

BEHÇET HASTALARINDA PLAZMA ADENOZİN DEAMİNAZ AKTİVİTESİ* Plasma adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease

Kader Köse¹, Cevad Yazıcı², Pakize Doğan³, Özcan Aşçıoğlu⁴

Özet: Değişik organ tutulumlarıyla, multisistemik bir hastalık görünümünde olan Behçet hastalığının etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber son yıllarda T lenfositlerle ilgili anormallikler ya da aktif T lenfositlerin hastalığın patogeneze bir katkısı olup olmadığı konusunda farklı görüşler bildirilmektedir. Bu çalışmada, Behçet hastalığında, T lenfosit aktivasyonunun varlığını araştırmak amacıyla, Behçet'li 20 erkek hasta (ort.yaş: 28.6 7.81 yıl)'da, T lenfosit aktivasyonunu yansıtabileceğini düşündüğümüz, plazma adenosin deaminaz (ADA) aktivitesi ölçüldü. Ayrıca, 20 sağlıklı erkek (ort.yaş: 32.8 6.75 yıl) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Plazma ADA aktivitesinin, Behçet hastalarında (24.30 5.6 U/L), kontrollere (16.81 3.17 U/L) göre, daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Sonuç olarak, T lenfosit aktivasyonunun hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği ve bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: Adenosin deaminaz, Behçet hastalığı, T lenfositleri

Summary: Behçet's Disease (BD) is a multisystem disorder characterized by different organ manifestations. Although the etiology of BD is still not clear, a variety of mechanisms have recently been reported including abnormalities related to T lymphocytes or activated T lymphocytes which contribute to the pathogenesis of BD. Since we considered that adenosine deaminase (ADA) may reflect T cell activation in BD, in the present study, we measured plasma ADA activity in male patients (n: 20; mean age: 28.6 7.81 years) in order to investigate the presence of T lymphocyte activation. Twenty male healthy volunteers (mean age: 32.8 6.75 years) constituted the control group. Plasma ADA activity was found to be higher in patients with BD (24.30 5.6 U/L) than that of the controls (16.81 3.17 U/L) ($p < 0.001$). In conclusion, it may be suggested that T lymphocyte activation may play an important role in the pathogenesis of BD and the validity of this suggestion requires further investigations.

Key Words: Adenosine deaminase, Behçet's disease, T lymphocytes

Behçet hastalığı, ağızda tekrarlayan aftlar, genital bölgede ülserasyonlar ve gözde üveit ile karakterize bir sendromdur (1). Değişik organ tutulumlarıyla multisistemik bir hastalık görünümünde olan Behçet hastalığının etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber (2) kemotaksi, fagositoz, serbest oksijen radikali (SOR) üretimi yanısıra nötrofil fonksiyonlarında gözlenen artışın, hastalık patogenezi ile ilişkisi gün geçtikçe önem kazanmaktadır (3-5). Di-

ğer taraftan, lenfositlerle ilgili anormalliklerin varlığı ve lenfositlerin de hastalığın patogenezinde yer alabileceği görüşü savunulmakta (6,7), hatta, artmış nötrofil fonksiyonlarının, dolaşımda yüksek seviyede bulunan aktif T lenfositleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (4).

Pürin metabolizmasına ait bir enzim olan adenosin deaminaz (ADA; E.C.3. 5.4.4), diğer hücre tiplerine göre lenfoid hücrelerde daha yüksek seviyede bulunmakta (8) ve özellikle T hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır (9). Bu özelliğinden dolayı ADA, T lenfosit aktivasyonu için nonspesifik bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (10-13).

* XV. Geyher Nesibe Tıp Günleri, 27-30 Mayıs 1997, Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ Biyokimya. Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.², Prof.Dr.³, Dermatoloji. Prof.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 6 Haziran 1997

Behçet hastalarında nötrofil (14) ve plazma (15) oksidan /antioksidan sistemlerinde bozukluk olduğunu gösterdiğimiz daha önceki çalışmalarımıza ilaveten, T lenfosit aktivasyonunun varlığını araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada, Behçet hastalarının plazmasında, ADA aktivitesi tayin edildi.

MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji Kliniğinde takip ve tedavi edilen 20 erkek Behçet hastası, çalışma kapsamına alındı. ISG (Uluslararası Çalışma Grubu) kriterleri (16)'ne göre, "Komplet Tip" Behçet Hastalığı tanısı konulan hastaların yaşları 20-42 yıl arasında olup, yaş ortalaması 28.6 7.81 yıl olarak bulundu. Hastalık süresi, ilk semptomun belirmesinden çalışma zamanına kadar geçen süre olarak tanımlandı. Buna göre, Behçet hastalarının ortalama hastalık süresi 6.15 4.42 yıl (1-18 yıl) olarak bulundu. Hastaların kan örnekleri toplanırken, hastalığın aktif fazında olmasına ve hastalara, en azından son bir hafta içerisinde, hiçbir tedavi uygulanmamasına özen gösterildi.

Tıp fakültesi öğrencileri ve personeli arasından seçilen ve hiçbir rahatsızlığı bulunmayan, 20 sağlıklı erkek (yaş ortalaması = 32.8 6.75 yıl), kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen plazma örneklerinde, Bertholet reaksiyonuna dayanan, Giusti ve Galanti (17)'nin metoduna göre, ADA aktivitesi tayin edildi. Bir ünite ADA (U/L, 37 C), dakikada 1 mikromol adenozinin deaminasyonunu katalizleyen enzim miktarı olarak tanımlandı (17).

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen veriler, Student t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Behçet hastalarında ve kontrol grubunda tayin edilen plazma ADA aktivitesinin ortalama değerleri Tablo I'de sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel karşılaştırılma yapıldığında, Behçet hastalarında, plazma ADA değerleri, sağlıklı kontrollere göre an-

lamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.005$).

Tablo I. Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrollerde plazma ADA aktivitesi

	Hasta (n=20)	Kontrol (n=20)	t	p
ADA aktivitesi (U/L, 37 C)	24.30	5.61 16.81	3.17	5.198 < 0.001

Tablodaki değerler, aritmetik ortalama standart sapma (X SD) olarak verildi.
n= Denek sayısı

TARTIŞMA

Behçet hastalığı ilk defa 1937 yılında Dr.Hulusi Behçet (1) tarafından tanımlanmıştır ve etyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir (2). Bununla beraber, artmış nötrofil fonksiyonlarının yanı sıra (3-5), immünojenik bozukluklar ve özellikle T lenfositlerle ilgili anormalliklerin de, hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (6,7). Hatta, Behçet hastalarında, streptokok antijenlerine karşı, T lenfosit aktivasyonunu gösteren gecikmiş tip deri hipersensitivitesinin varlığı ve antijen tarafından sistemik semptomların indüklenebileceği bildirilmektedir (18, 19).

İmmün sistemin gelişmesinde, pürin metabolizmasının esansiyel bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. ADA, pürin metabolizmasında, (deoksi)adenozinin (deoksi)inozine irreversibl olarak deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir (20). Memeli dokularında geniş bir dağılım gösteren ADA, en çok lenfoid dokularda yüksek aktiviteye sahiptir (8). ADA'nın immün sistemle olan ilişkisi, ilk defa 1972 yılında Giblett ve ark (21) tarafından gösterilmiştir. Özellikle hücrel immüniteden sorumlu T lenfositlerin farklılaşması ve olgunlaşması için, ADA'nın gerekli olduğu bildirilmiştir (9). Plazma ADA aktivitesi, T hücrelerinin aktif olarak yer aldığı pek çok hastalıkta yüksek bulunduğundan , T lenfosit aktivasyonu için nonspesifik bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (10-13).

Literatür taramasına dayanan bilgilerimize göre, bu çalışma, Behçet hastalarında ADA aktivitesinin ölçüldüğü ilk çalışmadır. Hastalarda, plazma ADA aktivitesini, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmamız, T lenfositlerin aktif olabileceğini yansıtmakta ve T lenfosit aktivasyonunun varlığını gösteren çalışmaları da (4,18,19) desteklemektedir. Bindiği gibi, Behçet hastalığı erkeklerde daha sık görülmekte (2) ve çoğunlukla genç yaşlarda hayati tehlike taşıyan klinik tablolara yol açabilmektedir (20). Çalışma kapsamına alınan hastalarımızın erkek olması ve yaş ortalamasının 30'un altında olması da, bulgularımızın önemini arttırmaktadır.

Niwa ve Mizushima (4), Behçet hastalarında, bazal T lenfosit cevabının çok yüksek ve T lenfositlerin, özellikle streptokoklara karşı, son derece duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Anı araştırmacılar T lenfosit aktivasyonunun, fagositoz, kemotaksi ve SOR üretimi gibi nötrofil fonksiyonlarını arttırdığını da göstermişlerdir. Bu çalışma (4), Behçet hastalığının patogeneğinde yer alan, artmış nötrofil fonksiyonları ve T lenfosit aktivasyonunu içeren iki hipotezi birbirine bağlar görünmektedir.

Üniversitemizde yapılan çalışmalarda da, Behçet hastalarında nötrofil (14) ve plazmada bulunan, (15) oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulduğu belirlenerek, SOR üretiminin çok arttığı ve doku harabiyetine yol açtığı kanısına varılmıştır. Bu çalışmalarımıza ilaveten, plazma ADA aktivitesinde gözlediğimiz artış; Niwa ve Mizushima da (4) benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Nötrofiller ve T lenfositler arasında yakın bir ilişkinin varolabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak, Behçet hastalığının akut ve remisyon fazlarının takibi sırasında aktivasyonu önceden saptayabilme ve uygulanan tedavileri izleme açısından, plazma ADA aktivitesi ölçümünün yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Behçet H. Über Residivierende Aphthose, durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105 :1152-1157.

2. O'Duffy JD. Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990; 322:326-327.
3. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophil. *Clin Exp Immunol* 1982; 49:247-255.
4. Niwa Y, Mizushima Y. Neutrophil-potentiating factors released from stimulated lymphocytes; special reference to the increase in neutrophil-potentiating factors from streptococcus-stimulated lymphocytes of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;79:353-360.
5. Pronai L, Ichikawa Y, Nakazawa H, Arimori S. Enhanced superoxide generation and the decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behçet's disease-effects of colchicine. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:227-233.
6. Sakane T, Kotani H, Takada S. Functional aberration of T-cell subsets in patients with Behçet's Disease. *Arthritis Rheum* 1982; 185:187-192.
7. Yamana S, Katsuyuki A, Michinori Y, Tadaski O. Studies on the pathogenesis of Behçet's Disease: Is Behçet's disease mediated by mononuclear cells? In: Inaba G (ed), Behçet's Disease. *Jap Med Res Found Pub Japan* 1982, pp 459-475.
8. Van der Weiden MB, Kelley WN. Human adenosine deaminase distribution and properties. *J Biol Chem* 1976, 251: 5448-5453.
9. Koizumi H, Izuka H, Aoyagi T, Miura Y. Characterization of adenosine deaminase from normal human epidermis and squamous cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol* 1984, 84: 199-202.
10. Galanti B, Nardiello S, Russo M, Fiorentino F. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1981; 13:47-50.
11. Bovornkitti S, Pushpakom R, Maranetra N, et al. Adenosine deaminase and lymphocytic populations. *Chest* 1991; 99:789-790.
12. Klosla SN, Kumar D, Singh V. Lymphocytic adenosine deaminase activity in typhoid

- fevers. *Postgrade Med J* 1992;68:268-271.
13. Chiang CS, Chiang CD, Lin JW, Huang PL, Chu JJ. Neopterin, soluble interleukin-2 receptor and adenosine deaminase levels in pleural effusions. *Respiration* 1994; 61:150-154.
 14. Doğan P, Tanrikulu G, Soyuer Ü, Köse K. Oxidative enzymes of polymorphonuclear leukocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin and copper levels in Behçet's disease. *Clin Biochem* 1994; 27: 413-418.
 15. Köse K, Doğan P, Aşçıoğlu M, Erkiş K, Aşçıoğlu Ö. Oxidative stress and antioxidant defenses in plasma of patients with Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med* 1995;176:239-248.
 16. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080.
 17. Giusti G, Galanti B. Colorimetric method. In: Bergmeyer HU (ed), *Methods of enzymatic analysis*. 3rd ed, Verlag Chemie, Weinheim 1984, pp 315-323.
 18. Kaneko F, Kubota K, Adachi K, Miura Y. Immunological studies on aphthous lesions in Behçet's disease. In: Inaba G (ed), *Behçet's Disease*. Jap Med Res Found Pub Japan 1982, pp 420-428.
 19. Mizushima Y, Hoshi K, Matsuda T, et al. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease. A multicenter study. *J Rheumatol* 1989;16:506-514.
 20. Dornand J, Favero J, Mani JC. Adenosine deaminase, AMP-deaminase and lymphocyte maturation: Immunodeficiencies and leukemias. *Adv Clin Enzymol* 1987; 5:53-63.
 21. Giblett ER, Anderson JG, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; 2:1067-1069.
 22. Zouboulis Ch C. Morbus Adamantiandes- Behçet: Nekrotisierende system vasculitis mit letalem Ausgang. *Hautarzt* 1991; 42:451-454.