim aktivitelerinde nasıl bir değişiklik olduğu tespit edilmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Ağız kanserli hasta grubunda ameliyat öncesi ölçülen ADA miktarı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Operasyon öncesi ve sonrası ağız kanserlerinde tükürükteki ADA enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada ve literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi ağız kanserlerinde de ADA enzim aktiviteleri açısından bir genelleme yapmak mümkün değildir.

Anahtar Kelimeler: Adenozin deaminaz, Ağız kanserleri, Tükürük

T Klin Diş Hek Bil 2003, 9:42-46

Summary

Purpose: The aim of this study is to investigate saliva activities of ADA enzymes before and after surgical removal of cancerous oral tissues and to compare the results with those of the control subjects in order to decide whether saliva activities of these enzymes might be used as diagnostic and treatment enzyme markers.

Material and Method: In this study, saliva samples were obtained from 10 patients with oral cancer before and after the surgical operation and from 19 healthy volunteer subjects. ADA activities were made as described by Guisti, respectively. We tried to establish enzymatic changes in saliva samples obtained before and after surgical treatment.

Results: In oral cancer group, ADA activities measured before surgical treatment were found lower than control group. No significant differences however existed between pre- and post- operative saliva enzyme activities in the patient group.

Conclusion This study and other studies in literature shows that, it is not possible the activity of ADA enzymes in the oral cancers.

Key Words: Adenosine deaminase, Oral cancers, Saliva

T Klin J Dental Sci 2003, 9:42-46

Kanser oluşum ve gelişiminde biyokimyasal reaksiyonlar ve özellikle de pürin ve pirimidin metabolizması önemli bir yer tutar. Pürin ve pirimidin nükleotidlerinden yapılmış bir molekül olan DNA, hücrelerdeki genetik bilginin temel yapısı olan genleri taşır, genler de tüm proteinlerin

sentezinde gerekli olan RNA sentezini kontrol eder (1).

Kanser hücrelerinin, pürin metabolizmasının de novo ve salvage basamaklarındaki enzim aktivitelerini artırıp, yıkım yolu enzim aktivitelerini azalttığı ve DNA sentezi için gerekli olan

nükleotid ihtiyacını bu yolla sağladığı düşünülmektedir (2-5). Kanserli dokuda hücre siklusunun artmış olması beraberinde pürin nükleotidlerine olan ihtiyacı da artırmıştır. Ancak değişik hücre tiplerinde pürin ve pirimidin metabolizmasındaki değişimler incelenmelidir. Çünkü her tümörün gelişim, yayılım ve metastaz yeteneği değişiktir ve buna bağlı olarak değişik kanser türlerinde farklı biyokimyasal olaylar şekillenmektedir.

Kanser tedavisinde amaç; kanser hücrelerindeki hızlı büyüme ve çoğalmayı önlemek ve kanser hücrelerini yok etmektir. Bu amaçla kullanılan kemoterapötikler, pürin ve pirimidin nükleotidlerinin sentez yollarını çeşitli basamaklarda engelleyerek DNA sentezini durdurmaya çalışırlar. İşte bu mantıktan yola çıkılarak değişik tip kanser türlerinde bu enzimlerin aktiviteleri incelenmiş ve kanser tedavisi hakkındaki bilgiler artırılmaya çalışılmıştır (6,7). Adenozin Deaminaz (ADA)' da bu enzimlerden biridir.

ADA, pürin metabolizmasında rol alan önemli bir enzim olup, ya adenozinin deoksiadenozine ya da inozinin deoksiinozine hidrolitik deaminasyonunu katalizler (8,9). ADA tüm memeli hücrelerinde bulunmasına rağmen aktivite açısından dokuya özel fizyolojik çeşitliliğe sahiptir (10). ADA lökositlerde ve ADA aktivitesinde artışla seyreden lösemilerde hedef hücre olarak seçilir (11).

Bunlara ilaveten, adenozin yıkımının en önemli enzimi olan ADA ile ilgili çalışmalarda, enzim aktivitesinin değişik tümörlerde, hatta peritümöral doku ve normal dokular arasında bile farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle ADA'nın erken tanısal test olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (12,13).

Bu çalışmanın amacı, ağız kanserli hastalardan elde edilen tükürük materyallerindeki ADA enzim aktivitelerinin preoperatif ve postoperatif tespiti, teşhis ve tedavide belirleyici bir faktör olup olmadığı ve bu sonuçların çene ve yüz cerrahisinde uygulanabilirliği ve önemini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı Demetevler Onkoloji Hastanesi K.B.B kliniklerinde yatan 10 ağız kanserli hastadan preoperatif ve postoperatif dört hafta sonra alınan tükürük materyalleri kullanılmıştır. Bu iki hasta grubuna ek olarak Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 19 sağlıklı bireyden alınan tükürük numuneleri de kontrol grubunu oluşturmuştur.

Ağız kanserli hastaların oluşturduğu gruptaki 10 hastanın, 5 tanesi kadın, 5 tanesi erkek olup, yaşları 36 ile 73 arasında değişmektedir (ortalama 51,8). 5 erkek hasta sigara ve alkol kullanıcısıdır. Gruptaki hastaların tamamında squamöz hücreli kanser vardır. Lezyonlar, iki hastada ağız tabanında, birinde maksillada, birinde yumuşak damakta, beş hastada dilde ve bir hastada da tonsilde lokalizedir. Ağız kanserli hastaların tümünde cerrahi eksizyon yapılmıştır. Kontrol grubunu oluşturan 19 sağlıklı bireyden 8 tanesi kadın, 11 tanesi erkek olup, yaşları 38 ile 84 arasında değişmektedir (ortalama 59,05). Kontrol grubunu oluşturan hastaların sistemik hastalığı olmamasına dikkat edilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bireylerden, aç numuneleri steril bir kap içine alındı. Daha sonra steril pipetler aracılığı ile 2 ml'lik steril tüplere aktarıldı, -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Bütün numuneler toplandıktan sonra cam tüplere alınarak santrifüj edildi. Elde edilen sıvı kısım ayrılarak biyokimyasal analizleri yapıldı. Çalışma şartlarımıza uygunluğu ve tekrarlanabilirliği açısından Giuseppe Giusti (14) tarafından tarif edilen metod seçilmiştir.

Bulgular

Yapılan çalışmada, çalışma grubunda aktivite saptanan 5 hastanın tükürüklerinde tedavi öncesi ADA aktivitesi için en düşük değer 11,83 İnternasyonal Ünite/litre (IU/l), en yüksek değer

Tablo 1. Hasta grubunun operasyon öncesi ve sonrası ADA aktivitesinin kontrol grubuyla ve birbirleriyle karşılaştırılması

Gruplar	ADA (IU/L)
A	78,5564 ± 73,7189
B	24,9680 ± 11,1859
C	87,0340 ± 94,2049
Kruskal-Wallis Varyans Analizi	
A-B	p < 0,05
A-C	p > 0,05
Wilcoxon Testi	
B-C	p > 0,05

A: Kontrol grubu (n=19)

B: Ağız kanseri grubu, preoperatif değerler (n=10)

C: Ağız kanseri grubu, postoperatif değerler (n=10)

256,77 IU/l'dir. Bu grupta cerrahi tedaviden dört hafta sonra aktivite bulunan 5 hastanın tükürüklerindeki ADA değerleri en düşük 11,57 IU/l, en yüksek 234,72 IU/l'dir. İstatistik değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrasındaki ADA aktivitesini arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Tedavi sonrasındaki ADA aktivitesini de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Ancak tedavi öncesi ADA aktivitesini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak saptanmıştır (p<0,05).

Tartışma

Kanser gelişiminin radyasyon, genetik faktörler, diyet, hormonal durum, çevresel koşullar gibi pek çok faktörden etkilendiği ve bir dizi biyokimyasal değişimi beraberinde getirdiği çok uzun süreden beri bilinmektedir. Kanser hücreleri; çoğalma kontrolü azalmış yada ortadan kalkmış hücrelerdir. Bu hücrelerde çoğalmayı kontrol eden genler anormalleşmiş ve diğer hücrelerle arasındaki iletişim bozulmuştur. Bir tümör hücresinin hem morfolojik hem de biyokimyasal yapısı normal bir hücreden farklıdır. Kanser oluşum ve gelişim mekanizmaları hakkında

günümüzde halen sınırlı bilgiler bulunması bu konudaki araştırmaları artırmaktadır (15).

Serum ve dokudaki çeşitli enzimlerin aktivitesini üzerine çalışmalar yapılmış ve kanserin teşhis ve prognozunda oldukça önemli aşamalar kaydedilmiştir (16).

ADA, pürin metabolizmasında rol alan bir enzim olup, ya adenosinin deoksiadenosine yada inozinin deoksiinozine hidrolitik deaminasyonunu katalizler (8). Çeşitli kanser tiplerinde doku ve serumda ADA enzim aktivitesini ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları, baş-boyun kanserleri (17), oral kavitede yerleşimli non-Hodgkin lenfomalar (12), mide (18), kolon (5,13) ve mesane (19) gibi kanserlerdir.

Durak ve ark. (20), kanserli laringeal dokularda yaptıkları çalışmalarında, kontrol dokuları ile karşılaştırıldığında, kanserli laringeal dokularda ADA ve 5'-NT aktivitesinin azalmış olduğunu saptamışlardır. Kanserli dokular ile sağlıklı komşu dokudan alınan örneklerde böyle bir farklılık olması çeşitli nedenlere bağlanmıştır. Bunlar karsinogenez ile ilgili sebeplerdir. Düşük ADA ve 5'-NT aktivitesinin, kanserli dokularda hızlanmış pürin ve DNA metabolizmasına karşı dengeleyici bir mekanizma olduğu ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda, preoperatif dönemde ağız kanserli grup ile diğer grupların tükürükleri karşılaştırıldığında, ADA aktivitesini düşük bulunmuştur. Bu sonuca dayanarak, ağız kanserli hastalarda saptadığımız düşük ADA aktivitesinin kansere karşı organizmanın geliştirdiği bir savunma mekanizması olduğu ve lokalizasyona bağlı olarak bunun tükürüğe yansıdığı düşünülebilir.

Kanserli dokulardaki düşük ADA aktivitesini, ADA substratlarından olan adenosin ve deoksiadenosinin birikimine yol açabilir. ADA inhibisyonu olduğunda substratları olan adenosin ve deoksiadenosin, hücrelerde birikmekte ve bu yüksek konsantrasyonlar hücreler üzerinde toksik etkiler oluşturmaktadır.

Canbolat ve ark. (17) larinks kanserli hastalarda serum ADA aktivitesini inceledikleri çalışmalarında, serum ADA aktivitesinin preoperatif değerlerinin yüksek olduğunu saptamışlar. Bu yükselmiş ADA düzeyinin, primer tümör hücreleri ya da lenfatik metastazlardan enzimin seruma sızmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Tedavi sonrası bu enzimin serum düzeyinin düşmesi, cerrahi veya radyoterapi sonrası kanserli dokunun tamamen çıkarılması veya radyoterapi ile kanser gelişiminin durdurulması ile enzim kaçığının önlenmesine bağlanmaktadır.

Çalışmamızda operasyon öncesi ve sonrası ağız kanserlerinde tükürükteki ADA enzim aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak tükürükteki ADA aktivitesi operasyon sonrası durum ile ilgili bilgi vermemektedir. Ancak bu sonuç aktivite saptanan tükürük sayısının az olmasına bağlanabilir.

Preoperatif dönemde ağız kanserlerinde tükürükte saptadığımız ADA aktivitesinin düşük olması, ADA'nın kanserli dokularda hızlanmış pürin ve DNA metabolizmasını baskılama çabası olarak değerlendirilebilir. Bu sonuca göre tükürükte saptadığımız düşük ADA aktivitesinin, ağız bölgesi kanserlerinde teşhis ve tedavide belirleyici bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak, hem tükürük ve serumda, hem dokular üzerinde hem de kalabalık hasta ve kontrol grupları içeren çalışmaların araştırmamıza destek olacağı ve gelecekte erken tanıda önemli aşamalar kaydedilmesinde ümit verici olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Murray K, Mayes PA, Granner KP, Rodwell WV: Harper's Biochemistry. 22nd Ed., USA. Prentice Hall Int. Inc, 1990, s.650
- Weber G, Hager JC, Lui MS: Biochemical programs of slowly and rapidly growing human colon carcinoma xenografts. *Cancer Res* 41:854, 1981
- Natsumeda Y, Prajda N, Donohue JP, Glover JL, Weber J: Enzymic capacities of purin de novo and salvage pathways for nucleotide synthesis in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 44:2475, 1984
- Natsumeda Y, Lui MS, Emrani J, Faderan MA, Reardon MA, Eble JN, et al: Purin enzymology of human colon carcinomas. *Cancer Res* 45: 2556, 1985
- Camici M, Tozzi MG, Allegrini S, Delcorso A, Sanfilippo O, Daidone MA, et al: Purin salvage enzyme activities in normal and neoplastic human tissues. *Cancer Biochem Biophys* 11:201, 1990
- Weber, G: Enzymology of cancer cells. *The New England Journal of Medicine* 21: 486, 1977
- Weber, G: Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy. *Cancer Res* 43:3466, 1983
- Lızuka H, Kozumi H, Kamıkagı K, Aoyagi T, Miura Y: Two forms of adenosine deaminase in pig epidermis. *J Dermatol* 8:91, 1981
- Koizumi H, Lızuka H, Aoyagi T, Miura Y: Two forms of adenosine deaminase in pig epidermis(II). *J Dermatol* 9:29, 1982
- Bondy D, Bondy P, Freinstein A, Fishman A: The Merck Manuel Teşhis ve Tedavi El Kitabı. 4. Baskı, Merck Yayıncılık, 1985
- Kate J, Wijnen JT, Goes RGM, Quadt R, Griffioen G, Bosman FT: Quantitative changes in adenosine deaminase isoenzymes in human colorectal adenocarcinomas. *Cancer Research* 44: 4488, 1984
- Meada K, Morita K, Shibata T, Narto Y, Mizuno A: Simultaneous assay of adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase activity as possible biochemical means to detect non-Hodgkin lymphomas of oral cavity. *Cancer* 70: 20, 1992
- Öztürk HS, Karaayvaz M, Kavutçu M, Akgül H, Durak İ: Activities of enzymes participating in purine and free radical metabolism in cancerous human colorectal tissues. *Cancer Biochem Biophys* 16: 157, 1998
- Guisti G. Adenosine Deaminase. Bergmeyer H.U Ed. *Methods of Enzymatic Analysis* 3rd Ed. Academic Press New York. 1974, s.1092
- Welsch CW: Host factors affecting growth of carcinogen-induced rat mammary carcinomas: A review and tribute to Charles Brenton Huggins. *Cancer Res* 45: 3415, 1985
- Lal H, Munjal SK, Wıg U, Samı AS: Serum enzymes in head and neck cancer III. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology* 101:1062, 1987
- Canbolat O, Akyol O, Kavutcu M, Isık AU, Durak İ: Serum adenosine deaminase and total superokside dismutase activities before and after surgical removal of cancerous laryngeal tissue. *J Laryngol Otol* 108:849, 1994

18. Namiot Z, Stasiewicz J, Namiot A, Kemon A, Kralisz M, Gorski J: Adenosine deaminase activity in patients with the intestinal type of gastric carcinoma. *Cancer Letters* 109: 199, 1996
19. Durak İ, Perk H, Kavutçu M, Canbolat O, Akyol Ö, Bedük Y: Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xantine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in cancerous and noncancerous human bladder tissues. *Free Radical Biology and Medicine* 16: 825, 1994
20. Durak İ, Işık AÜ, Canbolat O, Akyol Ö, Kavutçu M: Adenosine deaminase 5' nucleotidase superoxide dismutase and catalase activities in cancerous and non-cancerous human laryngeal tissues. *Free Radical Biol Med* 15: 681, 1993

Geliş Tarihi: 10.03.2003

Yazışma Adresi: Dr.Dt.Umut SARAÇOĞLU
A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız
Diş, Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD, ANKARA