

ROMATOİD ARTRİT'Lİ HASTALARDA SERUM VE SİNOVİYAL SIVI "SOLUBLE INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1" DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Şahin* • Güner Tokgöz* • Olcay Aydınтуğ* • Hüseyin Tutkak*

ÖZET

Serum Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) düzeyinin çeşitli inflamatuvar hastalıklarda artabileceği ve bu artışın hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebileceğine dair yayınlar vardır. Bu çalışmada sistemik otoimmün ve inflamatuvar bir hastalık olan Romatoid Artrit (RA) serum ve sinoviyal sıvı "Soluble intercellular adhesion molecule-1" (sICAM-1) düzeylerinin ölçülmesi ve klinik ve laboratuvar aktivite kriterleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sinoviyal sıvı sICAM-1 değerleri ile Osteoartritli (OA) hastaların sinoviyal sıvı sICAM-1 değerleri karşılaştırılmıştır. Serum sICAM-1 düzeyleri 23'ü aktif (17 kadın, 6 erkek, yaş ortalaması: 48 ± 13.5 , aralık: 28-68), 21'i remisyonda (16 kadın, 5 erkek, yaş ortalaması: 46.3 ± 9.3 , aralık: 32-64) olan 44 Romatoid Artritli (RA) hastada ve 18 sağlıklı bireyde (11 kadın, 7 erkek, yaş ortalaması: $42. \pm 10.5$, aralık: 25-63) çalışıldı. RA tanısı 1987 ARA sınıflandırma kriterleri göz önüne alınarak yapıldı. Sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeyleri 10 aktif RA'li (8 kadın, 2 erkek, yaş ortalaması: 48.1 ± 12.2 , aralık: 28-68) ve 10 Osteoartritli (OA) (8 kadın, 2 erkek, yaş ortalaması: 57.5 ± 9.0 , aralık: 43-70) hastada çalışıldı. sICAM-1 düzeyleri sandwich ELISA yöntemi ile belirlendi (Bender ve Co, Vienna). sICAM-1 düzeyleri hastalığın aktivitesini gösteren klinik ve laboratuvar parametreleri (ESR, CRP, RF) ile ilişkiliydi. Serum sICAM-1 düzeyleri RA'li tüm vakalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($1053 \text{ ng/ml} \pm 436.1$ ve $329.8 \text{ ng/ml} \pm 104.3$ sırasıyla) ($p < 0.001$). Aktif ve remisyondaki RA'li hastaların serum sICAM-1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. ($1131 \text{ ng/ml} \pm 503$ ve $968 \text{ ng/ml} \pm 342.7$ sırasıyla) ($p > 0.05$). Aktif RA'li vakaların serum sICAM-1 düzeyleri de sinoviyal sıvı değerlerine göre anlamlı oranda yüksek idi ($1131 \text{ ng/ml} \pm 503$ ve $252 \text{ ng/ml} \pm 143$ sırasıyla) ($p < 0.005$). RA'li sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeyleri OA'li vakalara göre hafifçe yüksekti ancak istatistik açıdan anlamlı değildi ($293.8 \text{ ng/ml} \pm 167$ ve $191 \text{ ng/ml} \pm 92.7$ sırasıyla) ($p > 0.05$). Serum sICAM-1 düzeyleri aktif RA'li hastalarda sabah sertliği süresi, CRP ve RF ile anlamlı olarak ilişkili idi. Remisyondaki hastalarda ise sadece CRP ile sICAM-1 düzeyleri arasında ilişki mevcut idi.

Anahtar Kelimeler: sICAM-1, Romatoid Artrit

SUMMARY

Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) Levels in the Serum and Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis

Circulating sICAM-1 is known to be elevated in various inflammatory disorders. It is further suggested that elevated levels correlate well with disease activity in several autoimmune disorders. Serum sICAM-1 was determined in 44 patients with RA of whom 23 had active disease (17 female, 6 male; mean age 48 ± 13.5 range: 28-68), 21 were in remission (16 female, 5 male, mean age 46.3 ± 9.3 , range: 32-64) and 18 healthy controls (11 female, 7 male, mean age 42.9 ± 10.5 range: 25-63). The diagnosis of RA was made according to the 1987 ARA classification criteria. Synovial fluid sICAM-1 was determined in 10 patients with active RA (8 female, 2 male, mean age: 48.1 ± 12.2 , range: 28-68) and in 10 patients with OA (8 female, 2 male, mean age: 57.5 ± 9.0 , range: 43-70). sICAM-1 was determined by a sandwich ELISA (Bender and Co, Vienna). sICAM-1 levels correlated clinical and laboratory parameters (ESR, CRP, RF) of disease activity. Serum levels of sICAM-1 in all of RA cases were found to be significantly higher than sICAM-1 levels in the healthy control group ($1053 \text{ ng/ml} \pm 436.1$ and $329.8 \text{ ng/ml} \pm 104.3$ respectively) ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in serum levels of sICAM-1 between the patients with active disease and the patients in remission ($1131 \text{ ng/ml} \pm 503$ and $968 \text{ ng/ml} \pm 342.7$ respectively) ($p > 0.05$). Serum levels of sICAM-1 in active RA cases were also found to be significantly higher than sICAM-1 levels in the synovial fluid ($1131 \text{ ng/ml} \pm 503$ and $252 \text{ ng/ml} \pm 143$ respectively) ($p < 0.005$). Synovial sICAM-1 levels was found to be slightly higher in patients with RA than in patients with OA, but this was not statistically significant ($293.8 \text{ ng/ml} \pm 167$ and $191 \text{ ng/ml} \pm 92.7$ respectively) ($p > 0.05$).

Serum sICAM-1 levels correlated well with morning stiffness, CRP and RF in the patients with active RA. In patients with remission, sICAM-1 levels correlated with CRP.

We suggest that sICAM-1 can be of some value in inflammatory diseases but it's not superior to the other methods in the evaluation of the disease activity.

Key Words: sICAM-1, Rheumatoid Arthritis

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı

Hücrelerin diğer hücrelerle ve ekstrasellüler matris ile temas ve etkileşimlerini sağlayan hücre adezyon moleküllerinden biri olan "Intercellular Adhesion Molecule-1" (ICAM-1) immünooglobülin süpergen ailesindedir (1-4). Ligandı, "Lymphocyte Function Associated Molecule-1" (LFA-1) ve Mac-1'dir (4). ICAM-1'in Lökosit endotel adezyon ve transmigrasyonundaki rolü yanısıra immün cevabın hücre-hücre iletişiminde de önemli yeri vardır (4-6).

Vücut sıvılarında saptanabilen solübl formu (sICAM-1) mevcuttur. Solübl formun, yüzeyinde ICAM-1 ekspresye eden hücrelerden ayrıldığı düşünülmektedir (7-9). Bazı inflamatuvar ve immünolojik hastalıklarda serum sICAM-1 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (3,10-13). Yine bazı inflamatuvar hastalıklarda yüksek sICAM-1 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği yayınlanmıştır (14). Serum sICAM-1 düzeylerinin immün sistem aktivasyonunun ve inflamasyonun erken bir göstergesi olarak kullanılabileceği ve bazı inflamatuvar hastalıklarda tanı ve takipte faydalı olabileceği ileri sürülmektedir.

Romatoid artrit (RA) kronik sinoviyal ile seyreden sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Romatoid sinoviyumunda yapılan in vitro immünohistokimyasal çalışmalarda her 2 tip sinoviyal hücre, doku makrofajları ve damar endotelinde ICAM-1 ekspresyonu gösterilmiştir (15,16,17,18). Romatoid artritte serum ve sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerinin değerlendirildiği az sayıda çalışmanın sonuçları ise çelişkilidir (3,12,14,19).

Bu çalışmanın amacı, RA'li hastalarda serum ve sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerini saptamak, serum ile sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek, sICAM-1 düzeylerinin klinik ve laboratuvar hastalık aktivite parametreleri ile ilişkisini değerlendirmek ve RA sinoviyal sıvı sICAM-1 değerlerini dejeneratif bir hastalık olan osteoartritli (OA) hastaların sinoviyal sıvı sICAM-1 değerleri ile karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA)'nın 1987 RA Klasifikasyon Kriterlerine (20) uygun olarak RA tanısı konmuş 44 RA'li ve 10 OA'li hasta ile 18 sağlıklı kontrol alındı. Kırkdört RA ve 18 sağlıklı kontrolde serum sICAM-1; 10 RA ve 10 OA'li hastada ise diz eklemi sinoviyal sıvısında sICAM-1 bakıldı. Sinoviyal sıvıda sICAM-1 ölçümü yapılan 10 RA'li

hastanın 8'i aynı zamanda serum sICAM-1 düzeylerine bakılan RA'li hasta grubundandı. 2 RA'li hastanın serum sICAM-1 düzeyine bakılmadığı halde synovial sıvısında sICAM-1 düzeyleri çalışıldı.

Serum sICAM-1 düzeyine bakılan 44 RA'li olgudan çalışmaya dahil edilmeden önceki 2 ay içinde aşağıdaki kriterlerden en az 5'ini gösteren 21 hasta remisyondaki RA olarak kabul edildi (21):

1. Sabah sertliği süresinin 15 dakikayı aşmaması
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı olmaması
4. Hareket ile eklemlerde ağrı ya da hassasiyet olmaması
5. Eklemler ve tendon kılıflarında yumuşak doku şişkinliği olmaması
6. Eritrosit sedimentasyon hızının kadınlar için 30mm/st. Erkekler için 20mm/st'in üzerinde olmaması

Aktif eklem şikayetleri ve bazı ekstraartiküler bulguları olan diğer 23 RA'li hasta ise aktif RA olarak değerlendirildi. Sinoviyal sıvı alınabilen bütün olgular aktif RA idi.

Aktif RA'li grupta 17 kadın (%73.8) ve 6 erkek (%26.2) hasta bulunmaktadır. Yaşları 28-68 arasındadır (yaş ortalaması 47.96 ± 13.49 yıl). Ortalama hastalık süresi 56.5 ± 50.8 ay idi. Bu gruptan 21 (%91.3) hastada RF pozitif, 2 (%8.7) hastada ise negatifti.

Remisyondaki RA'li grupta 16 kadın (%76.2) ve 5 erkek (%23.8) hasta mevcut olup yaşları 32-64 arasındadır (yaş ortalaması 46.33 ± 9.32). Ortalama hastalık süresi 58.1 ± 40.88 idi. Bu grupta 13 (%61.9) hastada RF pozitif, 8 (%38.19) hastada ise negatifti.

Sinoviyal sıvı sICAM-1 tayini yapılan 10 RA'li hastanın 8'i kadın (%80), 2'si erkekti (%20). Yaşları 28-68 arasında olup yaş ortalaması 48.1 ± 12.23 idi. Osteoartritli olguların 8'i kadın (%80) ve 2'si erkekti (%20). Yaşları 43-70 arasında olup ortalama yaş 57.5 ± 9.02 idi. Sağlıklı kontrol grubunda 11 kadın (%61.1) ve 7 erkek (%38.9) mevcuttu. Yaşları 25-63 arasında olup ortalama yaş 42.94 ± 10.55 idi. Bu olgular görünürde sağlıklı olup hiçbir şikayetleri yoktu.

Aktif RA'li hastaların 3'ü nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİD), 7'si NSAİD + Salazopirin, 5'i NSAİD + salazopirin + steroid, 2'si NSAİD + steroid, 2'si metotreksat, 3'ü klorokin ve 1'i altın tedavisi almaktaydı. Remisyondaki RA'li hastalar ise çeşitli tedavilerle remisyona girmiş olguları. Halen 9'u NSAİD, 8'i NSAİD + Salazopirin, 2'si Klorokin almaktaydı. 2 hasta ise tedavisiz takipteydi.

Osteoartrit'li hasta grubu tedavi olarak NSAİD kullanmakta idi.

Aktif RA'li hastaların 5'inde pulmoner tutulum mevcuttu. Aktif RA'li grupta 3, remisyondaki RA'li grupta ise 2 hastada subkütan nodül vardı. Remisyondaki RA'liler içinde bir hastada Karpal Tünel sendromu, diğer bir hastada sekonder Sjögren sendromu, 4 hastada ise diabetes mellitus vardı.

Pıhtılaşmasına izin verilen venöz kan örnekleri santrifüj edilerek ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. Diz eklem sıvısının steril şartlarda aspirasyonu ile elde edilen sinoviyal sıvılar %5 EDTA içeren tüplere konulup santrifüj edildikten sonra çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

Eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve RF ölçümleri kan alındığı gün yapıldı. Eritrosit sedimantasyon hızı klasik Westergren metodu ile, CRP ve RF ise nefelometrik (Behring Nephelometer 100 Analyzer) yöntemle çalışıldı.

Daha önceden belirtilen şekilde hazırlanıp saklanmış serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde sICAM-1 ölçümü "sandwich ELISA" yöntemi ile yapıldı (8). Kullanılan kitin (Bender&Co., Vienna) yönergesine aynen uyuldu.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi (iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi) ve korelasyon analizleri kullanıldı.

BULGULAR

Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun ortalama serum sICAM-1 değeri 329.8±104.3ng/ml (ortalama (ort.)±standart sapma (SS) olup, bireysel değerler 92.5-480ng/ml arasında değişmekteydi.

Aktif RA'li hasta grubunun serum ortalama sICAM-1 düzeyleri; 1131±503ng/ml (range: 465-2015ng/ml) iken; remisyondaki RA'li hasta grubunun sICAM-1 düzeyleri ise 968±342.7ng/ml (452.5-1730ng/ml) idi.

Genel olarak RA'li 44 hastanın serum sICAM-1 düzeyleri kontrol grubunun serum sICAM-1 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.001). Aktif ve remisyondaki RA'li hasta gruplarının serum sICAM-1 düzeyleri de kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözleniyordu (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001) (Tablo 1).

Aktif RA'li hastaların serum sICAM-1 düzeyleri remisyondaki RA'li hastaların serum sICAM-1 düzey-

Tablo 1: Serum sICAM-1 değerleri araştırılan grupların karşılaştırılması

Gruplar (ng/ml)	sICAM-1 ort. ±SS	P
RA'li hasta grubu (aktif+remisyon) (n: 44)	1053±436.1 (452.5-2015)	P<0.001
Kontrol grubu (n: 18)	329.8±104.3 (92.5-480)	
Aktif RA (n: 23)	1131±503 (465-2015)	P<0.001
Kontrol grubu	329.8±104.3	
Remisyondaki RA (n: 21)	968±342.7 (452.5-1730)	P<0.001
Kontrol grubu	329.8±104.3	
Aktif RA	1131±503	P>0.05
Remisyondaki RA	968±342.7	

leri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (P>0.05) (Tablo 1).

Diz eklemünde artriti olan aktif RA'li hastalardan alınan diz sinoviyal sıvısının sICAM-1 düzeyleri 293.8±167ng/ml (107.5-600ng/ml) idi. Osteoartrit'li hasta grubundaki 10 hastanın diz sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeyleri de 191±92.7ng/ml (77.5-320ng/ml) idi.

RA'li sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeyleri osteoartritli sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeyleri ile karşılaştırıldı-

Tablo 2: Aktif RA'li ve osteoartritli hastaların sinoviyal sıvı sICAM-1 değerleri

	sICAM-1 ort.±SS (ng/ml)	P
RA sinoviyal sıvı (n: 10)	293.8±167 (107.5-600)	
OA sinoviyal sıvı (n: 10)	191±92.7 (77.5-320)	p>0.05

Tablo 3: Aynı zamanda serum ve sinoviyal sıvı alınmış 8 aktif RA'li hastanın sICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	sICAM-1 ort.±SS (ng/ml)	P
Aktif RA(serum) (n:8)	1192±579	p<0.005
RA sinoviyal sıvı (n: 8)	252±143	

ğında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$, Tablo 2).

Eş zamanlı serum ve sinoviyal sıvı ölçümleri yapılan aktif RA'li hastaların ortalama serum sICAM-1 düzeyleri ortalama sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti. ($P<0.005$) (Tablo 3) (Grafik 1).

Çalışmamızda sICAM-1 düzeylerinin aktif ve remisyonundaki RA'li hastalarda hastalık ve sabah sertliği süresi, CRP, RF, sedimentasyon hızı arasındaki grup içi ilişkileri araştırıldı.

Aktif RA'li grupta, serum sICAM-1 düzeyleri ile hastalık süresi ($r: 0.122$), sedimentasyon hızı ($r: 0.047$) arasında korelasyon bulunamadı. Buna karşılık, sabah sertliği süresi ($r: 0.32$), CRP ($r: 0.301$) ve RF düzeyi ($r: 0.384$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Remisyonundaki RA'li hasta grubundaki grup içi ilişkilerin araştırılmasında, serum sICAM-1 düzeyleri ile hastalık süresi ($r: 0.206$), sabah sertliği süresi ($r: 0.269$), RF ($r: 0.255$), sedimentasyon hızı ($r: 0.250$) arasında korelasyon bulunmazken CRP ($r: 0.455$) ile pozitif korelasyon gözlemlendi.

Çalışılan gruplarda ekstraartiküler tutulumu olan (pulmoner tutulum, sekonder Sjogren sendromu, subkutan nodül, Karpal Tünel sendromu) hastalarda serum sICAM-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

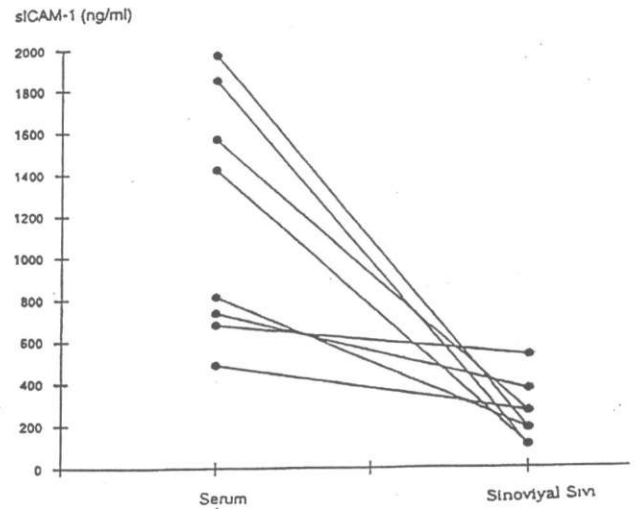
TARTIŞMA

Romatoid artrit (RA), nedeni tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın hangi devrede olduğunun belirlenmesinde; sabah sertliği, halsizlik, artiküler indeksler klinik parametreleri oluştururken, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, $\alpha 2$

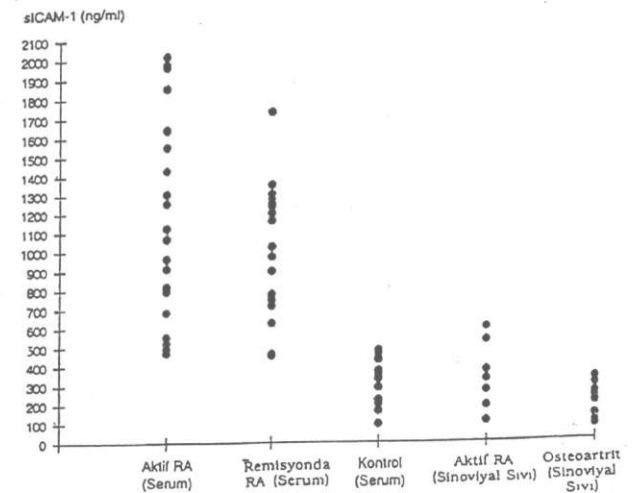
globülin, fibrinojen, haptoglobin gibi akut faz reaktantları ile RF titreleri laboratuvar kriterleri arasında sayılır. Belirgin akut faz cevabı, trombositoz, hipergamaglobülinemi, RF varlığı sıklıkla hastalık aktivitesi ile birlikte gider.

RA'de hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere, inflamasyonda rol oynayan sitokinler, sitokin reseptörleri ve diğer immünolojik belirleyicilerin rolü araştırılmıştır. Burada amaç inflamasyona ait aktivitenin takibi ve bu suretle daha etkili tedavi yöntemlerini uygulayabilmektir (8,9,18).

Romatoid sinoviyumda ICAM-1'in fazlaca ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Sinoviyal tabaka hücreleri, makrofajlar ve endotel hücrelerinde özellikle gözlenir.



Şekil 1: Eş zamanlı serum ve sinoviyal sıvı alınmış RA'li 8 vakada sICAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 2: Çalışılan gruplarda sICAM düzeyleri.

Solübl formunun lenfoid dokulardan, ekstraartiküler endotelden, sistemik inflamasyonun etkilediği bölgelerden ve sinoviyumdan da kaynaklanabileceği belirtilmektedir (12,15).

sICAM-1'in ekstrasellüler sıvıya salınım mekanizması açık değildir, ancak bunların hücre yüzeyinden ayrıldığı ve dolaşıma döküldüğüne inanılır (12).

RA'li hastaların serum ve sinoviyal sıvılarında sICAM-1 düzeyini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (3,12,14,17,18,19). Bu çalışmalarda, sICAM-1'in RA'li hastalarda inflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağı da araştırılmıştır.

Çalışmamızda öncelikle sICAM-1 düzeyini normal sağlıklı insanlarda değerlendirdik. Normal bireylerdeki değerler 92.5-480 ng/ml arasında idi. Bu değerler diğer çalışmalardaki değerlere uygunluk göstermekteydi (7,14).

Biz, çalışmamızda RA'li hastalarda serum sICAM-1 düzeylerini hem aktif hem de remisyondaki hastalarda normal sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek bulduk.

Yapılan çalışmalarda Aoki ve arkadaşları (19), Cush ve arkadaşları (3), Mason ve arkadaşları (12), RA'li hastaların serumlarında sICAM-1 düzeyini kontrollere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçlar çalışmamızla da uyumlu görünmektedir. Machold ve arkadaşları ise RA, SLE ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Bunu ise ayaktan takip ettikleri nisbeten düşük aktiviteli hastalarda çalışma yapmalarına bağlamışlardır (14).

Çalışmamızda, serum sICAM-1 değerleri aktif RA'li grupta remisyondaki RA'li hastalara göre biraz daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Diğer çalışmalarda (3,12,19) RA'li hastalardan remisyonda olan hasta grubu kullanılmamış, aktif poliartritli hastalar tercih edilmiştir. Remisyondaki RA'li hasta grubunda aktif RA'li hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı fark çıkmaması, kullanılan tedavilerle de ilişkili olabilir. Nitekim remiyon grubundaki pekçok hasta çeşitli ajanlarla daha önceden remisyona girmiş, halen ilaç almayan, sadece NSAİD, NSAİD+Salazopyrin veya Klorokin alan hastalardan oluşmaktaydı. Buna karşın aktif RA'li gruptaki hastalar adezyon moleküllerinin ortaya çıkışını azaltabilen (2); kortikosteroid, metotreksat,altın tedavisinden birini veya kombinasyonunu almakta idiler. Ayrıca RA kronik seyirli inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle zeminde inflamasyon devam ettiği için remiyon grubundaki hasta-

larda da sonuçlar aktif RA'li gruptaki sonuçlara yakın çıkmış olabilir. Remisyondaki RA'de ort.sICAM-1 değerlerinin kontrol grubundan yüksek çıkması da bu durumla izah edilebilir.

Tülek ve arkadaşları (22), otoimmün hastalık olan SLE'li hasta gruplarında aktif ve remisyondaki hastalarda serum sICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulamamışlardır. Yine Aydıntuğ ve arkadaşları (23) da diffüz sistemik sklerozis ve sınırlı sklerozis arasında serum sICAM-1 düzeyleri yönünden anlamlı farklılık bulamamışlardır. Çalışılan her iki hastalık da otoimmün kaynaklı olup; sonuçlar başka bir otoimmün hastalık olan RA'li hastalarımızın sonuçları ile uyumlu görünmektedir.

ICAM-1 sinoviyal inflamatuvar hücrelerde de tespit edilmiş ve anti ICAM-1 antikorlarının verilmesi ile sıçanlarda adjuvan artrit gerilediği bildirilmiştir (15). Bu veriler molekülün artrit patogenezindeki rolünü desteklemektedir.

Mason ve arkadaşlar (12) 13 RA'li hasta grubunda sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerini serum sICAM-1 düzeylerine göre anlamlı yüksek bulmuşlar ve yüksek sinoviyal sıvı sICAM-1 değerlerinin hasarlayıcı eklem hastalığının belirleyicisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Cush ve arkadaşları (3) ise RA'lilerde sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerini seruma göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Aoki (19) sadece 6 RA'li vakada sICAM-1 değerini sinoviyal sıvıda çalışmış ve serum değerleri ile fark bulamamıştır (19).

Bizim çalışmamızda ise RA serum sICAM-1 düzeyleri sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek idi. Bu sonuç Cush ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur ancak açıklanması güç olabilir. Bu sonuçlar sICAM-1 kaynağı hakkında şüphelere yol açmaktadır. Sinoviyal sıvıya göre yüksek olan serum sICAM-1 düzeyleri dolaşımdaki sICAM-1'in çoğunun inflame eklemde kaynaklanmadığını düşündürür. Burada bir başka ihtimal ise; sinoviyal sıvıdaki proteazların sICAM-1'i yıkabilmesi veya inhibe edebilmesi nedeniyle düşük değerler gözlenebilmesidir. Ancak Cush çalışmasında proteazların etkisini araştırmış ve yıkıcı veya inhibe edici sinoviyal sıvı etkisine ait delil bulamamıştır (3). Bu yüzden de sinoviyal sıvıda sICAM-1'in lokal yıkılımı ihtimal dışı görünmektedir.

Çalışmamızda RA'li hastaların sinoviyal sıvılarında sICAM-1 düzeyleri osteoartrit'li hastalarinkine göre hafif yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Osteoartrit'de inflamasyon romatoid sinoviyuma göre çok daha az derecede olmakla beraber sinoviyal dokuda çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonu gösterilmiştir. RA'de olduğu gibi osteoartrit sinoviyal dokusunda da ICAM-1 endotel, makrofaj, fibroblast ve lenfositlerde gösterilmiştir (24,25). Osteoartrit sinoviyal dokusunda da IL-1, TNF- α gibi lokal sitokin üretiminin sICAM-1 ekspresyonunu uyarabildiği gösterilmiştir (24). Koch ve arkadaşları (25) doku inflamasyon derecesi ile eksprese olan adezyon molekülleri arasında korelasyon bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Cush ve arkadaşları (3) osteoartrit'li 9 hastanın sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerini RA sinoviyal sıvı sICAM-1 düzeylerine göre daha düşük bulmuşlar, ancak anlamlı bir fark görememişlerdir. Bizim çalışmamız da bu bulgular ve çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmalarda RA'li aktif hastalarda serum sICAM-1 düzeylerinin bilinen aktivasyon kriterleri ile de ilişkileri araştırılmış ve çelişkili sonuçlar gözlenmiştir.

Cush ve arkadaşları (3), 61 RA'li hastada, hastalık süresi, sabah sertliği süresi, CRP düzeyi, RF titresi ile serum sICAM-1 değerleri arasında korelasyon bulamazken, ancak sedimentasyon hızı ile korelasyon tespit edebilmiştir. Ancak yine de korelasyonun hastalığın aktivitesini gösteren geleneksel metodlara göre daha az çarpıcı olduğunu vurgulamışlardır.

Machold ve arkadaşları (14) aktivasyon kriterlerinden sabah sertliği süresi ile sICAM-1 düzeyi arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Hastalık süresi ve sedimentasyon hızı ile sICAM-1 arası herhangi bir korelasyon gösterememişlerdir. Mason ve arkadaşları (12), 80 RA'li hastada sICAM-1 düzeyleri ile sedimentasyon hızı ve CRP arasında korelasyon tespit edememişlerdir. Aoki ve arkadaşları ise (19), sedimentasyon hızı ve RF ile sICAM-1 arasında pozitif korelasyon gözlemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bevilacqua MP. Endothelial Leukocyte Adhesion Molecules. *Annu Rev. Immunol.* 1993;11; 767-804.
2. Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(2):147-57.
3. Cush JJ, Rothlein R, Lindsley HB, Mainolfi EA, Lipsky PE. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in the sera of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(8):1098-102.
4. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system : *Nature*; 1990; 346:425-34.
5. Dougherty GJ, Murdoch S, Hogg N. The function of human intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the generation of an immune response. *Eur J Immunol.* 1988;18:35-9.

Bizim çalışmamızda da serum sICAM-1 düzeylerinin aktif ve remisyondaki RA'li grupta, hastalık süresi, sabah sertliği, CRP, RF, sedimentasyon hızı ile ilişkilerini araştırdık. Aktif RA'li hasta grubunda serum sICAM-1 ile hastalık süresi, sedimentasyon hızı arasında korelasyon bulamazken, sabah sertliği süresi, CRP ve RF düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gördük. Remisyondaki RA'li hasta grubunda ise sICAM-1 ile CRP dışındaki parametrelerle korelasyon tespit edemedik. Çalışmamızda pulmoner tutulum bulgusu, subkutan nodülü, sekonder Sjögren ve Karpal Tunel sendromu olan hastalarda sICAM-1 değerleri yönünden anlamlı fark göremedik. Bu sonuçlarımız vaskülit ve pulmoner tutulumu olan hastalarda daha yüksek değerler bulan Aoki ve Blann'ın çalışmaları ile çelişkili görünmekteydi (19,26). Ancak çalıştığımız hasta grubunda ekstraartiküler tutulumu olan hasta sayısı azdı.

sICAM-1'in immün düzenleyici rolü tam olarak izah edilmemiş olmasına rağmen yüksek düzeyleri çeşitli inflamatuvar hastalıkların noninflamatuvar hastalıklardan ayırımında yararlı olabilir. Serum sICAM-1 yüksekliği inflamatuvar bir patolojinin bulunduğunu düşündürür. Ancak hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde diğer klasik yöntemlere bir üstünlüğü yoktur. Yüksek düzeyleri RA için spesifik değildir (8,11,27).

Çalışmamızın sonuçlarının düşündürdüğü diğer bir husus da RA'li hastalardaki yüksek serum sICAM-1 değerlerinden tek başına sinoviyal dokunun sorumlu tutulamayaacağıdır. Ayrıca hastalığın komplikasyonları yönünde bir belirleyici olarak kullanılabileceğini düşünmüyoruz. Testin pahalı olması ve rölatif olarak sınırlı bilgi vermesine rağmen RA'de tanı ve tedavide sICAM-1 düzeylerinin yerini belirlemek için, uzun süreli prospektif çalışmalar faydalı olabilir.

6. Smith GW, Marlin SD, Rothlein R, Toman C, Anderson DC. Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils. *J Clin Invest.* 1989; 83:2008-17.
7. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today.* 1993;14:506-12.
8. Rothlein R, Mainolfi EA, Czojkowski M. and Marlin SDA form of circulating ICAM-1 in human serum. *J. Immunol.* 1991; 147:3788-93.
9. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; 338:83-4.
10. Adams DH, Mainolfi E, Burra P, Neuberger JM, Ayres R, Elias E, Rothlein R. Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 in chronic liver diseases. *Hepatology.* 1992; 16:810-14.
11. Furukawa S, Imai K, Maturaba T, Yone K, Yachi A, Okumura K, Yabuta K. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in Kawasaki disease. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:672-7.
12. Mason JC, Kapahi P, Haskard DO. Detection of increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in some patients with rheumatoid arthritis but not in patients with systemic lupus erythematosus: *Arthritis Rheum.* 1993; 36(4):519-27.
13. Sfikakis PP, Tesar J, Baraf H, Lipnick R, Klipple G, Tsokos GC. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol and Immunopathol.* 1993; 68:88-92.
14. Machold KP, Kiener HP, Graninger W, Graninger WB. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: *Clin Immunol and Immunopathol.* 1993; 68(1):74-8.
15. Hale LP, Martin ME, Mc Colhum DE, Nunley JA, Springer TA, Singer KH, Haynes BF. Immunohistologic analysis of the distribution of cell adhesion molecules with in the inflammatory synovial microenvironment. *Arthritis Rheum.* 1989; 32:1:22-30.
16. Ishikawa H, Hirata S, Nishibayashi Y, Imura S, Kubo H, Ohno O. The role of adhesion molecules in synovial pannus formation in rheumatoid arthritis. *Clin Ortho Rel Res.* 1994; 300:297-303.
17. To SS, Newman PM, Hyland VJ, Robinson BG, Schrieber L. Regulation of adhesion molecule expression by human synovial microvascular endothelial cells in vitro. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(3): 467-77.
18. Panayi GS. The pathogenesis of rheumatoid arthritis and the development of therapeutic strategies for the clinical investigation of biologics. *Agents Actions-Supp.* 1995; 47:1-21.
19. Aoki S, Imas K, Yachi A. Soluble intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 1993; 38:485-90.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DC, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liong MH, Luthra HS, Medsger TA Jr, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:315-324.
21. Pinals RS, Masi EF, Larsen LA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981; 24:1308-15.
22. Tülek N, Aydıntuğ O, Tutkak H, Özoran K, Düzgün N, Duman M, Tokgöz G. Sistemik lupus eritematozisli hastalarda soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) düzeyi. 13.Ulusal İmmünoloji Kongresi. Ankara, 1993; 54.
23. Aydıntuğ O, Tülek N, Tutkak H, Özoran K, Düzgün N, Duman M, Tokgöz G. Sistemik sklerozisli hastalarda soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) düzeyi. 13.Ulusal İmmünoloji Kongresi. Ankara, 1993; 53.
24. Szekanecz G, Haines K, Lin TR, Harlow LA, Goerd S, Rayan G, Koch AE. Differential distribution of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3) and the MS-1 antigen in normal and diseased human synovia. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(2):221-31.
25. Koch AE, Burrows JC, Haines GK, Carlos TM, Harlan JM, Leibovich JJ. Immunolocalization of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. *Lab Invest.* 1991; 64(3):313-20.
26. Blann AD, Herrick A, Joysan MIV. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1995; 34:814-19.
27. Aydıntuğ AO, Tokgöz G, Özoran K, Düzgün N, Gürler A, Tutkak H. Elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 1995; (15):75-8.