مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره چهاردهم/ پائیز ۱۳۸۸/۶۳-۵۶

بررسی سطح سرمی آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA) در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و افراد سالم

محمد عبدی[۱]، محمد تقی گودرزی[۲]، دکتر حیدر طویلانی[۳]، ابراهیم نادی[۴]، مهرداد کریمی[۵]

۱- مربی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- استاد گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۸۱۱-۸۲۷۶۲۹۳ mtgoodarzi@yahoo.com

۳- استادیار گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴- دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۵- مربی گروه آمار، دانشگاه پیام نور، واحد خوی، خوی، ایران

چکیده

زمینه و هدف: بیماری انسدادی مزمن ریه COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) بوسیله سازمان جهانی GOLD (Global Initiative For COPD) به عنوان بیماری تعریف شده است که با محدودیت جریان هوا مشخص می‌شود که بطور کامل برگشت‌پذیر نیست. COPD یکی از زیر مجموعه‌های بیماری‌های انسدادی ریه می‌باشد که فیبروز سیستیک، برونشیت و آسم را نیز در بر می‌گیرد. آنزیم ADA به شماره (E.C.3.5.4.4) باعث تبدیل آدنوزین به اینوزین می‌شود. این آنزیم دارای دو ایزوآنزیم ADA1 و ADA2 می‌باشد. در بیماران مبتلا به COPD افزایش سطح آدنوزین مشخص شده است. این افزایش می‌تواند ناشی از کاهش فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز باشد. در این طرح سطح سرمی آنزیم ADA و ایزوزیم‌های آن در افراد مبتلا به COPD و افراد سالم مورد بررسی گرفته است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مورد- شاهدی بوده و روی ۳۰ بیمار COPD که محدوده سنی آنها بین ۲۰ تا ۶۰ سال قرار داشته و بیماری آنها توسط پزشک متخصص مورد تائید واقع شده و در بخش ریه بیمارستان اکباتان همدان بستری شده‌اند، انجام گردید. جهت بررسی فعالیت آنزیم ADA در افراد شاهد ۶۰ فرد سالم انتخاب شدند که شامل ۳۰ نفر کنترل غیر سیگاری و ۳۰ نفر کنترل سیگاری بودند. برای اندازه‌گیری فعالیت ADA از روش Giusti استفاده گردید. اطلاعات حاصل از اندازه‌گیری سطح ADA با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 13 و آزمونهای آماری کروسکال والیس و two-way ANOVA tests مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز کاهش معنی‌داری را در گروههای بیمار و کنترل سیگاری نسبت به گروه کنترل غیر سیگاری نشان می‌دهد (بترتیب ۷±۱۸/۹۹، ۹/۱±۱۹ و۶/۷±۲۲/۹۹ واحد بر لیتر). اختلاف بین گروه بیمار و کنترل غیر سیگاری در مورد آنزیم ADA2 نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$). فعالیت ایزوآنزیمADA1 در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: در مجموع فعالیت ADA در بیماران COPD کاهش یافت. کاهش فعالیت آنزیم همراه با افزایش میزان آدنوزین ممکن است در ایجاد آسیب‌های ریوی در بیماران مبتلا به COPD تأثیرگذار باشد.

کلید واژه‌ها: بیماری انسدادی مزمن ریوی، آدنوزین دآمیناز، آدنوزین، روش رنگ سنجی

وصول مقاله: ۸۸/۴/۱۸ اصلاح نهایی: ۸۸/۸/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۸/۹/۲۳

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]

مقدمه

آدنوزین دٔآمیناز (ADA) سبب تبدیل آدنوزین به اینوزین در مسیر متابولیسم پورین‌ها می‌شود. از سال ۱۹۷۸، که افزایش فعالیت آنزیم در اگزودای پلورال سل ثابت گردید، ADA در تشخیص توبرکولوز مورد استفاده قرار گرفت (۵-۱). افزایش فعالیت ADA در پنومونی، آمفیزم، لنفوما و لوپوس اریتروماتوز سیستمیک (SLE) در ترشحات پلورال گزارش شده است (۶). ADA دارای دو ایزوزیم اصلی می‌باشد، ADA1 و ADA2. این دو ایزوزیم از لحاظ pH اپتیمم، ثابت میکائیلیس (Km) و ویژگی سوبسترا با هم متفاوتند. ADA1 تمایل بیشتری به ´2-دٔاکسی آدنوزین داشته و در بیشتر بافتها یافت می‌شود، در حالیکه ADA2 دارای ویژگی نسبت به آدنوزین بوده و در ماکروفاژها وجود دارد (۷). EHNA [Erytthro-9 (2-hydroxy-3- nonyl) adenine] سبب مهار ADA1 می‌گردد، در حالیکه بر روی ADA2 بی‌تأثیر است (۸,۹). بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) بوسیله سازمان جهانی GOLD به عنوان بیماری تعریف شده است که با محدودیت جریان هوا مشخص می‌شود که بطور کامل برگشت‌پذیر نیست و با یک وضعیت آناتومیکی که با تخریب و بزرگ شدن آلوئولهای ریه و وضعیت کلینیکی همراه با سرفه و خلط مزمن و بیماری مجاری هوایی کوچک، وضعیتی که در آنها برونشیولهای کوچک باریک می‌شوند، مشخص می‌گردد (۱۰). فیبروز سیستیک، برونشیت و آسم در زیر مجموعه بیماریهای COPD قرار می‌گیرند (۱۱). COPD با تخریب و از کار افتادن ریه و بافتهای حامی آن مشخص می‌شود، فرآیندی که در نتیجه آمفیزم، برونشیت مزمن و یا هر دو ایجاد می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که ملاک‌های قویتر برای مرگ و میر، سن بالا و کاهش توان حجم تنفسی در ثانیه (FEV_1) می‌باشد (۱۲و۱۱). کشیدن سیگار ریسک فاکتور اصلی در کاهش FEV_1 است. پیشنهادات ارائه شده برای پایش بیماران مبتلا به COPD شامل اندازه‌گیری سالیانه FEV_1، اشباع اکسیژن با دستگاه پالس اکسیمتر و راه رفتن زمان‌دار فاصله قبلاً معین شده[1] می‌باشد، با این وجود کاهش FEV_1 مؤثرترین فاکتور پیشگوئی‌کننده می‌باشد (۱۳). FEV_1 کمتر از 1L نشان دهنده بیماری شدید، و FEV_1 کمتر از 750mL (کمتر از ۵۰ درصد) بر روی نوار اسپیرومتری نشان دهنده خطر مرگ بالاتر است (۱۳).

آدنوزین از طریق اثر روی رسپتور A2B در تولید سایتوکین‌ها نقش دارد. رسپتور A3 آدنوزین نیز در ائوزینوفیل‌ها و سلولهای تولیدکننده موکوس بیان می‌شود، آدنوزین از طریق عمل روی این رسپتور می‌تواند در تولید افزایش موکوس و سلول‌های ائوزینوفیل در ریه نقش داشته باشد (۱۵و ۱۴). میزان آدنوزین در آسیب سلولی، استرس سلولی، هیپوکسی و همچنین کاهش ADA، بالا می‌رود. آدنوزین در مسیرهای التهابی و غیر التهابی نقش دارد و نوع عملکرد ماده ذکر شده بستگی به مقدار تولید و نوع رسپتور آن، زمان طول کشیدن آسیب و اجتماع سیتوکین‌ها، دارد (۱۶). در موشهایی که ADA پایین داشته‌اند، سطح آدنوزین بالا رفته که باعث رسوب کلاژن، بیان ملکول‌های پروفیبروتیک (profibrotic)، التهاب ریوی، فیبروز ریوی و تغییرات پاتولوژیکی فراوانی در ساختار مجاری هوایی شده است (۱۷). نتایج حاصل از مطالعات نشان دهنده افزایش سطح غلظت آدنوزین در بیماران مبتلا به آسم، فیبروز ریوی و COPD می‌باشد (۱۸-۱۹).

1. Timed walking of predetermined distances

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]

در مطالعه دیگری که در ترکیه توسط Cerci M و همکارانش انجام شد، ۸۷ بیمار بررسی شدند که در این بررسی علاوه بر ADA، ایزوآنزیم‌های آن نیز اندازه‌گیری شدند که افزایش سطح ADA2 به نفع افیوژن‌های ناشی از سل و افزایش سطح ADA1 به نفع افیوژن‌های پاراپنومونیک بود (۲۰).

همچنین Lee Yc و همکارانش طی مطالعه‌ای در آمریکا گزارش نمودند که فعالیت ADA در کسانی که عمل جراحی بای پاس کرونر قلب انجام داده‌اند، مثل بدخیمی‌ها پایین است (۲۱). در مطالعه‌ای که توسط Chun Xiaoو همکارانش بر روی موشهای فاقد ژن ADA انجام شد، گزارش شد که در بیماری‌های مزمن ریوی که با افزایش میزان آدنوزین همراهند، آنتاگونیست‌های گیرنده A2B آدنوزین می‌توانند به عنوان یک روش درمانی مفید در نظر گرفته شوند (۱۸). در مطالعه‌ای که توسط Janci و همکاران در سال ۲۰۰۵ میلادی انجام گرفت (۱۷)، ایجاد فیبروز ریوی وابسته به آدنوزین در موشهای فاقد ژن ADA نشان داده شد. در این تحقیق مقادیر افزایش یافته آدنوزین در بافت ریه، مشخص گردید. افزایش آدنوزین با التهاب در بافت ریه، رسوب کلاژن و تغییر ساختمان راه‌های هوایی در این موشها، همراه بود.

همانطور که بیان گردید، در فیبروز، بالا بودن سطح آدنوزین مرتبط با پایین بودن میزان آدنوزین دآمیناز می‌باشد. همچین ثابت گردیده که در بیماران مبتلا به COPD سطح آدنوزین افزایش پیدا کرده است، اما مکانیسم مولکولی این افزایش تاکنون به خوبی درک نشده است. یکی از دلایل این افزایش سطح می‌تواند مربوط به کاهش فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی سطح فعالیت آنزیم ADA و ایزوزیم‌های آن (ADA1 و ADA2) در سرم بیماران COPD و افراد سالم از نظر ابتلا به COPD بود، تا در صورت امکان بتوان از آن در تشخیص و درمان این افراد بهره گرفت.

روش بررسی

این مطالعه از نوع Case control بود. جامعه مورد مطالعه بیماران مبتلا به COPD بستری شده در بیمارستان اکباتان استان همدان، در فاصله زمانی بهمن ماه ۱۳۸۵ تا فروردین ۱۳۸۷، بود. تعداد بیماران مبتلا به COPD وارد شده در این تحقیق ۳۰ نفر بودند. بیماران حداقل ۲۵ سال سن داشته و بیماری آنها با توجه به معیارهای جامعه علمی قفسه صدری آمریکا (American Thoracic Society [ATS]) (۲۲) تشخیص داده شد. جهت بررسی فعالیت آنزیم ADA و ایزوزیم‌های آن در افراد شاهد ۶۰ فرد سالم از نظر ابتلا به COPD انتخاب شدند. برای بررسی تأثیر احتمال کشیدن سیگار بر فعالیت آنزیم، گروه کنترل سالم از نظر ابتلا به COPD خود به دو گروه تقسیم شدند، که شامل ۳۰ نفر کنترل غیر سیگاری (CNS) و ۳۰ نفر کنترل سیگاری (CS) بودند. طبق تعریف WHO فرد سیگاری به کسی اطلاق می‌شود که در طول دوران زندگی خویش بیش از ۱۰۰ عدد سیگار کشیده باشد (۲۳). معیار سیگاری بودن در این مطالعه مصرف پنج سیگار روزانه و سابقه مصرف بیش از ۱۰ پاکت در سال بوده است. افرادی که دارای بیماری دیگری بودند و یا از دارو استفاده می‌کردند از مطالعه خارج گردیدند. برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم از نمونه سرم استفاده شد. نتایج بر حسب واحد در لیتر ($U \cdot L^{-1}$) بیان شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]

آدنوزین از شرکت سیگما (Saint Louis, Missouri 63103, USA) و EHNA از شرکت مرک (Merck Chemicals Ltd, Germany) خریداری شد. برای اندازه‌گیری فعالیت ADA و ایزوزیم‌های آن از روش Giusti استفاده گردید (۱۸). برای اندازه‌گیری ایزوزیم‌ها از ماده مهارکننده EHNA که در قسمت‌های قبلی شرح داده شد، استفاده گردید.

جهت آنالیز آماری داده‌ها از آزمون‌های آماری Kruskall-Wallis و two-way ANOVA tests و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 13 (SPSS Inc., Chicago) برای مقایسه فعالیت آنزیم در سه گروه استفاده شد. میزان $p<0.05$ از لحاظ آماری بعنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

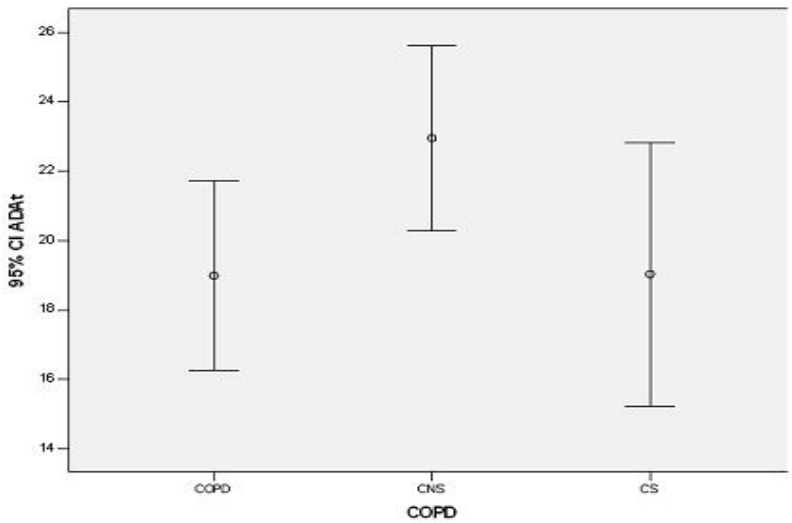
یافته‌ها

جدول ۱ انحراف معیار و میانگین فعالیت ADAt، ADA1 و ADA2 را در سه گروه مورد مطالعه نشان می‌دهد. با توجه به نمودار Error Plot (نمودار ۱ و ۲)، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه بر اساس ADAt مشاهده شد ($P<0.05$)، که این اختلاف را می‌توانیم به اختلاف گروه بیمار با گروه کنترل غیر سیگاری و اختلاف گروه کنترل سیگاری با گروه کنترل غیر سیگاری نسبت دهیم. همچنین این اختلاف در مورد ADA2 بین دو گروه بیمار و CNS مشاهده شد. در حالیکه اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه بر اساس ADA1 مشاهده نشد.

جدول ۱: میانگین فعالیت آنزیم (U/L) ADAt, ADA1 & ADA2 در گروههای مورد مطالعه

گروههای مورد مطالعه	میانگین فعالیت ADAt	میانگین فعالیت ADA1	میانگین فعالیت ADA2
COPD	۱۸/۹۹۲۵ ± ۷ [1]	۵/۷۶۶۸ ± ۳/۵ [1]	۱۴/۰۰۳۱ ± ۶/۵ [1]
کنترل غیر سیگاری (CNS)	۲۲/۹۵۳۰ ± ۶/۷ [1و2]	۷/۶۵۶۰ ± ۳/۹ [1و2]	۱۷/۵۷۱۶ ± ۶/۵ [1و2]
کنترل سیگاری (CS)	۱۹/۰۳۱۲ ± ۹/۱ [2]	۶/۱۹۶۸ ± ۲/۹ [1]	۱۴/۲۵۲۵ ± ۹/۲ [1]
میانگین کل	۲۰/۳۴۱۳	۶/۳۴۳۱	۱۵/۲۷۲۴

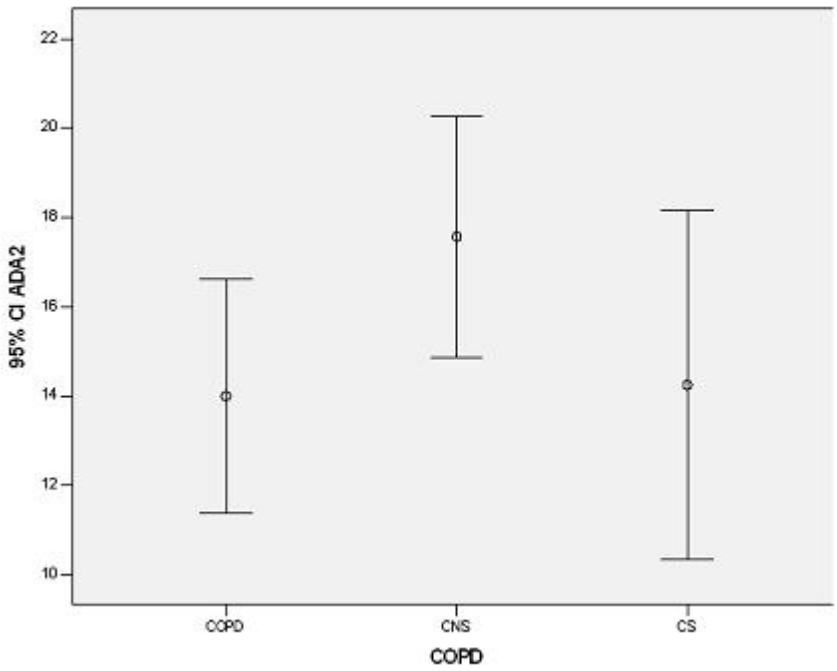
1 & 2: $P<0.05$



نمودار ۱: اختلاف در فعالیت ADAt در سه گروه مورد مطالعه

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease
CNS: Control nonsmoker
CS: Control smoker

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]



نمودار شماره ۲: اختلاف در فعالیت ADA2 در سه گروه مورد مطالعه

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.
CNS: Control nonsmoker
CS: Control smoker

بحث

در این تحقیق فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز و ایزوآنزیمهای ADA1 و ADA2 در افراد COPD، گروههای شاهد سیگاری و غیر سیگاری بررسی گردید.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان دهنده کاهش فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز در گروه بیماران COPD نسبت به گروه شاهد می‌باشد. این آنزیم با دآمیناسیون آدنوزین سبب ایجاد اینوزین می‌شود. آدنوزین به عنوان یک نوکلئوزید تنظیم‌کننده در طی پاسخ به استرس و آسیب سلولی تولید شده و حین التهاب و هیپوکسی بافتی میزان سنتز آن افزایش می‌یابد (۲۵و۲۴). افزایش سطح آدنوزین در ریه بیماران مبتلا به آسم با شدت و درجه التهاب ریه این افراد ارتباط مستقیم دارد (۲۵و۱۸). مطالعات نشان داده اند که آدنوزین دارای یک نقش تحریک‌کننده در آسم و COPD می‌باشد (۲۸-۲۶).

آدنوزین و پیش‌ساز آن، آدنوزین مونو فسفات (AMP) سبب انقباض برونشی در بیمارن مبتلا به آسم و COPD می‌گردند (۲۹ و۲۶). افزایش مقادیر آدنوزین در بافت ریه بیماران مبتلا به فیبروز ریوی تشخیص داده شده است (۲۶و۲۵). با توجه به اینکه آنزیم دخیل در متابولیسم آدنوزین ADA می‌باشد، کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز ممکن است سبب افزایش مقادیر آدنوزین در بیماران COPD باشد. در مطالعات انجام شده بر روی موشهای فاقد ژن ADA افزایش مقادیر آدنوزین در بافت ریه و ایجاد بیماری مزمن ریوی، شامل التهاب پیش رونده مجاری هوائی و تجمع موکوس مشاهده شده است. در مطالعه‌ای که توسط Janci و همکاران در سال ۲۰۰۵ میلادی انجام گرفت (۱۷)، ایجاد فیبروز ریوی وابسته به آدنوزین در موشهای فاقد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]

ژن ADA نشان داده شده است. در این تحقیق مقادیر افزایش یافته آدنوزین در بافت ریه، مشخص گردید. افزایش آدنوزین با التهاب در بافت ریه، رسوب کلاژن و تغییر ساختمان راه‌های هوایی در این موشها، همراه است.

موشهای مذکور تحت درمان با مقادیر کم ADA قرار داده شدند و با مهار افزایش آدنوزین از بروز این اثرات در بافت ریه جلوگیری به عمل آمد، و حتی مشاهده گردید که با کاهش مقادیر آدنوزین پس از ایجاد فیبروز ریوی، فیبروزها حل شده و از بین رفتند. آدنوزین از طریق رسپتورهای خود می‌تواند سبب بروز این اثرات گردد.

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان دهنده کاهش فعالیت ADA توتال در افراد مبتلا به COPD در مقایسه با افراد سالم بود و این کاهش می‌تواند با افزایش مقادیر آدنوزین سبب بروز تغییرات ساختمانی در بافت ریه شده و احتمالاً در ایجاد COPD نقش داشته باشد. نتایج حاصل نشان دهنده تأثیر سیگار در کاهش (هر چند جزئی) فعالیت آنزیم در گروه شاهد سیگاری می‌باشد. به نظر می‌رسد که تعیین فعالیت آنزیم ADA همراه با تعیین مقادیر آدنوزین می‌تواند در روند درمانی بیماران COPD نقش مهمی داشته باشد و تحقیقات آینده در این زمینه می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشند. بنابراین کاهش فعالیت ADA با ایجاد افزایش مقادیر آدنوزین در فرآیندهای سلولی که منجر به ایجاد حالت پاتولوژیک در بیماران COPD می‌شود می‌تواند نقش داشته باشد.

در انسان ایزو آنزیم ADA1 در تمامی بافتها بیان می‌شود، که نشان دهنده اهمیت این ایزو آنزیم می‌باشد. این ایزو آنزیم برای اعمال سلول‌های ایمنی نقش ضروری دارد. در افراد فاقد ایزو آنزیم ADA1 کاهش پاسخ سیستم ایمنی آشکار شده است که نشان دهنده اهمیت ADA1 در سلول‌ها می‌باشد (۷). در این تحقیق کاهش فعالیت ADA1 در بیماران COPD در مقایسه با افراد سالم مشاهده شده است. اگرچه کاهش فعالیت ADA1 در بیماران COPD نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبوده است ولی به نظر می‌رسد که حتی کاهش اندک فعالیت این ایزو آنزیم ممکن است در پاتوژنز COPD نقش داشته باشد.

در مطالعه حاضر فعالیت ایزو آنزیم ADA2 نیز در گروه COPD و گروههای شاهد مورد اندازه‌گیری قرار گرفته و با هم مقایسه گردید. ایزو آنزیم ADA2 در همه بافتهای انسانی وجود ندارد، ولی در سیستم مونوسیت- ماکروفاژ به همراه ADA1 وجود دارد. به نظر می‌رسد که وجود ADA1 و ADA2 در سیستم مونوسیت- ماکروفاژی با تنظیم دقیق مقادیر آدنوزین در این سلول‌ها، بتواند این سلول‌ها را که در پاسخ ایمنی و دفاع بدن نقش دارند، یاری کند (۲۸). در این تحقیق، کاهش فعالیت ایزو آنزیم ADA2 در بیماران COPD نسبت به هر دو گروه کنترل مشخص شده است. نتایج حاصل نشان‌دهنده تأثیر سیگار کاهش (هر چند جزئی) فعالیت آنزیم در گروه شاهد سیگاری می‌باشد. ممکن است این کاهش بر روی فعالیت سیستم مونوسیتی- ماکروفاژی تأثیرگذار باشد و احتمالاً در پاتوژنز COPD دخالت داشته باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان دهنده کاهش فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز در بیماران COPD بوده و این کاهش فعالیت با تغییر غلظت آدنوزین می‌تواند در بروز صدمات ریوی در بیماران COPD و روند درمانی آنها نقش بسیار مهمی داشته باشد. این نتایج نشان داد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]

که فعالیت این ایزوآنزیم در گروه بیمار و گروه کنترل سیگاری به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل غیر سیگاری است. مطالعات دیگری که این ایزوآنزیم‌ها را در بیماران COPD مورد مطالعه قرار داده باشد، یافت نشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است. نویسندگان مقاله بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به معاونت پژوهشی دانشگاه همدان، ابراز می‌دارند.

References

1. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. Br Med J 1978; 2: 1751-1752.
2. Ocana I, Martínez Vazquez JM, Segura RM, Fernández de Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest 1983; 84: 51-53.
3. Pettersson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusion. Acta Med Scand 1984; 215: 299-304.
4. Fontan J, Verea H, Pérez J, Domínguez L, Martín MT, Montero MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. Chest 1988; 93: 303-307.
5. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon-gamma. Chest 1993; 103: 458-465.
6. Valdes L. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: Diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. Eur Respir J 1996; 9: 747-751.
7. C. Gakis. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role Eur Respir J 1996; 9: 632-633.
8. Franco R. Ecto adenosine deaminase in lymphocytes. Immunological Reviews 1998; 161: 27-42.
9. Bastian G. Adenosine deaminase inhibitors. J Med Chem1981; 24: 1383-1385.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report 2001 updated 2003. http://www.goldcopd.com. Date last updated: July, 2003. Date last accessed: March 2004, [4 screen].
11. JWH Kocks, MG Tuinenga, SM Uil, JWK van den Berg, E Ståhl, and T vander Molen. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire Respiratory Research 2006; 7:62.
12. Hunter MH, King DE. COPD: Management of Acute Exacerbations and Chronic Stable Disease. Am Fam Physician 2001; 64: 603-12,621-2.
13. Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. Chest 2000; 117: S15-9.
14. Young HWJ, Molina JG, Dimina D, Zhong H, Jacobson M, Chan LNL, et al. A3 Adenosine Receptor Signaling Contributes to Airway Inflammation and Mucus Production in Adenosine Deaminase-Deficient Mice. The Journal of Immunology 2004; 173: 1380-1389.
15. Walker B. Adenosin A3 receptors expression and function in eosinophils. Am J Respir Cell Mol Biol 1997; 16: 531-537.
16. Blackburn MR, Lee CG, Young HWJ, Zhu Z, Chunn JL, Kang MJ, et al. Adenosine mediates IL-13–induced inflammation and remodeling in the lung and interacts in an IL-13–adenosine amplification pathway. J. Clin. Invest 2003; 112:332–344.
17. Chunn JL. Adenosine –dependent pulmonary fibrosis in adenosine deaminase deficient mice. The Journal of immunology 2005; 175: 1937-1946.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]

18. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer Hu, ed. Methods of enzymatic analysis. New York, Academic Press, 3rd ed 1984; 315-23.
19. Elias, JA, Lee CG, Zheng T, Ma B, Homer RJ, Zhu Z, et al. New insights into the pathogenesis of asthma. J Clin Invest 2003; 111: 291-297.
20. Gorguner M, Cerci M, Gorguner I. Determination of adenosis deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. Respi 2000 Dec; 5: 321-4.
21. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase level in non tuberculous lymphocytic pleural effusions. Chest J 2001; 120: 356-61.
22. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77-121.
23. European health for all databases. World Health Organization, Regional Office for Europe available: http://hfadb.who.dk/hfa, accessed 26 February 2004. [4 Screen]
24. Huszar E. Adenosine exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patient with asthema. Eur Respir J 2002; 20: 1393-1398.
25. Mohsenin A, Mi T, Xia Y, Rodney E. Kellems RE, Jiang-Fan Chen JF, and Blackburn MR. Genetic removal of the A2A adenosine receptor enhances pulmonary inflammation, mucin production, and angiogenesis in adenosine deaminase-deficient mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 293: L753-L761.
26. Driver A. Adenosine in bronchoalveolar lavage fluid in asthema. AM Rev Respir Dis 1993; 148: 91-97.
27. Mohsenin A, Burdick MD, Molina JG, Keane MP, and Blackburn MR. Enhanced CXCL1 production and angiogenesis in adenosine-mediated lung disease. FASEB J 2007; 21: 1026-1036.
28. Fozard JR, Hannon JP. Adenosine receptor ligands: potential as therapeutic agents in asthma and COPD. Pulm Pharmacol Ther 1999; 12: 111–114.
29. Oosterhoff Y, de Jong JW, Jansen MA, Koeter GH, and Postma DS. Airway responsiveness to adenosine 5′-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease is determined by smoking. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 553-558.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-21]