

# Rektum Kanserinde Adenozin Deaminaz Aktivitesi

## ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH CARCINOMA OF RECTUM

Gülhan ÖZGEN\*, Hadi YAŞA\*\*, Ahmet BEKTAŞ\*\*, Ali Reşit BEYLER\*\*, Serap BÜYÜKKOÇAK\*, Orhan CANBOLAT\*

\* Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

\*\* Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, ANKARA

### Özet

*Bu çalışmada sağlıklı kişilerin ve rektum kanseri olan hastaların rektal dokularında adenozin deaminaz (ADA) aktiviteleri incelendi. Rektum kanseri ile kontrol grubu arasında ADA aktiviteleri açısından bir fark bulunamadı. Kanser dokusunda ADA'nın pürin metabolizması düzenleyicisi olduğunu öne süren görüşlerin aksine rektal tümörlerde ADA enzimi anahtar rol oynamamaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:** Adenozin deaminaz, Rektal kanser

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:369-371

### Summary

*In this study activity of adenosine deaminase (ADA) was determined in rectal tissues from patients with rectal cancer and from healthy subjects. ADA activity was not different from that in control group. ADA activity was not a key step in purine metabolism of the rectal tumors on contrast to some previous suggestions that ADA had regulation function in cancer tissues.*

**Key Words:** Adenosine deaminase, Rectal cancer

T Klin J Med Sci 1998, 18:369-371

Kanser; başlangıç, gelişme, ilerleme ve metastaz safhaları açısından düşünüldüğünde birçok biyokimyasal reaksiyonu içeren kompleks bir olaydır. Kanserle ilgili bu basamakların ortaya çıkışından radyasyon, diyet, genetik özellikler gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kanser metabolizması açısından ele alındığında özellikle pürin ve pirimidin metabolizması büyük önem taşımaktadır. Bu metabolizmada yer alan enzimlerin aktivitelerindeki değişiklikler kanserin teşhisinde, tedavinin ve remisyonun takibinde veya enzimlerin kendileri tedavide hedef olarak seçilmektedir. Genel görüş kanserli hücrede pürin-pirimidin metabolizmasında sentez (de-novo) ve kurtarma (salvage) ara yolunda görev alan enzim aktivitelerinin arttığı yıkım yolu enzim aktivitelerini ise azaldığı yönündedir (1-6).

Adenozin deaminaz (ADA) adenozin ve deoksiadenozini inozin ve deoksiinozine deamine et-

mektedir. Bu reaksiyon özellikle adenozinin hücre içi konsantrasyonunu kontrol etmesi açısından büyük önem taşımaktadır (7-9).

Kanser hücrelerinin bu davranış biçimi özellikle ihtiyaç duyduğu pürin-pirimidin nükleotidlerinin korunmasına yönelik bir çabadır. Yapılan çalışmalarda ADA enziminin hangi yolda (yıkım veya kurtarma) görev aldığına ait görüşler birbirinden farklı olup ortak bir görüş bulunmamaktadır. ADA aktivitesini yüksek bulan araştırmacılar enzimi bir salvage yol enzimi gibi düşünmektedirler (1,5,6). ADA aktivitesinin artışı özellikle salvage arayolun substratı olan hipoksantin artışına yol açar. Hipoksantin artışı ise hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) tarafından yeni nükleotidlerin sentezini hızlandırır.

Buna karşılık ADA aktivitesi bazı kanser dokularında düşük olarak bulunmuştur (10-12). Bu araştırmacılar kanser dokularında ADA aktivitesinin yeniden düzenlenmesini adenozin yıkım yolunun sınırlandırılmasına yönelik bir çaba olarak görmekte ve enzimi bir yıkım yolu enzimi gibi değerlendirmektedirler.

**Geliş Tarihi:** 14.01.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Orhan CANBOLAT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya AD, Morfoloji Binası,  
Sıhhiye, ANKARA

Yapmış olduğumuz literatür taramalarında rektum kanseri olan hastaların dokularında ADA enzim aktivitelerini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Amacımız ADA enzim aktivitesinin rektum kanserindeki regülasyonuna açıklık getirmek ve enzim aktivitesindeki bu değişimin klinik kullanımındaki değerini tespit etmektir.

### Materyel ve Metod

A.Ü.T.F. Gastroenteroloji Polikliniğine rektal kanama, ishal ve konstipasyon şikayetleri ile başvuran ve rektoskopik incelemeler sonucunda rektumda tümöral kitle tespit edilen 10 hasta çalışmamıza alınmıştır. Bu hastalarda rektal endoskopi ile tümöral lezyon ve lezyonun normal doku ile birleştiği bölgeden olimpus biyopsi forsepsi ile 8-10 adet biyopsi materyali alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların histopatolojik tanıları “undiferansiye rektum karsinoma” şeklindedir. Bu hastaların 6’sı kadın, 4’ü erkek olup erkek hastaların yaşları 47.5±16.2 arasında, kadın hastaların yaşları ise 48.5±14.9 arasında değişmektedir. Hastaları özgeçmişinde sistemik hastalık, alkol ve ilaç öyküsüne rastlanmamıştır. Aynı kliniğe ishal, rektal ağrı ve konstipasyon şikayetleri ile başvuran ve rektoskopik incelemede rektumda hiperemi tespit edilen, endoskopik biyopsisi alınan ve histopatolojik incelemesi normal olarak değerlendirilen 17 kişi kontrol grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubunun 9’u kadın 8’i erkek olup kadınları yaşları 49.4±12.1, erkeklerin yaşları ise 50.4±14.2 arasında değişmektedir. Kontrol grubundaki hastaların özgeçmişinde sistemik hastalık, alkol ve ilaç kullanım öyküsüne rastlanmadı.

Biyopsi ile alınan dokular +4 derecede A.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalına transfer edildi. Enzim çalışması için önce bu dokular homojenize edildi (+4 derecede, Braun Melsungen marka homojenizatör, 1000 devir/5 dakika). Homojenize edilen dokular 5000 rpm/30 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı alındı. Süpernatant kısmında enzim aktivitesi Guisti ve arkadaşlarının tarif ettiği metod ile ve protein miktarları ise Lowry ve arkadaşları tarafından tarif edilen metod ile tayin edildi. Enzim aktiviteleri spesifik aktivite olarak ifade edildi (SA= İnternasyonal Ünite/mg protein). İstatistiksel analizler Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

**Tablo 1.** ADA aktivitelerinin kantitatif sonuçları (Ortalama ± SD)

Kontrol Grubu n=17	Kanser Grubu n=10
0.0192±0.0043	0.0201±0.0080

Mann-Whitney U testi

İstatistiksel olarak anlamsız

### Sonuçlar

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 1’de verilmiştir. Kanser grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (ADA aktivitesi (SA): Kanserli grupta: 0.020±0.008, Kontrol grubunda: 0.019±0.004).

### Tartışma

Kanserde enzim aktivitelerinin belirlenmesi hastalığın teşhisi, tedavinin ve remisyonun takibinde klinisyene önemli bilgiler verebilir. Kanserli dokuda özellikle hücre siklusunun artışına bağlı olarak pürin nükleotidlerine büyük ihtiyaç vardır. Klasik görüş kanserli hücrenin yapım yollarını artırıp (de-novo, salvage) yıkım yolunu baskılayarak bu ihtiyacını karşıladığı şeklindedir (1,2). Ancak kanserli dokuda enzim aktiviteleri sonuçları açısından tüm kanser dokuları için genellenmenin yapılamaması bir problemdir. ADA özellikle adenozin ve deoksi adenosinin hücre içi seviyelerini kontrol etmesi açısından pürin metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Bu iki pürin nükleozidi ise araştırmacılar tarafından yıkım yolunun veya kurtarma ara yolunun substratı olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda kanserli dokulardaki ADA aktiviteleriyle ilgili ortak bir görüş oluşmamıştır.

Değişik kanser dokularında değişik ADA aktiviteleri gözlenmiştir. Bazı araştırmacılar, ADA aktivitesini farklı kanser türlerinde artmış veya azalmış olarak bulmuşlardır (1,5,6,11,10,14). Yine bizim yapmış olduğumuz çalışmalarda meme kanseri ve mesane kanserli hastalarda ADA aktivitesini artmış olarak gözlerken (13) larenks kanserli hastaların kanserli dokularında bu enzim

aktivitesini düşük olarak bulduk (12). Bu çalışmada daha önce elde edilen sonuçlardan farklı olarak ADA aktivitesi rektum kanserli dokularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında değişmemiş olarak bulunmuştur. Rektum kanserli dokuda ADA aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir regülasyona uğramamış gibi görünmektedir. Literatürde rektum kanserli hastaların kanserli dokularında elde edilen ADA aktivitesini gösteren bir çalışmaya rastlayamadık. Bu açıdan sonuçlarımızı bir başka çalışmayla karşılaştıramadık. Bizim görüşümüze göre enzim aktivite değişimlerini bütün kanserli hastalar için genellemek doğru değildir. Enzim aktiviteleri kanserin orijin aldığı dokuya göre yeniden regüle edilebilmektedir. Kanser orijin aldığı dokular açısından bu bilgilerin toplanması ve genellenmesi daha faydalı olacaktır. Her kanser grubu için enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi ile elde edilen bu sonuçların teşhis, tedavi veya remisyonun takibi açısından klinisyene yardımcı bilgiler sağlayacaktır. Bu açıdan konuyla ilgili çalışmaların artırılmasının kliniğe yararlı bilgiler sağlayacağı düşüncesindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Weber G, Hager JC, Lui MS et al. Biochemical programs of slowly and rapidly growing human colon carcinoma xenografts. *Can Res* 1981; 41:854-9.
2. Natsumeda Y, Lui MS, Emrani J et al. Purine enzymology of human colon carcinomas. *Can Res* 1985; 45:2556-59.
3. Natsumeda Y, Prajda N, Donohue JP et al. Enzymic capacities of purine de novo and salvage pathways for nucleotide synthesis in normal and neoplastic tissues. *Can Res* 1985; 44:2475-79.
4. Camici M, Tozzi MG, Allegrini S et al. Purine salvage enzyme activities in normal and neoplastic human tissues. *Can Biochem Biophys* 1990; 2:201-9.
5. Koizumi H, Lizuka H, Aoyagi T, Miura Y. Adenosine deaminase in epidermis from healthy and psoriatic subjects. *Arch Dermatol Res* 1983; 275:310-4.
6. Sufrin G, Tritsch GL, Mittelman A, Murphr GP. Adenosine deaminase activity in patients with carcinoma of bladder. *J Urol* 1978; 119:343-6.
7. Lizuka H, Koizumu H, Kamigaki K. Two forms of adenosine deaminase in pig epidermis. *J Dermatol* 1981; 8:91-5.
8. Donofrio J, Coleman MS, Hutton JJ. Overproduction of adenosine deoxynucleosides and deoxynucleotides in adenosine deaminase deficiency with severe combined immunodeficiency disease. *J Clin Invest* 1978; 62:884-7.
9. Kate JT, Wijnes IT, Wondercroes RGM. Quantitative changes in adenosine deaminase isoenzymes in human colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res* 1984; 44:4688-92.
10. Dasmahapatra KS, Facs HZK, Dasmahapatra A, Suarez S. Evaluation of adenosine deaminase activity in patients with head and neck cancer. *Japanese Journal of Surgery* 1986; 40:363-73.
11. Koyima O, Majima T, Uehara Y et al. Alterations of adenosine deaminase levels in peripheral blood lymphocytes of patients with gastric cancer. *Japanese Journal of Surgery* 1985; 15:130-3.
12. Durak I, Işık UC, Canbolat O, Akyol Ö, Kavutçu M. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in cancerous and noncancerous human laryngeal tissues. *Free Radical Biology and Medicine* 1993; 15:661-84.
13. Durak I, Perk H, Kavutçu M, Canbolat O, Akyol Ö, Bedük Y. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in cancerous and noncancerous human bladder tissues. *Free Radical Biology and Medicine* 1994; 16:825-31.
14. Canbolat O, Durak I, Çetin R et al. Activities of adenosine deaminase, 5' nucleotidase, guanase, cytidine deaminase enzymes in cancerous and noncancerous human breast tissues. *Breast Cancer Research and Treatment* 1994; 37:189-93.