

DERMATOLOJİK HASTALIKLARDA BİR HÜCRESEL İMMUNİTE BELİRTECİ OLARAK ADENOZİN DEAMİNAZ

Adenosine Deaminase Activity: A Cellular Immunity Indicator In Dermatological Diseases

Kemal Özyurt¹, Halit Baykan², Emine Çölgeçen³

ÖZET

Adenozine deaminaz (ADA) pürin yıkım yolunda yer alan bir enzimdir. ADA lenfositik hücrelere büyük ölçüde selektiftir. T hücre diferansiyasyon sürecinde ADA düzeyleri belirgin artar. ADA'nın aktivite düzeyi, lenfositler ve monosit-makrofaj sistemi hücrelerinin mitojenik süreçlerinde artar. Bu nedenle lenfosit ve monositlerde temel fizyolojik aktivitenin, bu hücrelerin diferansiyasyon ve proliferasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu teoriye dayanılarak, ADA'nın hücre immunitenin bir belirleyicisi olabileceğine inanılmıştır. ADA'nın epidermis nükleik asit metabolizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. T hücre aktivasyonunun yer aldığı dermatolojik hastalıklarda ADA'nın artmış aktivite düzeyleri gösterilmiştir. Psöriazis, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı gibi dermatolojik hastalıkların yanı sıra, mikozis fungoides ve Sezary sendromu gibi deri malignitelerinde de artmış aktivite düzeyleri bilinmektedir. ADA duyarlı ama non-spesifik bir belirteçtir. Yüksek seviyeleri hastalıkların etyopatogenezindeki T hücre aktivasyonuna ışık tutarken spesifik bir etkene işaret etmez. Bu özellikleri ile dermatolojik hastalıkların aktivasyon tayininde ve takiplerinde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Adenozin deaminaz, Hücresel immunité, Dermatolojik hastalıklar

ABSTRACT

Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme involved in the purine salvage pathway. Increased ADA activity is more selective for lymphocytic cells. Significant increments of ADA occurs in the process of T cell differentiation. Activities of ADA increase during the mitogenic process of lymphocytes and monocytes-macrophages. So, it has been thought that physiological effects of ADA were involved in differentiation and proliferation periods of these cells. According to this theory, it has been believed that ADA activity is a indicator of cellular immun activation. It has been known that ADA plays a critical role in nucleic acid metabolism of epidermal cells. ADA activity has been shown to be increased in dermatological diseases characterized by T lymphocyte proliferation and activation. Besides the autoimmune and inflammatory diseases like psoriasis, systemic lupus erythematosus and Behçet's disease, high activities of ADA were also seen in malign skin conditions like mycosis fungoides and Sezary syndrome.

¹Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Dermatoloji
Kahramanmaraş

²Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik
Cerrahi Kahramanmaraş

³Bozok Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dermatoloji
Yozgat

Kemal Özyurt, Yrd. Doç. Dr.
Halit Baykan, Yrd. Doç. Dr.
Emine Çölgeçen, Yrd. Doç. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Emine Çölgeçen
Bozok Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı
66200 Yozgat

Telefon:

+90 354 2127060

e-mail:

drecolgecen@hotmail.com

ADA is a sensitive but non-specific marker. High serum levels of ADA projects the T cell activation in etiopatogenesis of disease but do not point a specific cause. Owing to this properties ADA could be used to determine activations or progress of the dermatological diseases.

Key words: Adenosine deaminase, Cellular immunity, Dermatological diseases

GİRİŞ

Adenozin deaminaz (ADA) pürin yıkım yolunda yer alan bir enzimdir. Brankiewicz ve Coher 1984 yılında ADA'ı da içeren pürin katobolik yolunu bulmuşlardır. ADA pürin yıkım yolunun temel basamağını oluşturan adenozinin inozine, deoksiadenozinin deoksiinozine dönüşümünü irreversibl olarak katalize eder. Bu reaksiyonlar sonucunda nükleozidler tekrar kullanılabilir (1-2). ADA galaktozamin ve glikozaminden oluşan glikoprotein yapıda bir enzimdir. Yapısında 363 aminoasit bulunur (Şekil 1, 1-6).

Tüm insan dokularında yaygın olarak bulunmakla beraber, ADA özellikle lenfoid dokularda ve timusta yüksek (800 IU/mg), eritrositlerde ise daha düşük (8 IU/mg) düzeydedir (Tablo1, 64,65). Lenfositlerde ADA aktivitesi eritrositlerden 7 kat daha fazladır. T lenfositlerde ADA aktivitesi B lenfositlere göre daha yüksektir ve T4 lenfositlerde T8 lenfositlere göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (7). İnsanda lenfoid dokular arasında özellikle duodenal epitelyal hücre villuslarında daha az olarak da gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde ADA aktivitesi yüksektir. Aynı zamanda santral sinir sisteminin tüm hücre tiplerinde çeşitli miktarlarda ADA aktivitesi bulunur (5).

ADA aktivitesi hızlı bölünen hücrelerde bölünmeyen hücrelere göre daha fazladır. Esas fizyolojik aktivitesi göz önünde bulundurulduğunda ADA; lenfositlerin mitojenik ve antijenik cevapları boyunca belirgin artış gösterir ve lenfositik diferansiyasyon ve proliferasyon ile ilişkilidir. Ayrıca ADA inhibitörlerinin aktive edilmesiyle, lenfositik blastogeneziste kısıtlanma meydana gelir. Bu da muhtemelen deoksiadenozinin deoksiATP'ye dönüşümü ile ilgilidir (7). ADA lenfosi-

tik hücrelere büyük ölçüde selektiftir. DNA sentezinin inhibisyonu ve destrüksiyonuna yol açar. T hücre diferansiyasyon sürecinde ADA düzeyleri belirgin artar (7). ADA aktivitesi epidermiste saptanmıştır. Normal insan epidermisinde enzim aktivitesinin %90'ından fazlası büyük moleküler ağırlığa sahiptir ve baskın şekilde ADA-1 den oluşur. ADA1, ADA'nın memeli hücrelerinde yaygın olarak bulunan üç izoformundan biridir. Tümörlerde ise küçük molekül ağırlığına sahip enzim bulunmaktadır. ADA'nın epidermis nükleik asit metabolizmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Epidermis içindeki adenozin ve deoksiadenozin metabolizmasının hücre proliferasyonu ve maturasyonu için önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Normal epidermiste ADA aktivitesi relatif olarak düşüktür ancak deri hastalıklarındaki enzim aktivitesinin varlığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak skuamöz hücreli karsinom ve psoriasisde yapılan çalışmalarda epidermiste ADA aktivitesi yüksek bulunmuştur (8-10).

ADA'nın üç izoformu; ADA1, ADA1+ kompleks protein (ADA1+cp) ve ADA2'dir (2,11,12). ADA1 ve ADA1+cp, adenozine ve deoksiadenozine aynı afiniteyi gösteren bir koenzim olup, tüm dokularda mevcuttur ve yeterli immun cevap için vazgeçilmezdir. Eksikliğinde kombine immun yetmezlik hastalığı ortaya çıkmaktadır. ADA2 ise deoksiadenozine düşük afinite gösterir. Kombine immun yetmezlik sendromu ile ilişkisi yoktur. Yalnızca monosit ve makrofajlarda mevcut olup, bu hücrelerin mikroorganizmalarla uyarılması sonucunda salgılanmaktadır. Bu durum mikroorganizmaların neden olduğu makrofajları etkileyen hastalıklarda vücut sıvılarındaki ADA2'nin neden arttığını açıklamaktadır (2).

ADA izoenzimlerinin oranları dokudan dokuya farklılık gösterir. ADA1 eritrositler, B lenfositler, makrofajlar ve bazı T lenfositlerin hücre yüzeyinde bulunur (12). ADA1+cp karaciğer, akciğer, kas ve pankreas dokusunda bulunan dominant formdur. Böbrekte ise sadece ADA1+cp bulunur, diğer izoenzimler bulunmaz. ADA2 ise sadece monositlerde bulunur. Monositlerde, %82 oranında ADA1, %18 oranında ADA2 gösterilmiş ve ADA1+cp saptanamamıştır (2) (Tablo1).

Serumda artmış ADA aktivitesinin gözlemlendiği tüm durumlarda, dominant olan form ADA2'dir. Normal serum ADA1 içermez, sadece ADA2 ve ADA1+cp içerir. ADA1'in serumda olmayışı, seruma geçen ADA1'in cp ile birleşip ADA1+cp oluşturmasıyla açıklanırken, serumdaki ADA2'nin neden dominant olduğu ile ilgili üç olasılık düşünülmektedir. Birincisi ADA2'nin monositlerden aktif olarak salgılandığı, ikincisi; ADA2'nin yarı ömrünün ADA1'den daha uzun olabileceği, üçüncü olasılık ise; monositlerin değişik izoenzimlere sahip olabileceklidir (2).

Adenozin Deaminaz ve Hücrel İmmünite

Adenozin Deaminazın aktivite düzeyi, lenfositler ve monosit-makrofaj sistemi hücrelerinin mitojenik süreçlerinde artar (13-16). Bu nedenle lenfosit ve monositlerde temel fizyolojik aktivitesinin, bu hücrelerin diferansiyasyon ve proliferasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (17). Bu teoriye dayanılarak, ADA'nın hücrel immünitenin bir belirleyicisi olabileceğine inanılmıştır (17-19). Nitekim, hücrel immünite oluşturan çeşitli hastalıklarda serumda, romatoid artrit'te sinovyal sıvıda, tüberküloz meninjit'te BOS'ta yüksek ADA düzeyi saptanmıştır (18-22).

ADA'nın genetik ve konjenital faktörlere bağlı eksikliği şiddetli kombine immun yetmezliğe neden olur. ADA aktivitesi lenfosit ve timositlerde azalır, hücrel ve humoral immünite bozulur. ADA pürin katabolik yolunun bir enzimidir ve major fizyolojik rolü lenfositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasıdır (7). Pürin metabolizmasının immun sistemin gelişmesindeki önemi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Hücre

bölünmesi ve büyümeyi sürdürebilmek için hızla proliferasyon alan hücrelerde pürin ve pirimidin bileşiklerine olan ihtiyaç uzun süredir bilinmektedir.

Hücrel düzeyde, sitoplazmik ADA ile ekto-ADA'nın katalitik aktivitesi arasında fark yoktur. Ekto ADA'nın enzimatik aktivitesi bağımsızdır ve en az üç farklı hücre yüzey molekülüne direkt olarak bağlanabilir. Bunlar insan CD26, A1 ve A23 adenozin reseptörleridir. Ekto-ADA ekstrasellüler adenozin veya 2'deoksadenozin degradasyonunu CD26 aracılığı ile sağlar ve lenfositler için toksiktir (5). CD26'nın T hücresi üzerinde önemli fonksiyonları vardır ve hücre yüzeyindeki tirozin fosfataz, CD45 ve ADA gibi immunolojik açıdan önemli moleküllerle ilişkilidir. T hücresinin aktivasyonu için CD26 zorunlu değildir. CD26 sadece altı intrasellüler aminoasitten oluşan bir tip membran proteini olduğu için, bir sinyal iletim molekülünden sinyal alması gereklidir. Sinyal için T-cell receptor (TCR) zeta zincirine gereksinimi vardır (24). Flow sitometri, immunofloresan ve immunoblot tekniklerle IL-2 ve IL-12'nin ekto-ADA'nın up regulasyonu ve CD26 ekspresyonu sağladığı bulunmuştur. Buna zıt olarak lenfosit yüzeyindeki IL-4 ve CD26 düzeylerini etkilemeksizin ADA'nın down regulasyonuna yol açar. EktoADA insan T hücre aktivasyonu, timus maturasyonu ve diferansiyasyonu, adenozine bağlı apoptozisin önlenmesinde rol oynar (12).

ADA aktivitesi özellikle T hücrelerinde ve makrofajlarda yüksektir. Serum ADA aktivitesinin arttığı durumlar hücrel immünitenin stimüle edildiği, makrofaj aktivasyonu ve lenfosit proliferasyonu içeren durumlarla ilişkilidir. Artmış serum aktivitesinin görüldüğü durumlar; tüberküloz, tifo, enfeksiyöz mononükleoz, karaciğer hastalıkları, sarkoidoz, akut lösemi, pnömoni, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve özellikle hematolojik orijinli malignansilerdir (2,24,25). ADA spesifik olarak immun sistem maturasyonunda rol oynar (12).

T hücre aktivasyonunun yer aldığı dermatolojik hastalıklarda ADA'nın artmış aktivite düzeyleri beklenen bir durum olacaktır. Otoimmün ya da inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda sitokinler veya neopterin gibi belirteçlerle hücrel immünitenin varlığı gösterilmiştir (12). Koizumu ve arkadaşları (9) T hücreli lösemi, mikozis fungoideste yüksek, psöriaziste ise normal serum ADA düzeyleri tespit etmişlerdir. Aynı araştırma grubu başka bir çalışmada ADA düzeylerinin mikozis fungoidesin evresiyle bağlantılı olarak yükselme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (3) Yine farklı çalışmalarda, Sezary sendromu ve hematolojik malignitelerde de ADA seviyeleri yüksek olarak bildirilmiştir (24,26).

T lenfositlerin psöriazis patogenezinde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Tikhonov ve arkadaşları (27) psöriazisli hastalarda lenfosit, eritrosit, epidermiste pürin yıkım yolunun ürünlerini araştırmışlardır. adenozin monofosfat (AMP), guanozin monofosfat. (GMP) ve pürin monofosfatazın epidermis ve kırmızı hücrelerde azaldığını ve bunların sonuç ürünleri ksantin, hipoksantin, ürik asit birikimi ile ADA ve pürin nükleozid fosforilazın epidermiste arttığını saptamışlardır. Bu sonuçları destekleyen çalışmalarda serum ADA düzeylerini psöriazisli hastalarda yüksek olarak bulunmuştur (28,29). Başka bir çalışmada psöriazisli hastalarda psoralen ve ultraviyole A (PUVA) ve siklosporin tedavileri ile ADA düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları arasında ayrıca, hastalığın şiddeti ile ADA arasında ilişki bulunamadığı bildirilmektedir (30). Bu tespitten farklı olarak, ADA'nın hastalığın şiddeti ve tedavilerin etkinliği için bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir (31).

Koizumu ve arkadaşları (10) psoriazisli hastalarda etkilenen epidermiste ADA düzeylerini etkilenmeyen alana ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Psöriaziste etkilenen epidermiste germinatif hücre siklus zamanı kısalmıştır ve RNA içeriği artmıştır. Psöriatik skuamalar büyük miktarlarda DNA ve RNA içerir. Psöriaziste etkilenen epidermiste pürin nükleotid yıkım yolundaki birkaç enzimin aktivitesi artmıştır.

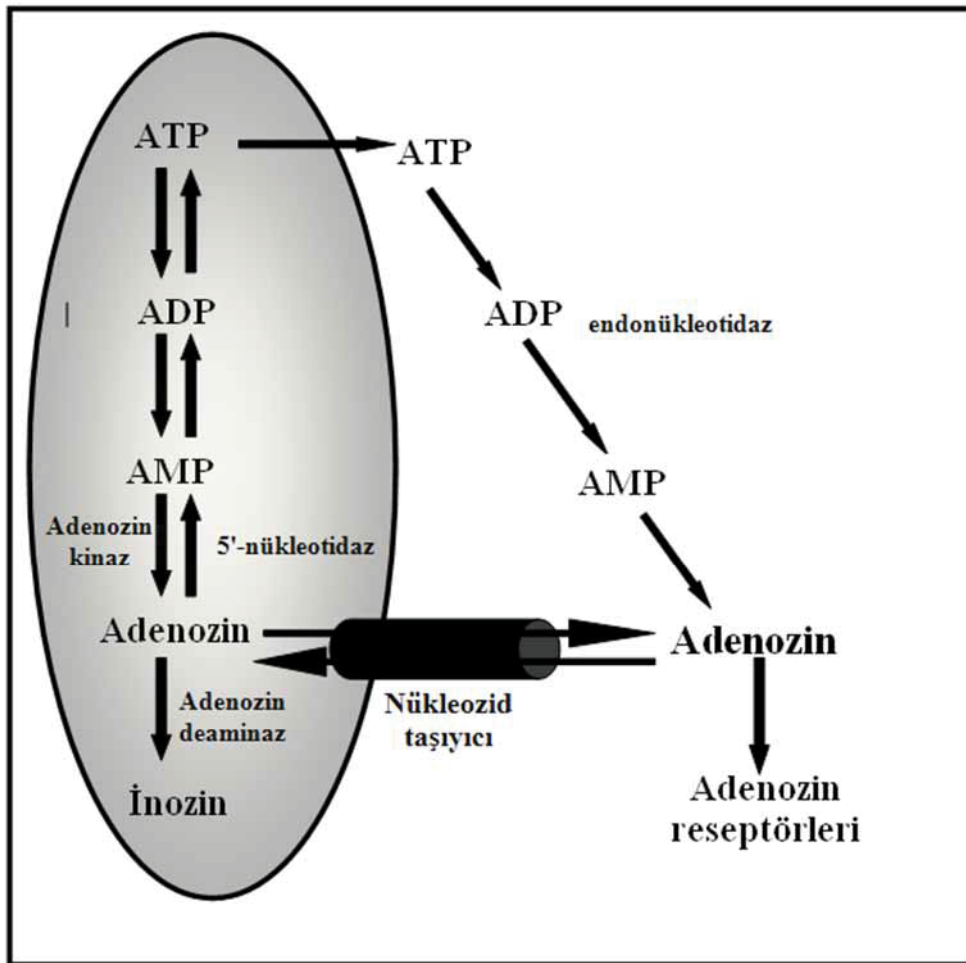
Yüksek ADA aktivitesi epidermal keratinositlerde hiperproliferatif evre ile eş zamanlıdır. Artan ADA aktivitesinin fizyolojik rolü bilinmemektedir (32).

Sarkoidoz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıklarda, ADA seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (2,3,24,33-35). Behçet hastalığında ADA düzeylerini araştıran çalışmalarda ADA'nın hastalığın immünopatogenezi ile uyumlu olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde de kullanılabileceği bildirilmektedir. ADA'nın hastalıkta ortaya çıkan oksidatif stresi azaltan antioksidan görevi üzerinde de durulmaktadır (36-38).

Sonuç olarak; ADA, hücrel immünitenin baskın olarak rol oynadığı dermatolojik hastalıklarda yüksek seviyelerde bulunmuştur. ADA duyarlı ama non-spesifik bir belirteçtir. Yüksek seviyeleri etyopatogenezdeki T hücre aktivasyonuna ışık tutarken spesifik bir etkene işaret etmez. Bu özellikleri ile hastalıkların aktivasyon tayininde ve takiplerinde kullanılabilir. Yeni çalışmalar ile antioksidatif özelliği gibi muhtemel yeni fizyolojik rolleri açıklandıkça önemi artacak bir enzim gibi görünmektedir.

Tablo 1. Adenozin deaminazın doku ve hücrelerdeki düzeyleri ve izoenzimlerin oranları

Doku-hücre	ADA U/g protein	ADA 1 %	ADA 1+cp %	ADA2 %
monositler	50	82	0	18
lenfositler	55	84	16	0
nötrofiller	7	70	30	0
eritrositler	8	100	0	0
akciğer	5	17	83	0
karaciğer	7	20	80	0
dalak	84	0	100	0
böbrek	3	54	46	0
kas	4	28	72	0
pankreas	9	34	66	0

Şekil 1: Adenozin deaminazın katalizlediği hücre çekirdeği ve sitoplazmadaki basamaklar

KAYNAKLAR

1. Erel Ö, Gürel MS, Tatlı N, İlhan N, Özdemir Y. Lepra ve tüberkülozda serum adenozin deaminaz aktivitesi. *Fırat Tıp Dergisi* 1998;1(5):299-302.
2. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJH. Serum adenosine deaminase: Iso-enzymes and diagnostic application. *Clin Chem* 1992;38(7):1322-6.
3. Koizumu H, Tomizawa K, Tanak H, Kumakiri M, Ohkawara A. Clinical significance of serum adenosine deaminase activity in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol* 1993;20(7):394-9.
4. Pfrogner N. Adenosine deaminase from calf spleen. II. Chemical and enzymological properties. *Arch Biochem* 1967;119(1):147-54.
5. Dolezal T, Dolezelova E, Zurovec M, Bryant PJ. A role for adenosine deaminase in *Drosophila* larval development. *PLoS Biol* 2005;3(7):201.
6. Artvinli M, Ardiç S, Artvinli S, Özgüneş N. Çeşitli hastalıklarda plevra sıvısı adenozin deaminaz değerleri. *T KI Tıp Bil Araştır Derg* 1984;2(1):75-6.
7. Baganha MF, Pego A, Lima MA, et al. Serum and pleural adenosine deaminase correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97(3):605-10.
8. Koizumi H, Iizuka H, Aoyagi T, Miura Y. Characterization of adenosine deaminase from normal human epidermis and squamous cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol* 1985;84(3):199-202.
9. Koizumu H, Ohkawara A. Adenosine deaminase activity in sera of patients with psoriasis, mycosis fungoides and adult T cell leukemia. *Acta Derm Venereol* 1992;72(6):410-2.
10. Koizumu H, Iizuka H, Aoyagi T, Miura Y. Adenosine deaminase in human epidermis from healthy and psoriatic subjects. *Arch Dermatol Res* 1983;275(5):310-4.
11. Franco R, Valenzuela A, Lluís C, Blanco J. Enzymatic and extraenzymatic role of ecto-adenosine deaminase in lymphocytes. *Immunol Rev* 1998;161(1):27-42.
12. Cordero OJ, Salgado JF, Fernandez-Alonso CM, et al. Cytokines regulate membrane adenosine deaminase on human activated lymphocytes. *J Leukoc Biol* 2001;70(6):920-30.
13. Hovi T, Smyth JF, Allison AC, Williams SC. Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1976;23(3):395-403.
14. Schmalstieg FC, Nelson JA, Mills GC, et al. Increased purine nucleotides in adenosine deaminase-deficient lymphocytes. *J Pediatr* 1977;91(1):48-51.
15. Kurata N. Adenosine deaminase. *Nippon Rinsho* 1995;53(5):1178-83.
16. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24(6):1408-12.
17. Fontan Bueso J, Vereá Hernando H, Garcia-Buela JP, et al. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. *Chest* 1988;93(2):303-7.
18. Galanti B, Nardiello S, Russo M, Fiorentino F. Increased lymphocyte adenosine deaminase in typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1981;13(1):47-50.

- 19.** Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Immunological studies in Mediterranean spotted fever. *Lancet* 1982;319(8283):1249.
- 20.** Goldberg DM. Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice. *Br Med J* 1965;1(5431):353-5.
- 21.** Petterson T, Ojala K, Weber T. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984;215(4):299-304.
- 22.** Pettersson T, Klockars M, Weber T. Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest* 1984;86(2):273-4.
- 23.** Von Bonin A, Huhn J, Fleischer B. Dipeptidyl-peptidase IV/CD26 on T cells analysis of an alternative T-cell activation pathway. *Immunol Rev* 1998;161(1):43-53.
- 24.** Taysi S, Polat MF, Sari RA, Bakan E. Serum adenosine deaminase and cytidine deaminase activities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(5):493-5.
- 25.** Storch H, Kruger W, Rotzsch W. Adenosine deaminase activity in plasma and blood cells of patients with haematological and autoimmune diseases. *Acta Haemat* 1981;65(3):183-8.
- 26.** Lizuka H, Koizumi H, Kimura T, Miura Y. Adenosine deaminase activity in peripheral lymphocytes of psoriasis and Sézary's syndrome: possible significance in T-lymphocyte dysfunction. *J Dermatol* 1980;7(3):165-9.
- 27.** Tikhonov IuV, Markusheva LI, Toguzov RT. Metabolism of purine compounds in psoriasis. *Klin Lab Diagn* 1998;3(1):3-6.
- 28.** Hoşgör Ö, Endoğru H, Balevi Ş, Vatansev H, Gültekin F. Psöriazisli hastalarda serum adenozin deaminaz düzeyleri. *Genel Tıp Dergisi* 1999;9(4):141-4.
- 29.** Köse K, Utaş S, Yazıcı C, Aktaş A, Keleştimur F. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and thyroid function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2001;144(6):1121-6.
- 30.** Bükülmez G, Akan T, Cılıv G. Serum adenosine deaminase levels in patients with psoriasis: a prospective case-control study. *Eur J Dermatol* 2000;10(4):274-6.
- 31.** Erbagci Z, Erbagci AB, Köylüoğlu O, Tuncel AA. Serum adenosine deaminase activity in monitoring disease activity and response to therapy in severe psoriasis. *Acta Medica* 2006;49(2):101-4.
- 32.** Hashemi M, Mehrabifar H, Daliri M, Ghavami S. Adenosine deaminase activity, trypsin inhibitory capacity and total antioxidant capacity in psoriasis. *JEADV* 2010; 24(3):329-34.
- 33.** Terao I, Hagiwara T, Horie T. Serum and urinary neopterin levels in sarcoidosis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993;31(1):1-6.
- 34.** Sasaki T, Nakajima H. Serum adenosine deaminase activity in systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(3):411-4.
- 35.** Hitoglou S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, et al. Adenosine deaminase activity and its isoenzymes pattern in patients with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2001;20(6):411-6.

36. Canpolat F, Ünver M, Eskiöglü F, Kösebalaban Ş, Durmazlar SPK. Serum and erythrocyte adenosine deaminase activities in patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2006;45(9):1053-6.

37. Köse K, Yazıcı C, Aşçıoğlu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2001;34(2):125-9.

38. Jackson EK, Mi Z, Koehler MT, et al. Injured erythrocytes release adenosine deaminase into the circulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279(3):1250-60.