

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT'Lİ HASTALARDA SERUM VE SİNOVİYAL SIVIDA
ÇÖZÜNEBİLİR ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN TAYİNİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih DEMİR
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2008

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT'Lİ HASTALARDA SERUM VE SİNOVİYAL SIVIDA
ÇÖZÜNEBİLİR ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN TAYİNİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih DEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan ELDEN

SİVAS

2008

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2008

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalındaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan yetişmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e ve Sayın Doç. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilir ve sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca emeğini ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Vedat NACİTARHAN'a ve teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince ve tez çalışmamda yardım ve önerilerini esirgemeyen Sayın Dr. Mustafa KISA'ya, Mikrobiyoloji AD Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Zahir BAKICI'ya, Aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm personelimize sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fatih DEMİR

ÖZET

Amaç: RA patogenezinde aktive T hücreleri, monositler ve nötrofillerin sinoviyuma göçü, bir seri kompleks adezyon ve aktivasyon olaylarını içermektedir. Adezyon moleküllerinin bu olaylardaki rolü ise gün geçtikçe daha da gün ışığına çıkmaya başlamıştır. Eklem enflamasyonu formasyonunda adezyon moleküllerinin öneminden dolayı, bu moleküller RA tedavisinde yeni tedavilerin hedefi haline gelmişlerdir. Bu çalışmada amacımız, RA'li hastalarda, serum ve sinoviyal sıvıda çözünebilir adezyon molekülü düzeylerini tesbit edip, OA'li hastalarla karşılaştırıldığında yüksek olup olmadığını ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem: American College of Rheumatology (ACR) 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş, 40 RA'li hasta ile 10 osteoartritli hasta çalışmaya alındı. Çalışmada yer alan RA'li hastalar iki ayrı grupta sınıflandırıldı. Birinci grup, DMARD tedavisi alanlar, ikinci grup ise biyolojik ajan alan hastalardan oluşturuldu. Ayrıca çalışmada yer alan RA'li bireylerin, ESH ve CRP düzeyleri değerlendirilip, hastalık aktivite skoru (DAS28) skorları hesaplandı.

Sonuçlar: Serum çözünebilir ICAM-1 ve VCAM-1, DMARD ve Biyolojik ajan alan grupta OA grubuna göre yüksek bulundu. Çözünebilir E-selektin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi. Çözünebilir L-selektin değerleri ise biyolojik ajan alan grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Sinoviyal sıvıda ise çözünebilir ICAM-1, E-selektin ve L-selektin düzeyleri OA grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Çözünebilir VCAM-1 ise sadece DMARD alan grupta yüksek bulundu. Hastalık aktivite parametrelerinden DAS28, ESH ve CRP ile sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1 çözünebilir ICAM-1, çözünebilir L-selektin değerleri, serumda ise çözünebilir L-selektin değerleri sadece DMARD alan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulundu.

Yorum: Sonuç olarak bizim çalışmamız RA'li hastalarda çözünebilir adezyon molekülü düzeylerinin arttığını ve çözünebilir adezyon molekülü üyelerinin hastalık aktivitesini yansıtabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Çözünebilir adezyon molekülü, Hastalık aktivitesi

SUMMARY

Objective: The synovial migration of activated T cells, monocytes and neutrophils in RA pathogenesis includes complex adhesion and activation events. The role of adhesion molecules in this procedure is going to be clear day by day. Because of the importance of adhesion molecules in joint inflammation formation, these molecules become targets of new therapeutic approaches. Our aim in this study is, to detect blood and synovial fluid levels of soluble adhesion molecules in RA patients to compare with OA patients and to identify the relationship with disease activity.

Methods: 40 RA patients who fulfilled 1987 American Collage of Rheumatology (ACR) criteria and 10 OA patients as control group were taken to the study. RA patients were divided into 2 groups. Patients in group 1 were taken DMARD therapy and patients in group 2 were taken biological agents. ESH, CRP values of all patients recorded and DAS28 scores of all RA patients were calculated.

Results: Blood levels of soluble ICAM-1 and VCAM-1 found to be higher in DMARD and biological agent group than OA group. No statistically significant difference was detected at blood soluble L-selectin levels between groups. Blood soluble L-selectin levels were found higher in biological agent group than the other 2 groups. Synovial fluid soluble ICAM-1, E-selectin and L-selectin levels were found higher in OA group than the other two groups. Synovial fluid soluble VCAM-1 levels were found higher only in DMARD group. Disease activity parameters; DAS28, ESH and CRP were correlated only with synovial fluid soluble VCAM-1, ICAM-1 and L-selectin levels and blood soluble L-selectin levels were significantly correlated only in DMARD group.

Conclusion: In conclusion, we observed in our study that soluble adhesion molecule levels are elevated in RA patients and soluble adhesion molecule members can reflect disease activity

Key words: Rheumatoid Arthritis, Soluble Adhesion Molecules, Disease Activity

TABLolar

Tablo 1: Lökosit/endotelyal hücre adezyon molekülleri ve etkileşimleri

Tablo 2: Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo 3: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir adezyon molekülleri değerleri (ng/ml) ortalaması dağılımı

Tablo 4: Gruplarda DAS28 , CRP ve ESH ile diğer parametreler arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi

Tablo 5: Grupların DAS28 , CRP ve ESH değerleri ve karşılaştırması

ŞEKİLLER

Şekil 1: RA İmmunopatogenezi

Şekil 2: Selektin ailesi protein yapısı

Şekil 3: İmmunoglobulin süperailisi proteinlerinin yapısal özellikleri

Şekil 4: Lökosit adezyon ve migrasyon mekanizmaları

GRAFİKLER

Grafik 1: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir ICAM-1 değerleri ortalaması dağılımı

Grafik 2: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir VCAM-1 değerleri ortalaması dağılımı

Grafik 3: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir E-selektin değerleri ortalaması dağılımı

Grafik 4: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir L-selektin değerleri ortalaması dağılımı

SİMGELER ve KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
OA	Osteoartrit
CRP	C-Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ICAM-1	İntersellüler adezyon molekülü 1
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü 1
E-Selektin	Endotelyal Selektin
L-Selektin	Lökosit selektin
RF	Romatoid faktör
IFN- γ	İnterferon-gama
IL	İnterlökin
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
ILGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
GM-CSF	Granülosit monosit- koloni stimüle edici faktör
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
PGE2	Prostaglandin E2
PİF	Proksimal İnter Falanjiyal Eklem
MKF	Metakarpo Falanjiyal Eklem
MTF	Metatarso Falanjiyal Eklem
ACR	Amerikan Romatizma Derneği
SLE	Sistemik lupus eritematozus
CPPD	Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı
FMF	Ailesel Akdeniz Ateşi
NSAİİ	Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
DMARD	Hastalık modifiye edici ilaçlar
COX	Siklooksijenaz
PECAM-1	Platelet ve endotelyal hücre adezyon molekülü-1
LFA-3	Lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen-3
VLA-4	Very late antigen
DAS 28	Hastalık aktivite skoru

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
GRAFİKLER	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. ROMATOİD ARTRİT	3
1.1. Tanım	3
1.2. Epidemiyoloji	3
1.3. Etyoloji	3
1.3.1. Genetik	3
1.3.2. Çevresel Faktörler	4
1.4. Patogenez	5
1.4.1. Morfoloji	5
1.4.2. İmmunopatogenez	6
1.5. Klinik	9
1.6. Ayırıcı Tanı	13
1.7. Tedavi	13
1.7.1. Kısa etkili ilaçlar	14
1.7.2. Uzun etkili ilaçlar	15
1.7.3. Yeni tedavi ajanları	17
2. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ	19
2.1. Selektin ailesi	19
2.2. İntegrin ailesi	21
2.3. İmmunoglobulin süperailisi	21
3. ENDOTELYAL ADEZYON MEKANİZMALARI	23
4. ÇÖZÜNEBİLİR ADEZYON MOLEKÜLLERİ	25

4.1. SELEKTİN Ailesinin Çözünebilir Üyeleri	26
4.1.1. Çözünebilir Endotelyal (E) selektin	26
4.1.2. Çözünebilir Lökosit (L) selektin	27
4.2.İmmunoglobulin Ailesinin Çözünebilir Üyeleri	28
4.2.1. Çözünebilir ICAM-1	28
4.2.2. Çözünebilir VCAM-1.....	29
5. HASTALAR VE YÖNTEM	31
5.1. Olgular	31
5.2. İstatiksel Analiz.....	32
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR	47

GİRİŞ VE AMAC

Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle de kronik olarak eklemleri tutan ve deformitelerle seyreden bir hastalıktır. Eklem sinoviyasında inflamasyona neden olup bunun sonucunda primer sinovite yol açar. Hastalık zamanla sinoviyada pannüs formasyonu oluşturarak kıkırdak, kemik doku ve komşu diğer dokularda yıkıma ve sonuçta da eklem deformasyonlarına yol açar (1).

RA patogeneğinde aktive T hücreleri, monositler ve nötrofillerin sinovyuma göçü anahtar rol oynamaktadır. Bu lökositlerin inflame sinovyuma göçü bir seri kompleks adezyon ve aktivasyon olaylarını içermektedir. Adezyon moleküllerinin bu olaylardaki rolü ise gün geçtikçe daha da gün ışığına çıkmaya başlamıştır.

Adezyon molekülleri hücre-hücre ve hücre-matrix etkileşimlerinde rol alan farklı gen ailelerinden kaynaklı hücre yüzeyinde yer alan moleküllerdir. Adezyon moleküllerinin hücre migrasyonu, haberleşme, basal membranlara hücrelerin yapışması ve inflamasyon sürecinde de özellikle lökositlerin extravazasyonunda rol aldıkları gösterilmiştir. RA'li hastaların periferik kan ve sinoviyal dokularında yer alan bu mediatörlerin bir grubu da çözünebilir adezyon molekülleridir. Çözünebilir adezyon molekülleri genellikle hücre stimülasyonu sonucu hücre yüzey adezyon moleküllerinin parçalanması sonucu ve denovo sentez yani hücre içinde yeniden sentezlenmeleri sonucu ortaya çıkar. Eklem enflamasyonu formasyonunda adezyon moleküllerinin öneminden dolayı, bu moleküller RA tedavisinde yeni tedavilerin hedefi haline gelmişlerdir (2).

RA 'li eklemlerdeki farklı hücrelerden adhezyon moleküllerinin salındığı tesbit edilmiştir. Çok sayıda adezyon molekülü tanımlanmış, bu moleküller gen ailelerine, yapı ve fonksiyonlarına göre de gruplara ayrılmışlardır. En fazla araştırma yapılan adezyon molekül ailelerinin başlıcaları selektin gen ailesi, integrin gen ailesi ve immunoglobulin gen ailesidir.

Elde edilen veriler halen tartışmalı olsa da, pek çok araştırmacı farklı adezyon molekülü üyelerini RA'li hastalarda periferik kanda ve sinovyal sıvıda tayin etmişlerdir. Öncelikle, patolojik bir inflamatuvar yanıt olan RA 'de çözünebilir adezyon molekülü düzeylerinde normal inflamatuvar süreçlere nazaran artış olup

olmadığını değerlendirmişler. Ayrıca hastalık aktivite parametreleri ile olan ilişkisine bakıp hastalık aktivitesini yansıtır yansıtmadığını değerlendirmeye çalışmışlardır.

Farklı alışmalarda RA ‘li hastalarda çözünebilir adezyon moleküllerinin ayrı ayrı periferik kanda ve sinovyal dokuda azaldığı ya da arttığı, bazı çözünebilir adezyon moleküllerinde hastalık aktivitesi ile uyumlu olacak şekilde arttığı belirtilmiştir (3).

Bu alışma, RA’li hastalarda serum ve sinovyal sıvıda çözünebilir adezyon moleküllerinden özünebilir İntersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), özünebilir Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), özünebilir Endotelyal selektin (E-Selektin) ve özünebilir Lökosit selektin (L-Selektin) değerlerinin, Osteoartrit (OA) ‘li hastalarla karşılaştırarak yüksek olup olmadığını, aynı zamanda RA ‘li hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

1. ROMATOİD ARTRİT

1.1. Tanım :

Romatoid artrit (RA), özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik tutan, kronik, sistemik, progressif , multifaktoryel orjinli olup; uygun genetik zeminde immün yanıt ve kronik inflamasyonla karakterize, kimi zaman belirgin derecede eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği fonksiyon kaybına ve uzun dönemde mortaliteye neden olan inflamatuvar artritler içinde en sık görülen otoimmün bir hastalıktır (4).

1.2. Epidemiyoloji

RA hemen hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Dünya çapındaki prevalansı % 0,8 (değişik toplumlarda sıklığı % 0,3-2,1) olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın başlangıcı en sık dördüncü ve beşinci dekatlardadır. RA bayanları, erkeklere oranla 2,5 kat daha sık tutmakta birlikte kadın erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır İnsidansı 60-64 yaş arası kadınlar da 18-29 yaş arası kadınlara göre 6 kat daha fazladır. (5). Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. RA insidansı erişkin dönemde dramatik olarak artar; ancak erkeklerde 40 yaşından 60 yaşına doğru artış vardır (6).

1.3. Etyoloji

RA, etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, otoimmün hastalıklar grubunda ele alınan genetik, çevresel, kalıtsal ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır (7). 1970'lerden beri tekrarlanan “genetik risk taşıyan hastalarda, bilinmeyen bir patojen yada antijen tarafından tetiklenen ve bunun sonucu oluşan kalıcı immün yanıt” hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır (8).

1.3.1. Genetik

RA'da genetik bir etki olduğu kabul edilmektedir. RA hastalarının birinci derece akrabalarında RA görülme riski 16 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan HLA sistemi genlerine bağlı olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birkaç genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir. Bu özellikle

HLA-DR4 ile RA arasındaki ilişkinin tanımlanmasının ardından, hastalığa neden olan genetik faktörlerle ilgili bilgiler hızla artmıştır (7). Konkordans oranının monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre yüksek oranda olması hastalığın patogenezinde genetik risk faktörlerinin katkısını açıkça ortaya koymaktadır (8). HLA-DR ve RA arasındaki genetik bağlantı ilk olarak 1978 yılında tarif edilmiştir. Ve RA'li hastaların % 70'inde HLA-DR4 'ün bulunduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda bu oran %30'dur. Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sık görülen etnik topluluklarda RA için 3-6 rölatif risk olduğu görülmektedir. DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda ise DR1, DR6 ve DR10 alt grupları incelenmiş ve RA için risk oluşturduğu görülmüştür (8).

1.3.2. Çevresel Faktörler

RA'da çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörler genelde saptanabilen genetik faktörlerin dışında hastalığa yatkınlık oluşturabilecek tüm faktörler olarak ifade edilirler. Ancak bu faktörlerin bir kısmı, diyet, sigara, kahve kullanımı, enfeksiyonlar gibi gerçekten çevresel faktörler olmasına karşın bir kısmı hormonal değişiklikler, gebelik, laktasyon gibi açıkça genetik temeli olmayan internal faktörler de olabileceğinden “genetik dışı konakçı faktörleri” daha uygun bir tanımlama olabilir (9).

RA'ye etken olan ajanlar arasında enfeksiyöz nedenler üzerinde de çok durulmakla birlikte, bugüne kadar herhangi bir mikroorganizma ortaya çıkarılamamıştır. Ancak insanlarda birçok bakteri (Mycoplazma Fermantas, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberkulozis, E. Coli), virüs (Ebstein- Barr Virüs, Parvovirüs B-19) ve spiroketler poliartrit oluşturabilirler. Başlıca parvovirus, rubella, Borrelia burgdorferi, Ebstein-Barr virus ve diğerleri sorumlu ajan olarak araştırılmış olmasına karşın hastaların tümüne genellenebilecek tek bir enfeksiyon ajanı ile ilgili epidemiyolojik kanıt henüz elde edilememiştir (10).

Sigara içimi RA gelişimi ve hastalık şiddeti ile ilişkili görülmektedir. Ancak henüz sigaranın nasıl olup da hastalık riskini ve şiddetini artırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır (11). Ayrıca kahve tüketimi ve vücut kitle indeksinin , romatoid faktör (RF) pozitifliği ve RA ile ilişkili olabileceğine dair bulgular da bildirilmiştir (12).

RA'nın bayanlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girip, gebelik sonrası %90 nüks etmesi, premenopozal ve post menopozal dönemlerde sıklık ve seyirlerinin farklı olması, erkeklerde daha az görülmesi bu hastalık üzerinde hormonal etkinin olduğuna işaret etmektedir (12).

1.4. Patogenez

RA patogenezinde humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır. RA patogenezinde net bilgilerimiz olmamasına rağmen, muhtemelen T hücreye bağımlı antijen spesifik bir süreç sonucu başlar. Risk oluşturan HLA haplotipleri ve diğer genetik özellikleri olan duyarlı bir kişide immün reaksiyon tetiklenir ve T hücre yanıtı oluşur. Ortama T hücre sitokinleri salınır ve nötrofil makrofaj ve B hücreleri sinovyuma göç eder. Süreç olgunlaştıktan sonra makrofaj kaynaklı sitokinler olan interlökin-1 (IL-1) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) üretilir. Sonuç olarak RA patogenezinde hem T hücreleri hem de makrofaj ve sinovyal fibroblastlar önemli rol oynar (8).

1.4.1 Morfoloji:

Tutulan eklemler histolojik olarak ; sinoviyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu, sinovyumda CD4+ T hücreleri, plazma hücreleri ve makrofajlardan meydana gelen yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu (sıklıkla lenfoid folliküller), anjiyogenez nedeniyle artmış vaskülarite, sinoviyal yüzeyde ve eklem aralığında nötrofiller ve fibrin kümelenmeleri, alttaki kemikte sinoviyuma penetre olmaya ve kemik erozyonuna yol açan, artmış osteoklast aktivitesi ile karakterli kronik sinovitis gösterir. Klasik görünüm iltihabi hücreler, granülasyon dokusu ve bağ dokusuyla karışık, proliferatif sinoviyal hücre karışımından oluşan bir pannus görünümüdür. İnce sinoviyal membranda büyük parmak benzeri villöz çıkıntılar oluşur. Olayın ilerlemesiyle periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir ve eklemlerin fusiform şişmesine neden olur. Hastalığın daha da ilerlemesiyle pannus, komşu eklem kıkırdağını erozyona uğratarak tahrip eder; eklem mesafesini dolduran pannus eklemlerde kalıcı kalsifikasyonlara, fibrozise ve ankiloza neden olur (13).

1.4.2 İmmunopatogenez:

Erken immün yanıtta özellikle CD4+ T lenfositlerinin önemli rolleri bulunur. Bu hücreler sinovyumda anijen sunan hücrelerle yakın temas halindedir. Aktif durumdadırlar ve bol miktarda HLA DR molekülü içerirler. Antijen sunan hücreler üzerinde bulunan antijenleri tanırlar ve bu tanıma sonucu sitokin salınımı, B hücrelerin uyarılması ve regülatuar fonksiyonlar gibi bir dizi immunolojik olay tetiklenir. T hücrelerin RA'nın ilk aşamasındaki rolü pek tartışma konusu değildir. Ancak kronik RA sinovyumunda bu hücrelere ait sitokinlerden ziyade makrofaj sitokinlerin bulunması, patogenezde T hücre dışındaki immün efektör hücrelerin ve özellikle de makrofajların itici güç olarak rol alabileceği hipotezini doğrumuştur. CD45RO+ hafıza T hücreleri, burada daha çok regülatuar özellik taşıyor olabilir (8).

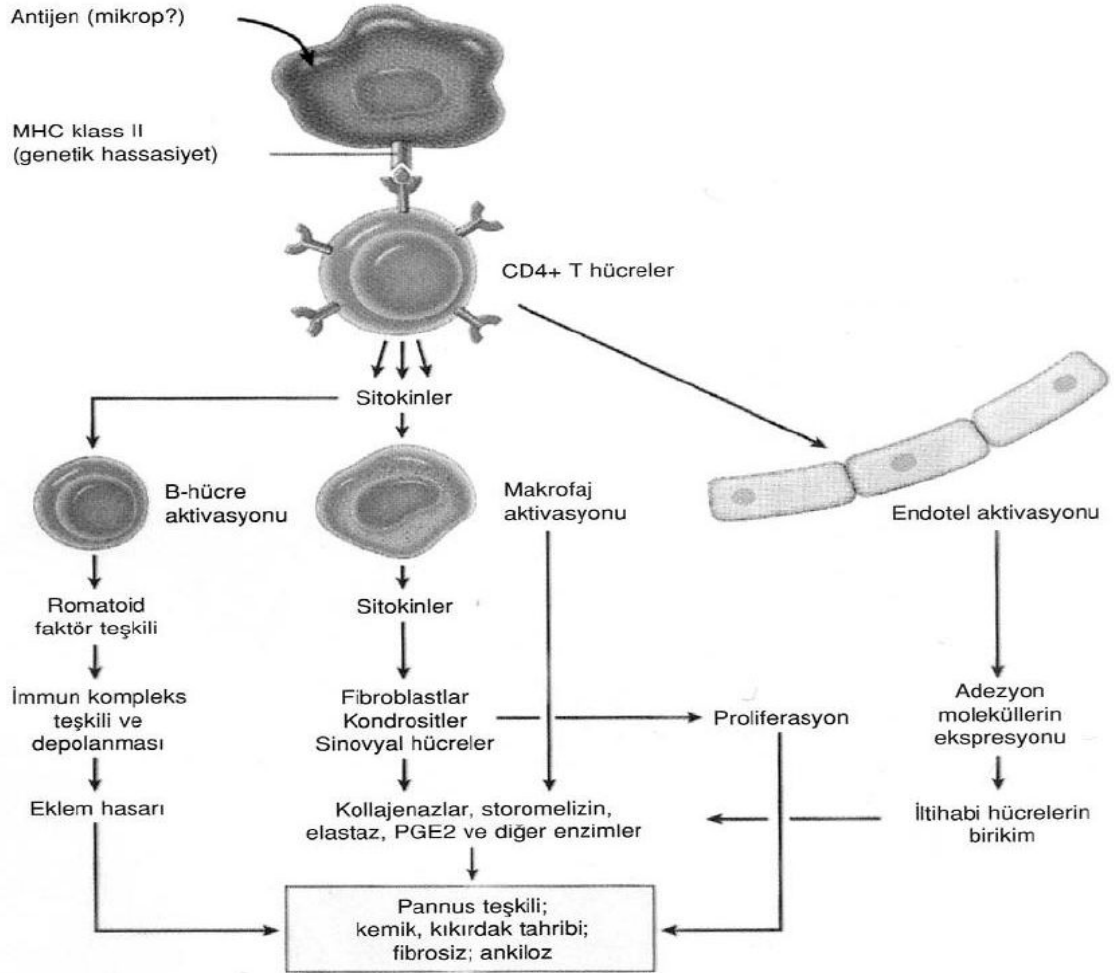
Antijenik stimulasyondan sonra T hücreleri kan damarlarının endotelial duvarından göç eder ve sinovyumda birikirler. Aktive T hücreleri İnterferon-gama (IFN- γ) gibi sitokinleri üretirler ve bu daha sonra (inflamasyonun makroskobik belirtileri ortaya çıkmadan önce) sinovyal iç yüzey tabakasında monosit/ makrofaj birikimini stimule eder. Bu aktive makrofajlar sinovyumda proinflamatuvar mediatörleri salgılatır. Bu sitokinler; IL-1 ve TNF- α endotelial hücre proliferasyonunu stimule eder ve endotelial hücreler üzerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu başlatır, böylelikle lenfositlerin ve makrofajların trans-endotelial migrasyonuna katkıda bulunur (14).

RA sinovyumunun yoğun miktarda immün efektör hücre ihtiva etmesi dikkat çekicidir. Hücrelerin bu alanda toplanmasında, çeşitli sitokinler kadar özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiogenezi arttıran ve damarsal yapıları aşırı geçirgen hale getiren proteinler de rol oynar (15). Bu alanda prostaglandinlerin de rolü olduğunu unutmamamız gerekir. Bu sürecin gerçekleşmesi için immün efektör hücrelerin, öncelikle endotele yapışmaları, endoteli aşmaları ve sinovyuma göç etmeleri gerekir. Bu da adhezyon molekülleri sayesinde gerçekleşir. Bu moleküller lökositler üzerindeki çeşitli integrinler için ligandır. E-selektin, hücre ile endotel arasındaki ilk ilişkiyi kurar. Düşük güçteki bu bağlanma hücrelerin yavaşlamasına yol açar. Daha sonra ICAM-1 ve VCAM-1 in devreye girmesiyle daha güçlü endotel hücre etkileşimleri ve immobilizasyon oluşur. ICAM-1

makrofajlarda, makrofaj benzeri sinovyal hücrelerde ve intimadaki fibroblastlarda bulunur. VCAM-1 ise en çok sinovya endotelinde eksprese olur. TNF- α , IL-1 ve IFN- γ gibi sitokinler bu adhezyon moleküllerinin sentezini artırır (8,16).

Romatoid sinoviyumunda lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir dizi sitokin saptanmıştır. Bu sitokinlerin lokal üretimi, RA'nın pek çok patolojik ve klinik bulgusuna neden olmaktadır. Bu efektör moleküller; T lenfositlerden salınan IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, INF- γ , Granülosit monosit-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF- α , CD-154 gibi sitokinler, aktive myeloid hücrelerde üretilip salınan IL-1, TNF- α , IL-6, IL10, IL12, GM-CSF, insülin benzeri büyüme faktörü (ILGF) ; fibroblast, endotel hücresi gibi hücrelerde üretilen VEGF, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, IL- 15, IL-16 ve IL-18 dir (13).

Uyarılmış CD4+ T lenfositlerden salınan IL-2 ve diğer sitokinler makrofaj, B-lenfosit ve endotel gibi hücreleri etkiler. Makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi, proliferasyonu ve diferansiyasyonu için gereklidir. B lenfositler aktive olarak plazma hücrelerine dönüşürler; RF ve benzeri antikorları salgılayarak doku ve eklem hasarında rolü olan immün komplekslerin oluşmasına neden olurlar. Aynı zamanda aktive makrofajlardan salınan maddeler fibroblast, kondrosit ve sinoviyal hücreleri etkileyerek pannus oluşumunda etkili kollajenaz, elastaz, storomelizin, Prostaglandin E2 (PGE2) ve bazı enzimlerin salınımına sebep olurlar. Aktive endotel hücrelerin eksprese ettiği adezyon molekülleri iltihabi hücrelerin bölgeye toplanmasını artırır. RF ve benzeri immünglobulinler kompleman sistemini uyarabilmekte bu da inflamasyonu daha fazla alevlendirmektedir. Bütün bu olayların net sonucu pannus oluşumu ve takiben gelişen kıkırdak ve kemik tahribi sonucu oluşan ankilozdur (13).



Şekil 1: RA İmmunopatogenezi (kaynak 13'ten uyarlanmıştır)

1.5. Klinik

Romatoid artrit (RA) başlangıçta sıklıkla el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Asıl tutulum yeri sinovyum olmakla birlikte hastaların hemen hemen tamamında sistemik belirtiler de görülür. RA hastaların çoğunda sinsi başlangıçlıdır. Halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte başlangıçta asimetrik de olabilir ve genellikle gezici değil, eklenici niteliktedir. Daha nadir olarak RA akut başlangıçlı olabilir. Hatta bazı hastalar hastalığın belli bir travmadan hemen sonra başladığını ifade edebilir. Klinik bulguların şiddeti kişiden kişiye değişir. Erkeklerde ve daha genç hastalarda, romatoid faktörü pozitif olanlarda ve HLA DR4 pozitif kişilerde genellikle daha ağır seyreder. Hastalığın ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi enflamasyon bulguları hakimken, ileri dönemlerde hastalığın kontrol altına alınamadığı kişilerde, deformiteler ve eklem instabilitesi fonksiyon kaybına yol açar (17).

Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir.

1987 ACR kriterleri:

- 1- Sabah tutukluğu; Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
- 2- 3 veya daha fazla eklemden artrit; En az 3 eklemden hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
- 3- El eklemlerinde artrit; El bileği, MKF (Metakarpofalangeal) ve PİF (Proksimal interfalangeal) eklemlerinin en az birinde artrit.
- 4- Simetrik artrit; Vücudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral MTF eklemlerinin artrit.
- 5- Romatoid nodüller; Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller.

6- Romatoid faktör; Herhangi bir metod ile anormal miktarda romatoid faktör pozitifliği

7- Radyolojik değişiklikler; Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve/veya periartiküler osteopeni.

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir (18).

RA progresyonu; hastalığın aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak değerlendirilebilir.

Erken hastalık: Klinik olarak eklem harabiyeti henüz yoktur, radyolojik olarak kemik ve kıkırdak yıkımı görülmez. Hastalığı bu evrede yakalamak çok önemlidir. Çünkü erken evrede inflamasyon yoğundur. Kemik erezyonu oluşum hızı fazladır, daha sonra platoya ulaşır. Günümüzde artık eroziv eklem hasarının RA'nın çok erken dönemlerinde olduğu saptanmıştır (19). Yine bu dönemde remisyon daha çok oluşur. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, diğerlerinde ise ilerlemeye devam eder. Bu evrede bazı parametrelerin varlığı prognozun iyi olmadığını gösterir. Bunlar;

- Kontrol edilemeyen inatçı poliartrit
- Yüksek titrede RF pozitifliği
- İmmün kompleks varlığı
- Yüksek riskli HLA alellerinin varlığı
- Ekstraartiküler bulguların varlığı (6).

Erken RA tanısı için hastalığın süresinin ne kadar olması gerektiği konusu tartışmalıdır. Hastanın semptom süresinin 6 hafta ile 2 yıl arasında olması ve daha önce hastalık modifiye edici ajan ya da kortikosteroid kullanmamış olması gerektiği bildirilmiştir (20).

İlerleyici Hastalık: Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta sakatlık tablosu gelişir (6).

Geç Hastalık: Kesin eklem hasarının olduğu, bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Hastaların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasarın oranı aslında hasarın şiddetini yansıtmaktadır. RA'de eklem hasarının fonksiyonel kapasite üzerine olan etkisi hastalık süreci içinde değişiklik göstermektedir. Gerçekten de hastalığın erken döneminde inflamatuvar süreç fonksiyonel kayıp gelişiminde belirleyici rol oynarken, hastalığın geç döneminde zaman içinde gelişen yapısal bozukluklar belirleyici rol oynamaktadır (6,21).

Eklem Tutulumu:

Romatoid artrit tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir. RA'da MKF %90-95, el bileği %80-90, PİF %65-90, diz %60-80, ve MTF (metatarsofalengeal) %50-90, omuz % 50-60, ayak bileği ve subtalar eklem %50-80, dirsek %20-65, servikal omurga %40-50, kalçalar %40-50 oranında tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibüler %20-30, sternoklaviküler ve krikoaritenoid eklemler de tutulabilir. RA'da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin tutulması olağan değildir (22).

RA en zengin ve karakteristik özelliğini el ve el bileği eklemlerinde gösterir. Bilek eklemının sinoviti RA'nın değişmez bir özelliğidir. Hareket kısıtlılığına, deformiteye ve medyan sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. MKF ve PİF eklemleri, DİF eklemlere göre daha sık tutulur. Kıkırdak ve kemik dokudaki inflamasyona sekonder yıkım, tendonlardaki gevşeme ve yırtılmalar el deformitelerinin gelişmesine katkıda bulunur. Unlar deviasyon, çekiç parmak, pençe parmak, düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi meydana gelen başlıca deformitelerdir. Dirsekler, sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu baker kisti oluşur. Ayak eklemlerinin tutulumu, yük taşımaları nedeniyle üst ekstremite eklemlerine göre daha ağırlı olur. Ayakta MTF eklemler sıklıkla hastalığa katılır. Hastalığın ilerlemesiyle

ciddi deformiteler gelişebilir. Vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır ve daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür (4,22).

Eklem dışı tutulum:

RA'nın eklem dışı bulguları, genellikle şiddetli aktif eklem hastalığı olan ve RF (+) olan olgularda daha sık görülür (23). RA hastalarının yaklaşık %40'ında hayatlarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülür. Hastaların bir kısmında eklem dışı tutulum hastalığın ilk bulgusu olabilir. Eklem dışı tutulum romatoid faktör (RF) pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ilişkili bulunmuştur (17). Eklem dışı tutulumu olmayan RA hastalarında yaşam süresi genel popülasyonla benzer iken eklem dışı tutulum olanlarda mortalite riski artmıştır. Özellikle vaskülit, perikardit, plörit, amiloidoz ve Felty sendromu prognozu kötüleştirir (17,24).

RA'da Eklem Dışı Bulguların başlıcaları aşağıdakilerdir:

Cilt tutulumu; Romatoid nodüller, palmar eritem, vaskülitik deri lezyonları

Solunum Sistemi; Plörezi, interstisyel pnömonitis ve fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolit, pulmoner hipertansiyona yol açan arterit, küçük hava yolları hastalığı

Dolaşım Sistemi; Perikardit, mitral valvülopati, iletim defektleri , miyokardit, koroner arteritis, granüloamatöz aortitis veya kapak hastalığı

Göz tutulumu; Keratokonjonktivitis sikka, sklerit, episklerit, skleromalasi perforans.

Nörolojik tutulum; Tuzak nöropatiler, periferik nöropati, mononöritis multipleks

Muskuler tutulum; Güçsüzlük ve atrofi

Hematolojik tutulum; Hafif normositer hipokrom anemi, trombositoz, eozinofili

Diğerleri; Romatoid vaskülit, amiloidoz, psikosomatik yakınmalar (25).

1.6. Ayırıcı tanı

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dır. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

- 1- Bağ dokusu hastalıkları (özellikle Sistemik lupus eritematozus (SLE) başta olmak üzere, skleroderma, polimiyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyaljiya romatika),
- 2- Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit),
- 3- Osteoartroz
- 4- Erişkin still hastalığı
- 5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)
- 6- Gut
- 7- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).
- 8- Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) , multisentrik retikülohistiyositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da gözönüne alınmalıdır (12).

1.7. Tedavi

RA'nın erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir ve tedavide multidisipliner yaklaşım gereklidir. Erken tedavi girişimi gereksinimini destekleyen birçok kanıt vardır. Bunlardan bazıları RA 'lı hastalarda fonksiyonel sağlık durumunun erken bozulması, mortalitenin artması, hastalıkta radyografik değişikliklerin erken görülmesi (çoğunlukla ilk 2 yıl içinde) gibi nedenler sayılabilir (26).

RA'ın tedavisinde

- 1- Eklem hasarının korunması ve önlenmesi
- 2- Yaşam kalitesinin ve fonksiyonların korunması
- 3- Ağrı ve inflamasyonun en aza indirilmesi hedeflenmelidir.

Hastalara medikal tedavi yanında yaşam tarzı modifikasyonu ve uygun egzersiz gibi sosyal konularda da destek sağlanmalıdır. Hastalığın medikal tedavisi ise non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD), kortikosteroidler ve son yıllarda kullanımı yaygınlaşan biyolojik ajanlardan oluşur (27).

1.7.1. Kısa Etkili İlaçlar

1- NSAİİ: NSAİİ'ların temel etki mekanizması siklooksijenaz (COX) yolunu inhibe ederek araşidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandinlere (PG) ve Tromboksan A2'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. Analjezik etkileri periferaldir. Kimyasal olarak uyarılmış siniri baskırlar, bloke etmezler. Ayrıca antipiretik etkileri vardır. Aspirin COX'u irreversible olarak asetilleyerek inhibe ederken diğer NSAİİ'ler doza bağımlı olarak reversible inhibe ederler. COX enzimi değişik dokulardan farklı miktarda elde edilebildiğinden her dokunun NSAİİ'lere duyarlılığı farklıdır. Dolayısıyla her hastanın farklı ilaca yanıtı farklı olacağından istenen etki alınıncaya kadar birkaç farklı NSAİİ denenebilir (28).

NSAİİ'ler genelde her RA hastasına uzun süreli olarak kullanılmasına karşın, hastalığın seyrini değıştirmezler. RA'lı hastalarda NSAİİ ilaçlar, eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak hastaları oldukça rahatlatır. Ancak analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine karşın, hastalığın seyrini değıştirdikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir (29).

2- Kortikosteroidler: Anti-inflamatuvar ve immün supresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Düşük doz (< 10mg/gün prednizolon eşdeğeri), pulse (100-1000 mg/gün İV metil prednizolon) ve lokal intra-artikular steroid

enjeksiyonları, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidir (30). Klinik pratikte düşük doz steroid tedavisi, metotreksat veya hastalığın seyrini değiştiren diğer ilaçların etkileri ortaya çıkana kadar, hastaların semptomlarının rahatlatılması için kullanılır. Ayrıca düşük doz steroidin, eklem hasarını önleyici etkileri de mevcuttur (31). RA'de düşük doz steroid tedavisi önerilen hasta gurupları şöyledir:

a- İki yıldan az süreli aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon gelişmiş olsun veya olmasın eklem hasarının hızını azaltmak amacıyla tedaviye eklenmelidir.

b- Üç ila beş yıldır aktif hastalığı olanlarda eklemlerde erozyon varsa düşük doz steroid ile daha fazla erozyon gelişmesi önlenir, fakat eklem erozyonu yoksa tedaviye steroid eklenmemelidir.

c- Beş yıldan daha uzun süreli aktif hastalığı olanlarda eklem erozyonu olsun veya olmasın tedaviye steroid eklenmesi önerilmez (32).

Yüksek doz steroid ise vaskülit, mononöritis multipleks, akut perikardit ve plörezi varlığında kullanılır. Son yıllarda uygulanmaya başlanan yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisi 1000 mg/gün dozunda olmak üzere, 3 gün üst üste veya günaşırı 3 defada uygulanır. İntraartiküler kullanımda tercih edilen steroid, triamsinolon heksoasetoniddir. Genellikle oligoartiküler seyreden ve daha çok 1-2 eklemden aktif sinovit bulguları gösteren olgularda, intraartiküler olarak uygulanır (33).

1.7.2. Uzun Etkili İlaçlar

Uzun etkili ilaçlar ile tedaviden beklenen, hastalığın seyrini değiştirerek hastalığı kontrol altına almaktır. Bu grup ilaçların özellikleri

- 1- Yavaş etkili ve etkisi haftalar aylar sonra başlar
- 2- İnflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan C Reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) nda düşüşe neden olur
- 3- Fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlar

Her ne kadar altın ve d-penisilamin pek fazla kullanılsa da yine de tarihi gelişimi göz önüne alarak geleneksel olan bu ilaçları aşağıda kısaca değinilmiştir (34).

1-Methotreksat : Folik asit antagonistidir. İmmünomodülatör ve anti-inflamatuar etkisi vardır. Sinoviyumdaki proliferatif hücreler üzerinde direkt inhibitör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Metotreksat tedavisine cevap veren hastaların biyopsi örneklerinde, TNF-alfa ve IL-1B ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır (35).

Metotreksat, haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak alınır. Başlangıç dozu haftada 7.5-10mg'dır ve bu doz yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar, her ay 2.5- 5 mg düzeyinde artırılır. İdame dozu olarak genellikle haftada 15-20mg kullanılır. Doz arttıkça ilacın absorpsiyon oranı, biyoyararlanımı azalır. Bu sebeple 20mg üzerindeki dozlar parenteral yolla verilmelidir. Genellikle 3-6 haftada etkisinin görüldüğü bildirilmiştir (36).

Metotreksat alan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Düşük dozla tedavi alanlarda hematolojik toksisite görülme sıklığı % 5'ten azdır. Özellikle tedavinin başında karaciğer enzimlerinde hafif yükseklik görülür, ancak bir iki haftada normale döner. Tedavi süresince ilk 6 ayda aylık, daha sonra 2 aylık intervaller ile kan sayımı, transaminazlar ve kreatin kontrolü yapılmalıdır. Düzenli alkol alanlar, karaciğer hastaları ve böbrek işlev bozukluğu olanlarda metotreksat kullanılmamalıdır (37). MTX'in RA tedavisinde en etkileyici olan tarafı eklem hasarının ilerlemesini radyografik olarak azaltabileceğinin kanıtlanmış olmasıdır. Erken RA hastalarında 2 yıllık kullanım sonucunda, methotreksat neredeyse etenercept kadar etkin bulunmuştur (38).

2-Sülfasalazin: 5-aminosalisilik(5-ASA) ile bir sülfonamid olan sülfopiridin konjugesidir. RA'deki etkisinin sülfopiridin ile olduğu kabul edilmektedir. RA'de erozyon gelişimini yavaşlattığına dair kanıtlar vardır. Başlangıç dozu 0.5 gr/gün olup, haftada 0.5 gr artırılarak 4 haftada 2 gr'a çıkarılması önerilir (39).

Genellikle terapötik etkisi 4-8 haftada başlar. Yan etkileri genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, başağrısı, deri döküntüsü nispeten sık görülen, buna karşılık hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha seyrek görülen yan etkileridir. Tedavinin ilk 6 ayında aylık, daha sonra 3 ayda bir kan sayımı ve transaminaz seviyeleri kontrol edilmelisi önerilmektedir (33).

3-Antimalaryal İlaçlar: RA tedavisinde genellikle günlük dozlar klorokin için 4mg/kg/gün hidroksiklorokin için ise 6mg/kg/gündür. Antimalaryal ilaçlar hafif orta derecede romatoid artritte etkilidir. İlacın klinik cevabını görmek için çoğunlukla 6 ay beklemek gerekir (27). Erken ve hafif hastalıkta yararı ile ilgili güçlü kanıtlar olmasına karşın, bugüne kadar hidroksiklorokin radyografik ilerlemeyi yavaşlattığına dair ikna edici bir veri yoktur (40).

4-Leflunamid: RA tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü olan yeni bir immuno-modülatör ilaçtır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler.

Leflunamid oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Kararlı plazma düzeyi için 2-3 hafta gerektiğinden başlangıçta yükleme dozu verilir. Kullanımı sırasında belirli aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilir. Kombine tedavide kullanılabilir. Diğer DMARD'lar ile kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (41).

5-Siklofosfamid: Siklofosfamidin günlük dozu 1.25-2.5/mg/kg/gündür. Son zamanlarda RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve başka ilaç seçeneğinin olması nedenlerinden dolayı pek tercih edilmemektedir (27).

6-Azatioprin: Azatioprinin RA kullanılan günlük dozu 1.25-2.5/mg/kg/gün olup, çoğu kez “steroid'den sakınma ajanı” olarak tek başına ve kombinasyon biçiminde kullanılmıştır (26).

5-Altın Tuzları: Ülkemizde mevcut olmayan altın tuzları iki parenteral şekli gold sodium ve gold thioglucose; ve bir oral formu, triethylphosphine gold thioglucosetetra-acetate vardır.

Ülkemizde olmayan d-Penisilaminin etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, RA etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (27).

1.7.3. Yeni Tedavi Ajanları:

RA etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki gelişmeler sonucu RA tedavisi için biyolojik ajanların kullanımı yönünde önemli gelişmeler olmuştur. RA'de kullanılacak biyolojik ajanlar; hücresel işlevlerin baskılanması, sitokin/reseptör işlevlerinin baskılanması, immün

cevabın TH1'den TH2'ye çevrilmesi, üç molekülle kompleksin (TCR/peptid/MHC) inhibisyonu, apapitoz/büyüme faktörü ile ilgili tedaviler olarak kısaca bahsedilebilir (42). Anti-TNF ve anti-IL-1 ajanlar en sık kullanılan yeni ilaçlardır. Yeni ajanların methotreksat ile kombinasyon tedavisinin romatoid artitte tek başına kullanıldıklarından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Anti TNF ilaçlar ile klasik tedaviye dirençli hastalarda iyi sonuçlar alınabilmekte ve radyolojik hasarın ilerlemesi engellenebilmektedir (43).

1-İnfliksımab: İnfliksımab anti-TNF monoklonal antikoru olup RA tedavisinde ilk kullanılan anti-TNF ilaçtır. Önerilen doz 3mg/kg, başlangıçta, 2 ve 6 haftada daha sonra ise 8 haftada bir olarak uygulanmasıdır. Bazı hastalarda idame 4-6 haftada bir verilecek şekilde kısalabilir. İnfliksımabın diğer DMARD'lar ile kombinasyonu ilk çalışmaların ardından yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada methotreksat ile kombine infliksımab alan grubun radyolojik ilerlemesi 54 ayın sonunda %0.5 olurken sadece methotreksat alan grubun aylık radyolojik ilerlemesi %10 bulunmuştur (43).

2-Etanercept: Etanercept çözünebilir TNF resöptör füzyon proteindir. Kontrollü çalışmalarda daha yüksek dozda etkinliğinde değişme yapmaksızın yan etkilerde artmaya neden olduğu için önerilen doz haftada 25 mg deri altı uygulamadır (43). Etanerceptin RA'da kullanımına ilişkin ilk çalışmalar 1997 yılına dayanmaktadır. Weinblatt ve arkadaşları etanercept methotreksat ile birlikte kullanılmasıyla ACR yanıtlarının dahi iyi olduğunu tesbit etmişlerdir (44).

3-Adalimumab: İnsan monoklonal antikordur. RA tedavisinde deri altı 40 mg 15 günde bir yapılır (43).

4-Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine veya tek başına kullanımı önerilmiştir (45). Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığına dair çalışmalar vardır (46).

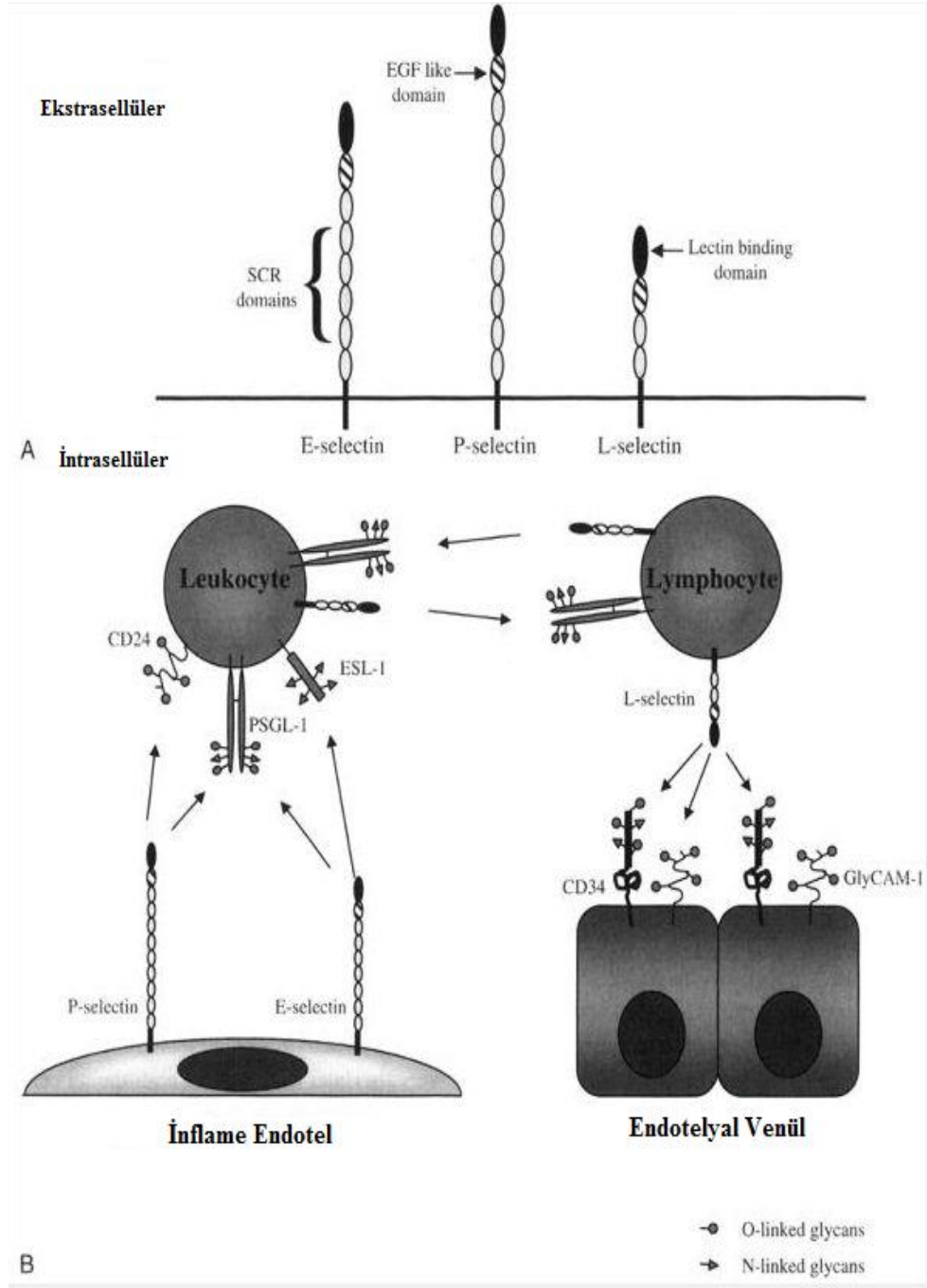
5-Ritüksımab: Ritüksımab anti-CD20 monoklonal antikordur. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2006 yılında diğer anti-TNF ilaçlara dirençli olan hastalarda ritüksımab bir seçenek olarak kullanılabileceğine onay vermiştir (43).

2. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücre-hücre ve hücre-matrix etkileşimlerinde mediatör rolü oynayan multifonksiyonel hücre yüzey proteinleridir (3). Doku bütünlüğü ve yapısının sağlanmasındaki rollerine ek olarak bu proteinler motilite, sinyal gönderimi ve aktivasyon gibi aktif hücresel süreçlerde de rol alırlar. Örneğin: inflamatuvar stimulusu takiben lökositlerin vasküler yataktan dokuya migrasyonu, fagositoz ve lökosit endotel aktivasyonu gibi inflamatuvar ve immun pek çok yanıtın adezyon molekülü ilişkili geliştiği bilinmektedir (47). Çok sayıda adezyon molekülü tanımlanmış, bu moleküller gen ailelerine, yapı ve fonksiyonlarına göre de gruplara ayrılmışlardır. En fazla araştırma yapılan adezyon molekül ailelerinin başlıcaları selektin gen ailesi, integrin gen ailesi ve immunoglobulin gen ailesidir (3,48).

2.1. Selektin ailesi:

Adezyon moleküllerinin selektin ailesi, E-selektin, P- selektin ve L-selektin olmak üzere yapısal olarak benzeşen üç proteinden oluşur. Bu proteinler birlikte vasküler lümeninden ekstravasküler dokuya lökosit geçişi sürecinde başlangıç aşaması olan 'lökosit yuvarlanması (rolling)' nı fasilite ederler. Endotel üzerindeki selektin bağımlı yuvarlanma daha ileri aşamaları tetikleyerek öncelikle integrin bağlanması için gereken kemokinlerin salınımına ardından da sıkı yapışmanın gerçekleşmesinde öncülük eder. Selektinler ilk olarak lökosit göçünü inhibe eden (L-selektin), endotelial hücreye bağlanmayı inhibe eden (E-selektin) ve aktive plateletlere (P-selektin) bağlanan monoklonal antikörlerin kullanımı ile 1980'lerin sonlarına doğru keşfedilip tanımlanmışlardır (47,49).



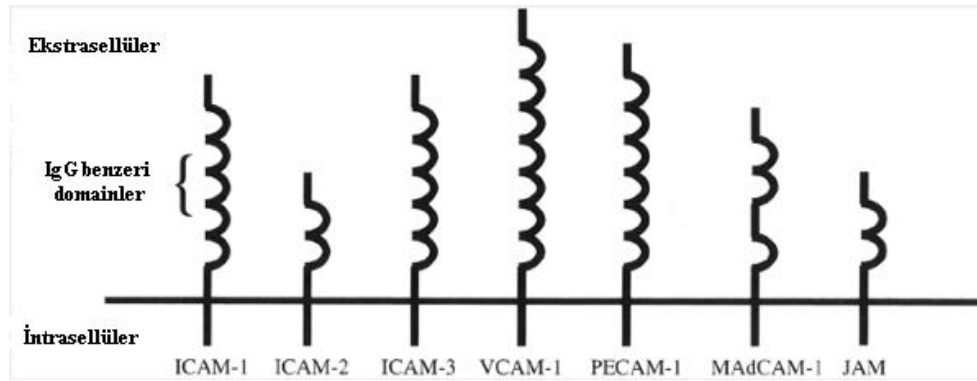
Şekil 2: Selektin ailesi protein yapısı A: Tüm selektin ailesi üyeleri 3 genel yapısal motife sahiptir: Kısa Konsensus Tekrarları (SCR), Epidermal Growth Faktör (EGF) benzeri domain ve Lektin-bağlayıcı domain. Selektin ailesi üyeleri SCR domain sayılarına göre farklılaşır. B: Tanımlayıcı P, L ve E-selektin ligandları ve onları eksprese eden hücre tipleri (Kaynak 47' den uyarlanmıştır).

2.2. İntegrin ailesi:

İntegrinler 24 heterodimerik proteinden oluşan bir ailedir. Tüm integrin heterodimerleri yapısal olarak 18 adet α ve 8 adet β subunitin farklı kombinasyonlarının birleşmesi ile oluşur. Bu proteinler hücre-hücre (lökosit, endotel hücre adezyonu) ve hücre-matrix adezyonundan hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda sorumlu olup aynı zamanda sitoskeletal organizasyon ve sinyal iletiminde de görev alırlar (50).

2.3. İmmunoglobulin süperailisi:

Ig süperailisi ekstrasellüler IgG benzeri domain (ligand bağlanmasını sağlayan) içermeleri ile karakterize ve tümünün benzer yapıyı paylaştığı adezyon molekülü ailesidir. Bu proteinlerin primer yapısında sitoplazmik bir domain, transmembran bir domain ve disülfid köprüleri ile bağlı IgG benzeri bir domain'den oluşurlar (51). IgG adezyon ailesi pek çok hücre sel yanıtta rol oynamakla birlikte başlıcaları immün surveyans, lökosit aktivasyonu ve lökosit migrasyonudur (47,51).



Şekil 3. İmmunoglobulin süperailisi proteinlerinin yapısal özellikleri, İmmunoglobulin süperailisi proteinlerinin ekstrasellüler kısımları IgG benzeri domain tekrarlarından oluşur. IgG tekrar sayıları moleküllere göre değişiklik gösterir (Kaynak 47' den uyarlanmıştır).

LÖKOSİT/ENDOTELYAL HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ ve ETKİLEŞİMLERİ		
ETKİLEŞİM	ENDOTELYAL ADEZYON MOLEKÜLÜ	LÖKOSİT ADEZYON MOLEKÜLÜ
YUVARLANMA	E-selektin	ESL-1
	P-selektin	PSGL-1
	HA	CD44
	Bilinmiyor	L-selektin
	VCAM-1	VLA-4
	SIKI (firm) ADEZYON	ICAM-1
	ICAM-2	LFA-1
	VCAM-1	VLA-4
	HA	CD44
MİGRASYON	ICAM-1	LFA-1, Mac-1
	ICAM-2	LFA-1
	VCAM-1	VLA-4
	PECAM-1	PECAM-1, Diğerleri?
	JAM	Multiple ligand

Tablo 1: Lökosit/endotelyal hücre adezyon molekülleri ve etkileşimleri (Kaynak 47'den uyarlanmıştır).

ESL, E-selectin ligand; HA, hyaluronan; ICAM, intercellular adhesion molecule; JAM, junctional adhesion molecule; LFA, lymphocyte function-associated antigen; PECAM, platelet endothelial cell adhesion molecule; PSGL, P-selectin glycoprotein ligand; VCAM, vascular cell adhesion molecule; VLA, very late antigen.

3. ENDOTELYAL ADEZYON MEKANİZMALARI:

Lökosit endotel etkileşimi hem doğal inflamatuvar yanıtın hem de inflamatuvar hastalıkların gelişimi için gereklidir. Lökosit ekstravazasyonu için pek çok adeziv etkileşim gerçekleşir ve bu süreç bir çok medyatörün rol aldığı karmaşık bir süreçtir (51). İzole edilmiş lökositlerin ve endotel hücrelerinin kullanıldığı invitro deneylerde ve postkapiller venüllerin deneysel gözlemlenmesinde bu mekanizmalar izah edilebilmiştir. Ayrıca; transplantasyon rejeksiyonu, vaskülit ve ateroskleroz gibi bazı patolojik durumlarda arteriyel damarlarda da gözlemlenmiştir (52,53).

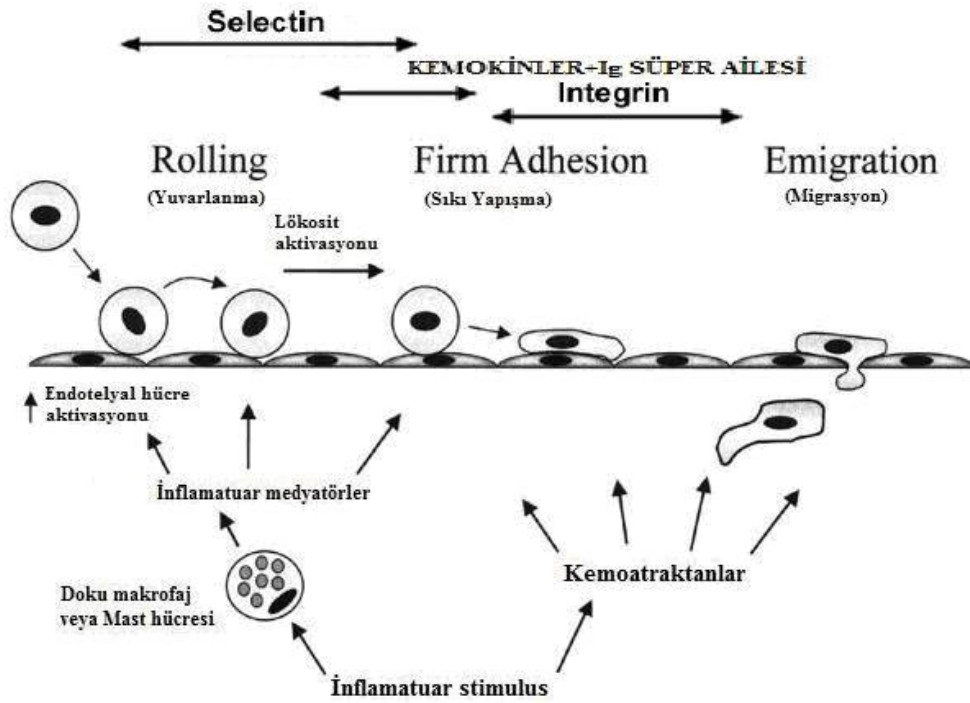
Lökosit adezyon kaskadı başlıca üç aşamadan oluşur. Bunlar: rolling (yuvarlanma) , adezyon ve emigrasyondur. Lökosit adezyon kaskadının başlangıcında lökosit marginasyonu ve bunun ardından vasküler endotel boyunca yuvarlanması gelir. Lökositler kapiller lümeni terk edip postkapiller venüllere girdiklerinde hemodinamik kuvvetler lökositleri venüler endotelden dışarı doğru çıkmaya zorlarlar, burada eritrositler lökositlerin üzerini kaplıyarak onları damar duvarına yapışmaya zorlarlar (54). Lökosit venüler endotele yapıştıkça düşük afiniteli hücre/hücre etkileşimleri ortaya çıkar ve lökosit yuvarlanması başlar. Yuvarlanmayı mediate eden adezyon molekülleri VLA-4/VCAM1, MAdCAM-1, selektinler ve CD44 tür (55).

Bunlardan başka adezyon molekülleri de bu sürece katkıda bulunsa da yukardakiler dışında hiçbiri direkt olarak vasküler duvar boyunca lökosit yuvarlanmasına mediatörlük yapmaz. Yuvarlanma sonucunda endotel hücre yüzeyinde artmış lökosit transfer zamanı ve yüksek afiniteli etkileşimler ortaya çıkar. Bu yüksek afiniteli etkileşimler, kemokinler ve endotel ilişkili medyatörler (örn: IL-8) tarafından lökositlerin aktivasyonunu takiben oluşur. Bu medyatörler aynı zamanda L-selektin dökülmesini, integrin protein formasyonundaki değişiklikleri ve hücre içi depolardan mac-1 gibi integrinlerin salınımını stimüle eder (56).

Bu olaylar, β_2 integrinlerin immunoglobulin süperailisi üyelerine bağlanmasını uyarır ve sonuçta lökosit sıkı adezyonunun başlamasında kritik rol oynar (47). Burada da LFA-1, Mac-1, ICAM-1, MadCAM-1 ve VCAM-1 'in bir veya daha fazla lökosit subtipini mediate ederek sıkı adezyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (57).

Sıkı yapışan lökositler yavaş yavaş yapısal olarak düzleşmeye başlar ve endotelial hücre yüzeyi boyunca yayılırlar. Lökositler, yapıştıkları endotelial hücre yüzeylerinin arasına mikrovilluslar uzatır ve postkapiller venüller boyunca transmigrasyon süreci başlar.

Selektinler dışında pek çok adezyon molekülünün transendotelial migrasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlardan ICAM-1,2 ve VCAM-1 endotelial hücrelerde perijunctional olarak lokalize olup migrasyon sürecinde primer rol oynarlar (47,58).



Şekil 4: Lökosit adezyon ve migrasyon mekanizmaları: Lökosit ekstravazasyonu üç basamaktan oluşur. Yuvarlanma, sıkı yapışma ve migrasyon. İnflamatuvar uyarı lökositler ve diğer hücre tiplerini aktive ederek bu olayları başlatır. Ardından bu hücreler endotelial hücre aktivasyonuna yol açan inflamatuvar medyatörleri salgılar. İnflamatuvar uyarı lökositlerin endotelial yüzeyinde migrasyonu ve ekstravasküler dokuya geçişi kolaylaştıran kemoatraktanların salınımını da stimüle eder (Kaynak 47' den uyarlanmıştır).

4. ÇÖZÜNEBİLİR ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Farklı hücre tipleri tarafından üretilen değişik adezyon molekülü gen ailelerinden derive edilmiş moleküllerdir. Çözünabilir adezyon molekülleri transmembran proteinlerin proteolitik yıkımının veya glikofosfatidilinositol bağımlı membran proteinlerinin fosfolitik yıkımının sonucunda hücre yüzeyinden shedding (dökülme) sonucu ve denovo sentez sonucu ortaya çıkarlar. Farklı sekans özelliklerine sahip değişik proteazlara bu yıkımda ihtiyaç duyar. Yapılan çalışmalarda bu olay farklı proteaz inhibitörleri kullanılarak gösterilmiştir. Bu proteazların başlıcaları serin proteazlar ve metalloproteazlardır. Sitokin stimülasyonunun da çözünabilir adezyon molekülü üretimini stimüle edebileceği gösterilmiştir (59,60).

Membran bağımlı adezyon molekülü ekspresyonundaki artışın çözünabilir adezyon molekülü üretiminde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Alternatif olarak hücre adezyon molekülleri genlerindeki farklı bir birleşme sonrası ortaya çıkabilecekleri ve bu nedenle hücre membranı içinde ya da üzerinde olmadan da direkt olarak çözünabilir adezyon moleküllerinin hücre aktivasyonuna yanıt olarak intrasellüler veziküllerden salınabileceği de gösterilmiştir. İn vitro deneyler hücrelerden salınan çözünabilir adezyon molekülü seviyesinin yüzey ekspresyonları ile direkt olarak korrele olduğunu göstermiştir. Özel olarak; insan umbilikal ven endotelial hücrelerinin kültürde sitokinlerle stimülasyonu, artmış çözünabilir ICAM-1 ve çözünabilir E-selektin ekspresyonu da bu korelasyonu göstermiştir (3, 61).

Çözünabilir adezyon moleküllerinin fizyolojik/patolojik fonksiyonları halen tartışmalıdır (3). Wallich ve arkadaşları lökosit/hedef hücre etkileşimi sürecinde inhibisyonla sonuçlanan de-adezyon sürecini başlatan hızlı bir mekanizmada rol oynayabileceklerini buna ek olarakta hücreler arası adezyonun regülasyonu ile sonuçlanan, çözünabilir adezyon moleküllerinin membran bağımlı formları ile yarışmaya girdiğini belirtmişlerdir (62). Albert- Wolf ve ark. ise çözünabilir adezyon moleküllerinin T hücre aktivasyonu üzerinde ko-stimulatör etkileri olduğunu ve bunu da ekspresyonlarının ve düzeylerinin sedimentasyon, c-reaktif protein, artiküler indeksler ve lökosit sayımı gibi enflamasyon markerları ile korrele olduğunu belirterek inhibisyonun da aktivasyon da rol oynayabileceklerini öne

sürmüşlerdir (63). Bu moleküller hücrelerden bir kez salındı mı ya membran bağımlı ligandları için diğer adezyon molekülü üyeleri ile yarışmaya girerek hücre adezyonunu inhibe ettikleri , ya da lökositleri bir araya getirip anjiogenezi başlatarak inflamatuvar süreci hızlandırıp güçlendirdiği söylenmektedir. Sonuçta net olarak tesbit edilen çözünebilir adezyon moleküllerinin lökosit kemotaksisi ve anjiogenezi indüklediğidir (64).

Adezyon moleküllerinin çözünebilir formları kan, gözyaşı, tükürük, göz içi sıvısı, idrar, serebrospinal sıvı ve sinovyal sıvı gibi biyolojik vücut sıvıları ile bronkoalveolar lavaj sıvısı ve iltihabi cilt sıvıları gibi biyolojik olmayan vücut sıvılarında tesbit edilebilir (65).

Adezyon molekülü ailelerinden çözünebilir formu bulunanlar: İmmunoglobulin süperailisinden çözünebilir formu bulunanlar ICAM-1, ICAM-3, ICAM-4, platelet ve endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen-3 (LFA-3) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) dir. Selektin gen ailesinden de endotel (E)- selektin, lökosit (L)- selektin ve platelet (P)-selektin 'in çözünebilir formları bulunur (3).

4.1. Selektin Ailesinin Çözünebilir Üyeleri:

Çözünebilir selektinler, membrana bağlı olup lökositlerin endotel üzerinde tutunma ve yuvarlanmasını başlatarak adezyon molekülü olarak görev yapan lektinlerdir. Bu işlemleri karbonhidrat ligandları ile etkileşime girerek yaparlar. Selektin ailesi üyeleri bir transmembran proteini olarak veya GPI (glikofosfatidil inositol) ilişkili protein olarak hücre yüzeyi ile ilişkidir (66).

Çözünebilir selektinler membrana bağlı selektinlerden parçalanarak ya da selektin genindeki çözünebilir formların açığa çıkması ile sonuçlanan alternatif splicing (bölünme) yoluyla oluşurlar (3).

4.1.1. Çözünebilir Endotel (E) selektin:

E-selektin aktive endotel hücreleri tarafından de novo sentez sonucu salınan 115 kD luk bir transmembran proteindir. Çözünebilir E-selektin ise E-selektin'in proteolitik parçalanması sonrası ortaya çıkan 94 kD'luk bir fragmanıdır (49). Çözünebilir E-selektin nötrofiller ve monositler üzerindeki sialyl Lewis X (sLe^x) reseptörlerine ve de natural killer hücreler ile hafıza T lenfositleri üzerindeki halen

tanımlanmamış başka reseptörlere transient olarak bağlanıp lökosit yuvarlanmasını uyarır. İnvitro deneyler, tesbit edilen E-selektin miktarı ile doğru orantılı olarak çözünebilir formunda hücre yüzeyinde eksprese edildiğini göstermektedir. Bu da ne kadar çok E-selektin sentezlenip hücre membranına implante olursa o kadar da proteolitik yıkıma uğradığını göstermektedir (61).

Lo ve arkadaşları, çözünebilir E-selektin'in membran bağımlı E-selektin ile yarışmaya girerek endotel üzerindeki lökosit yuvarlanmasını inhibe ettiğini aynı zamanda in-vitro olarak rekombinant E-selektin'in nötrofiller için kemoatraktan vazifesi gördüğünü ve de yuvarlanma inhibisyonunun aslında sıkı adezyon ve migrasyonun başlamasını tetikleyen bir olay olabileceğini söylemişlerdir (67). Kumar ve arkadaşları daha sonra bu çalışmayı devam ettirmişler, sonuç olarak çözünebilir E-selektin 'in periferik kan monositlerini konsantrasyon bağımlı bir paternde migrasyona uğrattıklarını göstermişlerdir (68). Bu iki çalışma çözünebilir E-selektin'in kemokine benzer fonksiyonel özellik göstererek, sitokin-aktive endotel ve enflamasyon bölgelerine potansiyel olarak lökositleri yönlendiren kemoatraktan olduğunu ifade etmektedir (3).

Çözünebilir E-selektin'in aynı zamanda sLe^x bağımlı bir paternde anjiogenezi uyardığı da gösterilmiştir. Rekombinant çözünebilir E-selektin endotel yüzeyindeki sLe^x reseptörlerine bağlanıp spesifik olarak endotel hücrelerini konsantrasyona bağımlı bir paternde indükleyerek migrasyonu başlattığı ve avasküler rat korneasında yeni damar oluşumu sağladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, inflamatuvar uyarı sonucu sitokinle aktive olmuş endotelyal hücreler tarafından salınan çözünebilir E-selektin direk olarak inflamasyon alanında yeni kan damarı oluşumunu indükleyebilir (64).

4.1.2. Çözünebilir Lökosit (L) selektin:

L-selektin endotel boyunca normal kan akımı altında lökositlerin başlangıç yakalanmaları ve yuvarlanmalarını fasilite eden, nötrofiller, monositler ve bazı lenfosit alt gruplarından salınan transmembran bir protein ve GPI-bağımlı bir polipeptittir. Sistein metalloproteinaz, TNF dönüştürücü enzim (TACE), gibi farklı enzimlerin kullanıldığı proteolitik mekanizmaların çözünebilir L-selektin'in oluşumundan sorumlu oldukları gösterilmiştir (3). Glikokortikoidler ve non steroidal anti-inflamatuvar ilaçların bazı anti-inflamatuvar etkilerinden azalmış lökosit ekstrasvazasyonu ile sonuçlanan lökosit L-selektin kaybının sorumlu olabileceği

belirtilmektedir (69). Tu ve arkadaşları çözünebilir L-selektin'in plazmadaki fizyolojik düzeylerinin periferik lenf nodlarına lenfosit migrasyonunu azalttığını bununda çözünebilir L-selektin'in lenfosit migrasyonu regülasyonunda rol oynadığını gösterdiğini söylemiştir. Ayrıca L-selektin parçalanması sonucu yüzeyel çözünebilir L-selektin salınımının lökositlerin endotelden geçişinde adezyon kaskadı süresince tamamlayıcı bir basamak olduğunu belirtmiştir (70) .

4.2. İmmunoglobulin Ailesinin Çözünebilir Üyeleri:

İmmunoglobulin ailesi hücre yüzey glikoproteinlerinden en fazla çeşitlilik gösterenlerden olup yapısal olarak ailenin üyeleri ekstrasellüler kısımlarında bir veya daha fazla immunoglobulin domain içermekte ve aile üyelerinin büyük kısmı hücre adezyon mekanizmalarında görev almaktadır (71). İmmunoglobulin ailesi üyeleri integrin ailesi, matrix proteinleri ve diğer immunoglobulin ailesi üyelerinin de dahil olduğu pek çok liganda bağlanabilirler. Bu ailenin üyeleri hücre yüzeyi ile ya transmembran bir proteinle ya da GPI-ilişkili protein olarak ilişkiindedirler. İmmunoglobulin ailesinin çözünebilir formları ya proteolitik yıkım yolu ile ya da proteine bağımlı olarak mRNA'larının alternatif splicing'i yolu ile oluşurlar (3).

4.2.1. Çözünebilir ICAM-1:

ICAM-1 vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler ve az miktarda da monositler ve B lenfositler tarafından üretilir. Moleküler ağırlığı salgılayan hücre tipine bağlı olarak 90 kD ile 114 kD arasında değişkenlik gösterir. ICAM-1 kendi T lenfosit yüzey ligandı olan lökosit fonksiyon-ilişkili antijen-1 (LFA-1)'e bağlanır (3). Lektinler veya sitokinlerin (IL-1, TNF- , IFN-) stimülasyonu sonrası endotel hücreler, B lenfositler, fibroblastlar ve keratinositler hızlı bir şekilde kademeli olarak yüzeyel ICAM-1 ekspresyonlarını arttırırlar. Bu artışta doğal olarak proteolitik yıkım artışı ile birlikte daha fazla çözünebilir ICAM-1 oluşumuna yol açar (72). İmmun yanıtın oluşumunda farklı aşamalarda görev alan 5 farklı ICAM-1 isoformu tanımlanmıştır. Bu alt gruplardan bir tanesinin gen delesyonu sonucu alternatif splicing'e uğradığı bunun sonucunda transmembran ve sitoplazmik kısımlarından bir kısmını kaybederek çözünebilir formu olan çözünebilir ICAM-1'in oluştuğu gösterilmiştir (73).

Giorelli ve arkadaşları hem endotel hücreler hem de mononükleer hücrelerin eksprese ettikleri mRNA 'nın hem membran bapımlı ICAM-1'i hem de çözünebilir ICAM-1'i kodladığını göstermiş aynı zamanda da bu iki hücre tipinin farklı şekillerde davranarak çözünebilir ve çözünebilir olmayan ICAM-1 üretiminin regülasyonunda görev aldıklarını ve de IFN-1a 'nın ICAM-1 mRNA splicing mekanizmasında güçlü bir regülatör olduğunu göstermişlerdir (74).

Çözünebilir ICAM-1 RA'li hastalarda makrofajlar, fibroblastlar ve endotel hücreler gibi pek çok farklı sinovyal hücre tipi tarafından salınabilir. İn vitro flowsitometri ve hücre bağımlı ELİZA çalışmaları sonucunda RA sinovyum endotelinin pro-adeziv aktivite fazında olduğunu; RA sinovyal mikrovasküler endotel hücrelerinin, insan umbilikal ven endotel hücrelerine nazaran anlamlı derecede daha fazla çözünebilir ICAM-1 eksprese ettiğini tesbit ederek göstermiştir (75).

4.2.2. Çözünebilir VCAM-1:

VCAM-1 (CD 106) , bir transmembran bölge, bir sitoplazmik bölge ve 7 immunoglobulin domaindan oluşan 100-110 kD luk bir transmembran proteindir. İstirahat halindeki endotel hücrelerde zayıf olarak salınırken inflamatuvar sitokin stimulusu sonrası salınımı aniden ve hızlı biçimde artar. Sinovyal çizgilenmedeki fibroblastlardan, kondrositlerden, doku makrofajlarından ve diğer non-vasküler hücrelerden de salındığı bildirilmiştir. Endotel-lökosit adezyonunda lökosit yüzey molekülü olan very late antigen (VLA-4) e bağlanarak görev alır. Aynı zamanda T-lenfosit aktivasyonunda rol alan bir ko-stimulatör bir moleküldür (76,77).

Hücre yüzeyine yakın membran-bağımlı VCAM-1 yıkımının ardından ortalama 85-90 kD moleküler ağırlığına sahip çözünebilir VCAM-1 orataya çıkar. Hayvan deneylerinde m RNA daki alternatif splicing sonucu 7 immunoglobulin domaininden yalnızca üçünü içeren bir VCAM-1 eksprese edildiği ve de bu daha küçük VCAM-1 transkriptinin GPI-bağımlı bir molekül olarak endotel hücre yüzeyinde eksprese edilip endotel-lökosit adezyonunda VLA-4'e bağlanarak rol aldığı gösterilmiştir. Anacak halen insanda bir GPI-bağımlı VCAM-1 net olarak tesbit edilememiştir (78).

Çözünebilir VCAM-1 lökositler için kemoatraktan olarak rol oynayabilir. Yüksek afiniteli VLA-4 eksprese eden T lenfositler için VCAM-1'in kemoatraktan görevi gördüğü, in vitro kemokinle stimüle edilmiş veya romatoid sinovyum gibi in kronik olarak aktive edilmiş invivo durumlarda VLA-4 ün, T lenfositlerin yüzeyinde eksprese edildiğinin gösterilmesi ile kanıtlanmıştır. Benzer çalışmalar monositler içinde yapılmış ve benzer bulgulara rastlanmıştır. Sonuçta çözünebilir VCAM-1'in aktive T lenfositleri ve monositleri inflamasyon alanına çekerek inflamasyonu şiddetlendirdikleri söylenebilir (79).

5. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2007 ile Nisan 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

5.1. Olgular

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen ACR'nın 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş, aktif artriti olan 40 RA'li hasta ile sinoviti olan 10 osteoartritli hasta çalışmaya alındı. Hastalara çalışmaya başlamadan önce, çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma için sözlü onayları alındı.

Çalışmada yer alan RA'li hastalar iki ayrı grupta sınıflandırıldı. Birinci grup, DMARD tedavisi alanlar, ikinci grup ise biyolojik ajan alan hastalardan oluşturuldu. Ayrıca çalışmada yer alan RA'li bireylerin, ESH ve CRP düzeyleri değerlendirilip, hastalık aktivite skoru (DAS28) skorları hesaplandı. Vaskülit ve/veya herhangi bir sistemik tutulumu olan RA' li hasta çalışmaya dahil edilmedi. Her bir olgunun klinik özellikleri ile birlikte, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, aile öyküsü, beslenme özellikleri, fiziksel aktivite dereceleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, eğitimi ve ailesinin geliri gibi sosyo-kültürel özellikleri sorgulandı. Adezyon moleküllerinin serum düzeylerini ateroskleroz etkileyebileceğinden öyküde sigara kullanımı ve aterosklerotik komplikasyonları (SVH, MI) olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar incelemeleri için çalışmaya alınan kişilerden bir gecelik açlık sonrası antekubital venden çözünebilir adezyon molekülleri ölçümü için 4.5 ml'lik EDTA'lı tüplere 5 ml kan alındı. Sinoviyal sıvı örnekleri de steril koşullarda çalışmaya katılan tüm bireylerden 4.5 ml' lik EDTA'lı tüplere alındı. Kan ve sinoviyal sıvı örnekleri en geç 30 dakika içerisinde 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildi, 2-8 derece ısı şartları sağlanarak ölçümün yapılacağı laboratuvara nakledilerek çalışılması için -20 derecede derin dondurucuda 8-10 hafta süre ile saklandı. Çözünebilir ICAM-1, VCAM-1 E-selektin, L-selektin (ng/ml) düzeyleri plazmada ve sinoviyal sıvıda TRITURUS-GRIFOLS -İspanya- marka tam otomatik

ELISA cihazında BIOSOURCE Human sICAM-1, Human sVCAM-1, Human sE-selektin ve Human sL-selektin ticari kitleri kullanılarak belirlendi.

5.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS 14.0 paket programında yapıldı. RA ve OA gruplarının ortalamalarının karşılaştırılmasında, Kruskal Wallis testi, khi-kare testi, Mann Whitney-U testi ve korelasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda ortalama \pm , standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Olgular 3 grupta toplandı. Birinci grupta DMARD tedavisini alan 20 RA'li hasta, ikinci grupta biyolojik ajan kullanan 20 RA'li hasta, üçüncü grupta ise OA'li 10 hasta kontrol grubu olarak bulunmaktaydı. Bu hastaların yaş cinse göre dağılımları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

GRUPLAR	YAŞ		CİNSİYET	
	ort ± ss		ERKEK	KADIN
RA-DMARD	36,90±9,09	n	5	15
		%	25,0	75,0
RA-BİYOLOJİK	38,75±9,73	n	3	17
		%	15,0	85,0
OA	44,40±7,48	n	3	7
		%	30,0	70,0
SONUÇ	KW=5,17 p>0,05		x ² =1,04 p=0,592 p>0,05	

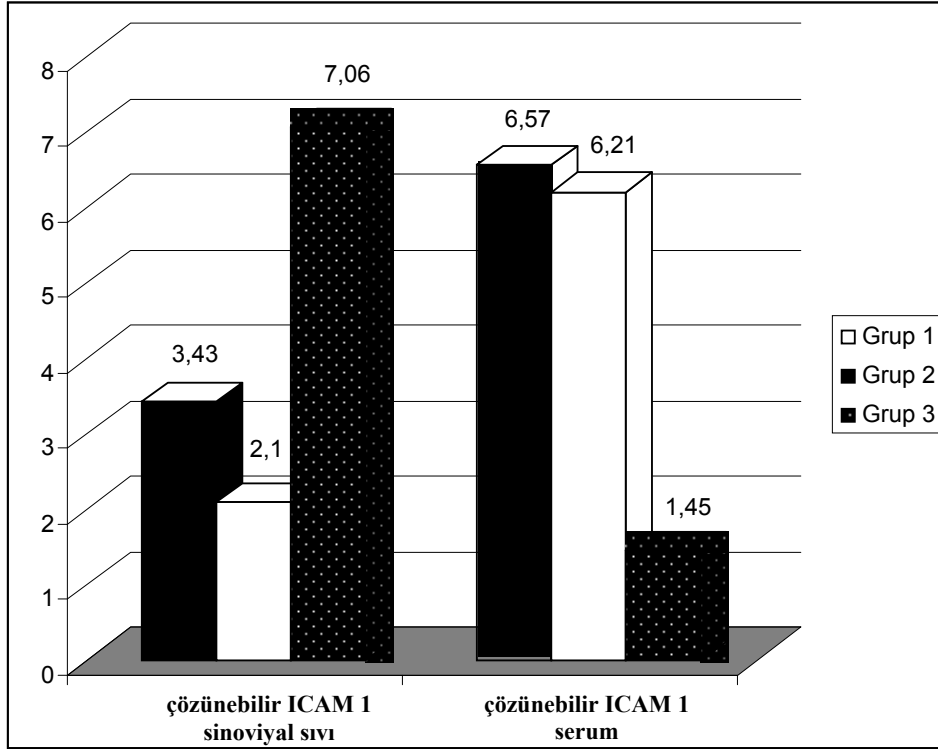
Çalışmaya alınan gruplardaki bireyler yaş ve cins açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 3: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir adezyon molekülleri değerleri (ng/ml) ortalaması dağılımı

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	SONUÇ
	ort ± ss	ort ± ss	ort ± ss	
Sinoviyal sıvı çözünebilir ICAM-1	3,43±3,38	2,10±1,17	7,06±3,14	KW=23,79 P=0,000 P<0,05*
Serum Çözünebilir ICAM-1	6,57±2,22	6,21±2,59	1,45±1,06	KW=22,61 P=0,000 P<0,05*
Sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1	63,22±20,87	28,24±12,33	16,07±5,03	KW=28,15 P=0,00 P<0,05*
Serum Çözünebilir VCAM-1	16,19±9,90	16,03±8,85	7,61±6,98	KW=12,04 P=0,002 P<0,05*
Sinoviyal sıvı çözünebilir E-selektin	6,07±1,25	5,72±1,74	14,35±3,76	KW=24,08 P=0,000 P<0,05*
Serum Çözünebilir E-selektin	5,40±2,75	3,35±2,09	4,81±1,19	KW=8,02 P=0,018 P<0,05*
Sinoviyal sıvı çözünebilir L-selektin	186,25±55,61	201,30±67,29	436,60±125,84	KW=19,51 P=0,000 P<0,05*
Serum çözünebilir L-selektin	224,90±96,92	463,15±132,11	195,90±94,70	KW=19,32 P=0,000 P<0,05*

(*) p < 0,05

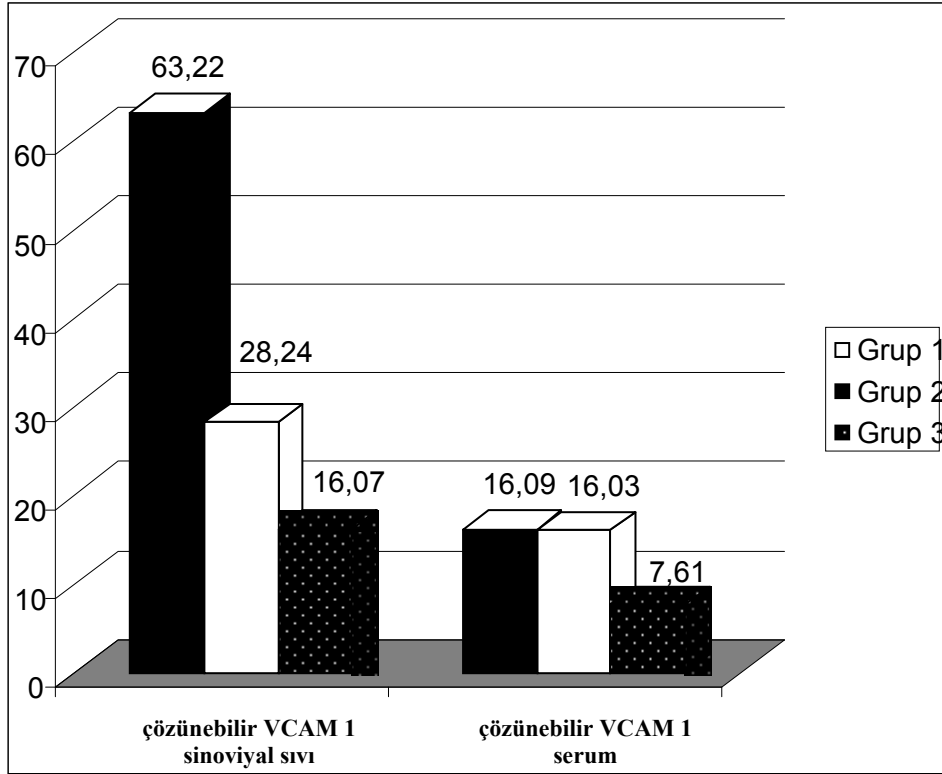
Grafik 1: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir ICAM-1 değerleri ortalaması dağılımı



Gruplara ait sinoviyal sıvı çözünebilir ICAM-1 değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 3 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Gruplara ait serum çözünebilir ICAM-1 değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 3 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

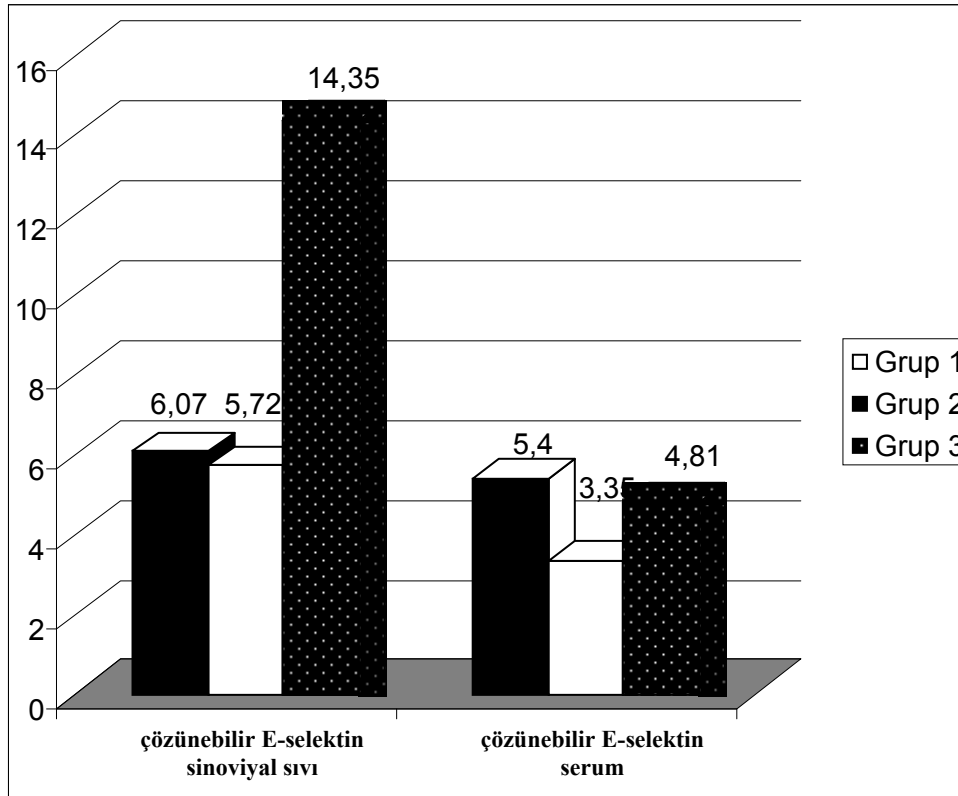
Grafik 2: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir VCAM-1 değerleri ortalaması dağılımı



Gruplara ait sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1 değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 2, Grup 1 ile Grup 3 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Gruplara ait serum çözünebilir VCAM-1 değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 3 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

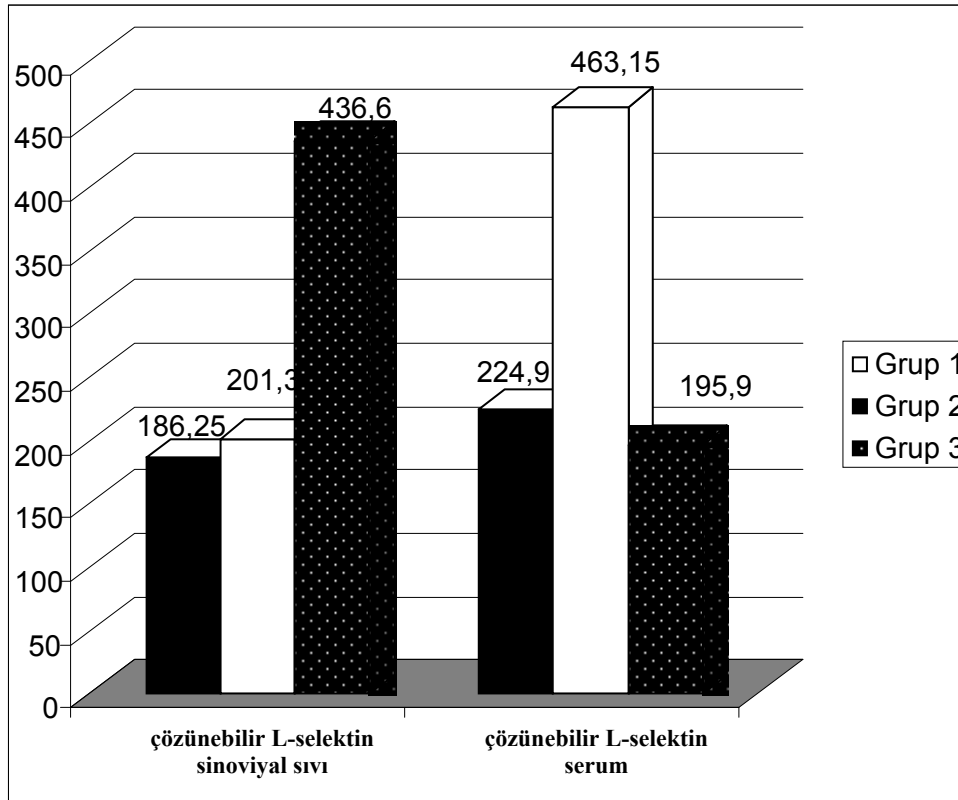
Grafik 3: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir E-selektin değerleri ortalaması dağılımı



Gruplara ait sinoviyal sıvı çözünebilir E-selektin değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 3 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Gruplara ait serum çözünebilir E-selektin değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup2 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), diğer gruplar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Grafik 4: Gruplara göre sinoviyal sıvı ve serumda çözünebilir L-selektin değerleri ortalaması dağılımı



Gruplara ait sinoviyal sıvı çözünebilir L-selektin değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 3 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Gruplara ait serum çözünebilir L-selektin değerleri karşılaştırıldığında Gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 2, Grup 2 ile Grup 3 arasında fark önemli bulunurken ($p < 0,05$), Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 4: Gruplarda DAS28 , CRP ve ESH ile diğer parametreler arasındaki korelasyon katsayılarının incelenmesi

	GRUP 1			GRUP 2		
	Das28	CRP	ESH	Das28	CRP	ESH
Sinoviyal sıvı çözünebilir ICAM-1	r= 0,57 p= 0,009*	r= 0,65 p=0,002*	r= 0,70 p=0,001*	r= 0,32 p= 0,170	r= 0,43 p=0,057	R= 0,032 p=0,169
Serum çözünebilir ICAM-1	r= -0,33 p= 0,156	r= -0,19 p= 0,408	r= -0,28 p= 0,221	r= 0,12 p= 0,637	r= 0,26 p=0,251	R= 0,22 p=0,344
Sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1	r= 0,85 p= 0,000*	r= 0,60 p=0,005*	r= 0,72 p=0,000*	r= 0,30 p=0,210	r= 0,29 p=0,213	R= 0,47 p=0,63
Serum çözünebilir VCAM-1	r= 0,33 p= 0,155	r= 0,32 p= 0,161	r= 0,31 p= 0,170	r= 0,15 p=0,536	r= 0,07 p=0,772	R= 0,19 p=0,409
Sinoviyal sıvı çözünebilir E-selektin	r= 0,01 p= 0,957	r= 0,11 p= 0,651	r= 0,08 p= 0,726	r= -0,06 p=0,809	r= -0,06 p=0,793	R= 0,11 p=0,617
Serum çözünebilir E-selektin	r= 0,36 p= 0,118	r= 0,24 p= 0,300	r= 0,26 p= 0,260	r= 0,09 p=0,695	r= -0,02 p=0,944	R= 0,01 p=0,964
Sinoviyal sıvı çözünebilir L-selektin	r= 0,81 p= 0,000*	r= 0,62 p=0,003*	r= 0,74 p=0,000*	r= 0,18 p=0,447	r= 0,06 p= 0,819	R= 0,25 p=0,279
Serum çözünebilir L-selektin	r= 0,85 p= 0,000*	r= 0,64 p=0,002*	r= 0,77 p=0,000*	r= 0,50 p=0,030*	r= 0,48 p=0,031*	r= 0,60 p=0,006*

(*) p < 0,05

Tablo 5: Grupların ESH, CRP ve DAS28 değerleri ve karşılaştırması

	ESH	CRP	DAS28
GRUP 1	39,00±19,55	9,30±6,25	4,40±0,94
GRUP 2	35,20±11,91	12,85±8,14	4,19±0,79
	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Çalışmaya alınan gruplardaki bireyler ESH, CRP ve DAS28 değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Grup 1’de DAS28 ile sinoviyal sıvı çözünebilir ICAM-1 arasında (r= 0,57), sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1 arasında (r= 0,85), sinoviyal sıvı çözünebilir L-selektin arasında (r= 0,81) ve çözünebilir L-selektin arasında (r= 0,85) aynı yönlü ilişki katsayıları (korelasyon) bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları önemlidir. Buna göre DAS28 değeri arttığında bu değerler de artmaktadır. DAS28 ile diğer değişkenler arasında bulunan ilişki katsayıları ise önemsiz korelasyonlardır.

Grup 1’de ESH ile sinoviyal sıvı çözünebilir ICAM-1 arasında (r= 0,70), ESH ile sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1 arasında (r= 0,72), ESH ile sinoviyal sıvı çözünebilir L-selektin arasında (r= 0,74), ESH ile serum çözünebilir L-selektin arasında (r= 0,77) aynı yönlü ilişki katsayıları (korelasyon) bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları önemlidir. Buna göre ESH değeri arttığında bu değerler de artmaktadır. ESH ile diğer değişkenler arasında bulunan ilişki katsayıları ise önemsiz korelasyonlardır.

Grup 1’de CRP ile sinoviyal sıvı çözünebilir ICAM-1 arasında (r= 0,65), CRP ile sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1 arasında (r= 0,60), CRP ile sinoviyal sıvı çözünebilir L-selektin arasında (r= 0,62), CRP ile serum çözünebilir L-selektin arasında (r= 0,64) aynı yönlü ilişki katsayıları (korelasyon) bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları önemlidir. Buna göre CRP değeri arttığında bu değerler de artmaktadır. CRP ile diğer değişkenler arasında bulunan ilişki katsayıları ise önemsiz korelasyonlardır.

Grup 2’de de yalnızca DAS28 ile serum çözünebilir L-selektin arasında ($r=0,50$) aynı yönde ilişki katsayısı bulunmuştur, bulunan bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen kuvvetli değildir.

TARTIŞMA

RA; etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle de kronik olarak eklemleri tutan ve deformitelerle seyreden bir hastalıktır (1). RA patogeneğinde aktive T hücreleri, monositler ve nötrofillerin sinoviyuma göçü anahtar rol oynamaktadır. Bu lökositlerin inflame sinoviyuma göçü bir seri kompleks adezyon ve aktivasyon olaylarını içermektedir. Adezyon moleküllerinin bu olaylardaki rolü ise gün geçtikçe daha da gün ışığına çıkmaya başlamıştır.

Adezyon molekülleri hücre-hücre ve hücre-matrix etkileşimlerinde rol alan farklı gen ailelerinden kaynaklı, hücre yüzeyinde yer alan moleküllerdir. Adezyon moleküllerinin hücre migrasyonu, haberleşme, basal membranlara hücrelerin yapışması ve inflamasyon sürecinde de özellikle lökositlerin extravazasyonunda rol aldıkları gösterilmiştir. RA'lı hastaların periferik kan ve sinoviyal dokularında yer alan bu mediatörlerin bir grubu da çözünebilir adezyon molekülleridir. Çözünebilir adezyon molekülleri genellikle, hücre stimülasyonu sonucu hücre yüzey adezyon moleküllerinin parçalanması sonucu ve denovo sentez sonucu ortaya çıkar. Eklem enflamasyonu formasyonunda adezyon moleküllerinin öneminden dolayı RA tedavisinde yeni tedavilerin hedefi haline gelmişlerdir (2). Çözünebilir adezyon molekülleri transmembran proteinlerin proteolitik yıkımının veya glikofosfatidilinositol bağımlı membran proteinlerinin fosfolitik yıkımının sonucunda hücre yüzeyinden shedding (dökülme) sonucu ve de denovo sentez sonucu ortaya çıkarlar (59).

Rekombinant çözünebilir E-selektin in vitro olarak nötrofiller ve monositler için kemoatraktandır bu da RA sinovyal sıvısındaki çözünebilir E-selektin 'in fonksiyonunun lökositleri bir araya getirmek olabileceğini düşündürmektedir. Kumar ve arkadaşları bunu RA sinovyal sıvısının monosit kemotaktik aktivitesinin, çözünebilir E-selektin antikoruyla verilince baskılandığını göstererek kanıtlamışlardır (67,68). Ek olarak çözünebilir E-selektin'in romatoid sinovyal sıvıdan immunodepleasyonu anjogenik aktiviteyi anlamlı derecede baskılamıştır bunun sonucunda RA sinovyal sıvısındaki önemli anjiogenik maddelerden biri olarak çözünebilir E-selektin tanımlanmıştır.

İmmuno histokimyasal çalışmalarda sinovyal dokudaki E-selektin ekspresyonunun RA'lı hastalarda OA'lı hastalara göre anlamlı derecede yüksek

olduğu belirtilmiştir. RA sinovyal mikrovasküler endotel hücreler kültürde sitokin stimülasyonu yapılarak ve de yapılmayarak çalışılmış, sonuçta ise RA mikrovasküler endotel hücreleri sitokin stimülasyonu olmaksızın E-selektin ekspresyon etmişler ancak umbilikal ven endotel hücreleri ise ekspresyon etmemişlerdir, ek olarak TNF ile stimüle edilmiş RA sinovyal endotel hücreleri diğer endotel hücrelere nazaran daha uzun süre ve miktarda E-selektin üretimi yaptıkları gözlenmiştir (75).

Pek çok çalışmada serum ve sinovyal sıvı çözünebilir E-selektin seviyeleri OA'li hastalara göre yükselmiş bulunmuştur. Aynı zamanda sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ile çözünebilir E-selektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Endotel hücrelerde invitro olarak zenginleştirilen RA sinovyal endotel hücrelerinin çözünebilir E-selektin ekspresyon ettikleri de gösterilmiştir (80).

Çözünebilir L-selektin'in RA'li hastaların kanında anlamlı derecede yükseldiğine dair tartışmalar devam etmektedir. Sfikakis ve arkadaşları RA'li hastaların kanında çözünebilir L-selektin'in yükseldiğine dair kanıt bulamazken, Littler ve arkadaşları ise sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında RA'li hastaların kanında çözünebilir L-selektin düzeylerini artmış bulmuşlardır (81,82). Bond ve arkadaşları ise RA'li hastalarda L-selektin ekspresyon eden lenfosit sayısı değişmezken, lenfosit, monosit ve granülositlerden ekspresyon edilen L-selektin düzeylerinde azalma tespit etmişler aynı zamanda da L-selektin düzeyini hastalık aktivitesi ile korele ve de çözünebilir L-selektin düzeylerini RA'li bireylerde serumda ve sinovyal sıvıda birbirleri ile korele bulmuşlardır (83). Kurohori Y. Ve arkadaşları periferik kan monositlerinde yüzeyel adezyon molekülü ekspresyonlarına bakmışlar bunlardan da L-selektin ekspresyonunu anlamlı derecede yüksek bulup, hastalık aktivitesi ile de anlamlı derecede ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (84).

RA'li hastaların serum çözünebilir ICAM-1 düzeylerindeki değişikliğe dair literatür verileri çelişkilidir. Yine Litter serumda çözünebilir ICAM-1 düzeylerini sağlıklı bireylere göre artmış bulmuştur (81). Nassonov ve arkadaşları 35 RA'li hastada yaptıkları çalışmada çözünebilir ICAM-1 düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulup hastalık aktivitesini gösteren parametrelerle de korele bulmuşlardır (85). Blann ve arkadaşları RA'li, vaskülitli ve sistemik sklerozlu hastalarda

çözünebilir ICAM-1 düzeylerini değerlendirmiş RA'de daha belirgin olmak üzere her üç hastalık grubunda da arttığını ifade etmiştir (86). Cush ve arkadaşları RA'li hastalarda hem serum hem sinovyal sıvıda çözünebilir ICAM-1 bakmışlar RA'li hastaların serum çözünebilir ICAM-1 düzeyleri hem RA sinovyal sıvıya hem de OA serum ve sinovyal sıvı düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar aynı zamanda eklem skoru ve sedimentasyon gibi hastalık aktivite parametreleri ile de korrele bulmuşlardır (87).

Koch ve arkadaşları sinovyal sıvı Çözünebilir ICAM-1 düzeylerini OA'li hastaların sinovyal sıvı düzeylerine ve RA hastalarının serum düzeylerine göre daha yüksek bulmuştur. Yaptıkları çalışmada RA sinovyal sıvı lökosit sayıları ile çözünebilir ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon saptayan Koch bunu çözünebilir ICAM-1'in lökositlerin sinovyal doku ve sıvıya geçünde primer rol oynamasının bir kanıtı olduğunu söylemiştir. Çalışmanın ileri aşamalarında çözünebilir ICAM-1 salınımından primer olarak sorumlu hücrelerin sırasıyla mononükleer hücreler, nötrofiller ve sinovyal fibroblastlar olduğu ortaya çıkmıştır (88). Bu ve benzer çalışmalarda sonuç olarak RA sinovyal sıvısındaki yüksek düzeydeki çözünebilir ICAM-1'in büyük kısmının sinovyal sıvı monositlerinden kaynaklandığı söylenmektedir. Sulfosalazin veya anti-TNF monoklonal antikoları ile yapılan tedavi sonrası çözünebilir ICAM-1 düzeylerindeki azalma bu tedavi modalitelerinin sinovyal mikrovaskülaritedeki endotelial hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek lökositlerin sinovyuma ekstravazasyonunu azalttığını düşündürmektedir (89). Serum ve sinovyal sıvı çözünebilir ICAM-1 düzeyleri ile hastalık aktivite belirteçleri arasında tesbit edilen korelasyonlar çözünebilir ICAM-1'in immunoterapi açısından iyi bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (3).

Yüzeysel VCAM-1 ekspresyonunun OA sinovyal dokusuna göre RA sinovyal dokusunda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Buna benzer şekilde kontrol gruplarına göre çözünebilir VCAM-1 düzeyleri de RA'li hastalarda kanda ve sinovyal sıvıda yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğe aynı zamanda ESH ve CRP gibi hastalık aktivite markerlarındaki yüksekliğin de eşlik ettiği gösterilmiştir. (90, 91, 92, 93). Öte yandan diğer bazı adezyon moleküllerinde olduğu gibi karşıt görüşte olup çözünebilir VCAM-1 ile klinik aktivite parametreleri arasında herhangi bir korelasyon tesbit etmediklerini belirten araştırmacılar da vardır (81, 94).

Mason ve arkadaşları RA'li hastaların sinovyal sıvılarında çözünebilir VCAM-1 düzeylerine bakmışlar, sinovyal sıvı düzeylerini plazmaya göre çok daha yüksek ve hastalık aktivitesi ile korele bulmuşlardır (92). Wellicome ve arkadaşları RA'li hastalarda çözünebilir VCAM-1 düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve RA tanı ve tedavisinde kullanılabilecek iyi bir marker haline gelebileceğini ifade etmişlerdir (91). Blann ve arkadaşları birkaç adezyon molekülüne birden RA'li hastalarda değerlendirmiş, çözünebilir VCAM-1 düzeylerini plazmada oldukça yüksek bulmuşlardır (86).

Günümüzde RA tedavi rehberleri tanının 3. ayı ile birlikte hastaların büyük kısmına DMARD tedavisi başlanmasını öngörmektedir. DMARD tedavisi RA 'de kür sağlama amacı ile değil inflamasyon sürecinde patogenezi kontrol altına aldıkları içindir. İnflamasyon inhibisyon yollarından birtanesinin de hem hücre yüzeyinde hem de çözünebilir formdaki adezyon molekülü düzeylerini değiştirerek olabileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Metotreksat, sülfosalazin, leflünamid' in farklı adezyon molekülü ekspresyonlarında azalmaya yol açtığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (3).

RA tedavisinde doksanlı yıllarda biyolojik ajanların kullanımı üzerine olan çalışmalar özellikle TNF- α üzerine yoğunlaşmıştır. Tak PP ve arkadaşları, 14 RA' li hastanın, anti TNF monoklonal antikorları ile tedavinin başlangıcında ve 4 hafta sonrasında sinoviyal biyopsi spesimenlerini değerlendirmişler. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anti- TNF alan hastaların VCAM-1 ve E-selektin değerlerinde anlamlı düzeyde azalma tesbit etmişlerdir. Bunu da anti-TNF tedavisinin anti-inflamatuar etkilerinin bir kısmının sitokinle indüklenen vasküler adezyon moleküllerinin sinoviyal dokudaki ekspresyonlarında downregülasyona yol açmaları nedeni ile olabileceğini belirtmişlerdir (95).

Klimiuk PA ve arkadaşları RA' li hastalara 3 mg/kg dan 0,2,6. haftalar ve sonra her 8 haftada bir infliximab infüzyonu uygulamışlar, sonuçta da serum çözünebilir ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve VEGF düzeylerinde infüzyonların ardından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme ve buna eşlik eden hastalık aktivitesinde azalma tesbit etmişlerdir (96). Broeder ve arkadaşları, adalimumab tedavisi alan 47 RA ' li hastayı 2 yıl boyunca takip etmişler, radyolojik progresyon ile beraber endotelial aktivasyon belirteçleri olarak serum çözünebilir E-selektin ve

ICAM-1 düzeylerini değerlendirmişler sonuç olarak uzun dönem anti- TNF alan hastalarda çözünebilir ICAM-1 düzeylerinde başlangıca göre azalma çözünebilir E-selektin düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik tesbit etmemişlerdir (97).

SONUÇLAR

Bizim çalışmamızda serumda; çözünebilir ICAM-1 ve VCAM-1, DMARD ve Biyolojik ajan alan grupta OA grubuna göre yüksek bulundu. Çözünebilir E-selektin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tesbit edilmedi, çözünebilir L-selektin değerleri ise biyolojik ajan alan grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Sinoviyal sıvıda ise çözünebilir ICAM-1, E-selektin ve L-selektin düzeyleri OA grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Çözünebilir VCAM-1 ise sadece DMARD alan grupta yüksek bulundu.

Hastalık aktivite parametrelerinden DAS28, ESH ve CRP ile sinoviyal sıvı çözünebilir VCAM-1 çözünebilir ICAM-1, çözünebilir L-selektin değerleri, serumda ise çözünebilir L-selektin değerleri sadece DMARD alan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede korele bulunmuştur. Biyolojik ajan alan grupta ise hastalık aktivitesi parametreleri sadece serum çözünebilir L-selektin değerleri ile ilişkili bulunmuş ancak anlamlı olmasına rağmen istatistiksel olarak kuvvetli bulunmamıştır.

Sonuç olarak bizim çalışmamız RA'li hastalarda serum çözünebilir adezyon molekülü düzeylerinin arttığını ve serum düzeyleri sinoviyal sıvıya göre OA'li hastalardan yüksek olmasına rağmen sinoviyal sıvı çözünebilir adezyon molekülü üyelerinin hastalık aktivitesini yansıtabileceğini ortaya koymaktadır. RA'li hastalarda adezyon molekülü serum değerlerinin daha yüksek olması OA'li hastalarda ise sinoviyal sıvı değerlerinin RA' li hastalara göre daha yüksek olması RA'li hastalarda lokal inflamasyondan ziyade sistemik bir inflamatuvar yanıt olmasından kaynaklanıyor olabilir. Biyolojik ajan alan grupta hastalık aktivite parametrelerinin adezyon molekülü düzeyleri ile korele bulunmaması, TNF inhibisyonu yolu ile etki eden bu ajanların adezyon molekülü ekspresyonunun patofizyolojik süreci içerisinde farklı bir yolla bloke etmiş olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- GümüŖdiŖ G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. GümüŖdiŖ G, DođanavŖargil E (eds). Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası, İstanbul 1999: 269-279,
- 2- Goronzy JJ, Weyand CM (eds): Rheumatoid Arthritis. Curr Dir Autoimmun. Basel, Karger, 2001;3:133– 167
- 3- Volin V. M. Çözünebilir Adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.. Current Pharmaceutical design 2005; 11: 633-653
- 4- Firestein GS: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd CR Firestein GS (ed), Kelley's Textbook of Rheumatology seventh (7th) edition Philadelphia 2005: 996-1042
- 5- Rindfleisch JA, Daniel M. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis American Family Physician 2005;72:1038-1047
- 6- Ergin S: Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe KY(eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon cilt 2.GüneŖ Kitabevi Ankara, 2000; 1549-1576
- 7- Maini RN, Feldmann M: Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In Maddison P, Isenberg D, Woo P, Glass D (eds). Oxford Textbook of Rheumatology, Oxford University Press 1998; 983-1004
- 8- Fresko İ. Romatoid Artrit Etyoloji ve Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Scı 2006;2:7-11
- 9- Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi.Türkiye Klinikleri J Int Med Scı 2006;2:1-6
- 10- Symmons DP.Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome.Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002 ;16(5):707-22
- 11- Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2000;27(3):569-70
- 12- GümüŖdiŖ G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. GümüŖdiŖ G, DođanavŖargil E (eds). Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası, sf: 209-227, İzmir 2003.

- 13- Mitchell Richard N.: İmmün Bozukluklar. Robbins Temel Patoloji Türkçe 7. baskı. Çevikbaş U. (ed) Nobel tıp kitabevleri İstanbul 2003;103-164
- 14- VanderBorgh A, Geusens P, Raus J, Stinissen P. The Autoimmune Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis:Role of Autoreactive T Cells and New Immunotherapies. *Semin Arthritis and Rheum.* 2001;31(3):160-175
- 15- Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol* 2006;21:557-66.
- 16- Vergunst CE, van de Sande MG, Lebre MC, Tak PP. The role of chemokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:415-25.
- 17- Hatemi G,Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:12-17
- 18- Arnett. FC. Edworthy SM et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the classification of rheumatoid arthritis *Arthritis and Rheumatism* 1988;31(3): 315-324
- 19- Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritis receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004; 71:475-480.
- 20- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-29
- 21- Strand V, Sharp JT, Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: what have we learned? *Arthritis Rheum* 2003;48:21-34.
- 22- Sterling G West MD.Çeviri ed:Şirinoğlu I.Romatolojinin Sırları.Nobel Tıp Kitabevleri 2005:117-128
- 23- Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ: Local immuno responses incertain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:698-701
- 24- Turesson C, O Fallon WM,Crawson CS. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 ;29(1):62-7

- 25- Haris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd CR Firestein GS (ed), Kelley's Textbook of Rheumatology seventh (7th) edition Elsevier's Health Sciences publishing Philadelphia 2005: 1043-1078
- 26- Sivrioğlu K. Romatoid artitin tedavisi.Genovese MC, Harris ED çeviri editörü: Arasil T. Kelley Romatoloji 7.baskı.Güneş Kitabevi 2006;67:1079-1100
- 27- Karadağ Ö,Kiraz S.Romatoid Artrit Tedavisinde Kısa Etkili İlaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Scı 2006;2(25):46-51
- 28- Furst DE, Hilson J: Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs, Koopman WJ (ed): Arthritis and Allied Conditions. Lippincott Williams and Williams, p: 665-716,Philadelphia, 2001.
- 29- Kayaalp S. O: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar. Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, sf: 2035-2062, Ankara 1992.
- 30- Sivrioğlu K.Romatoid artitin tedavisi.Genovese MC, Harris ED çeviri editörü: Arasil T. Kelley Romatoloji 7.baskı.Güneş Kitabevi 2006;67:1079-1100
- 31- Kirvan J.The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis.N Engl J Med 1995;333:142-146
- 32- Lim K, Kirwan JR.Do corticosteroids have a disease- modifying role in rheumatoid arthritis? Therapy of systemic rheumatic disorders. NewYork: Marcel Dekker; 1998:277-288
- 33- M.C.Hochberg, A.J.Silman, J.S.Smolen. Rheumatology. Management of rheumatoid arthritis; Brasnihan B.Third edition 2003. Volume 1, p:907-913
- 34- Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum. 2002;46(2):347-56.
- 35- Dolhain RJ, Takk P, Dijkmans BA. Metotrexate treatment reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with RA. Br J Rheumatol 1998;37:502-508
- 36- Sokka T, Envalds M, Pincus T. Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs Mod Rheumatol. 2008;18(3):228-39.

- 37- Van Der Heijde DM, Van Riel Plet al. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in RA. *Lancet* 1989;1:1036-1038
- 38- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2003;343(22):1586-93.
- 39- Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995; 50:137-156
- 40- A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med.* 1995;98(2):156-68
- 41- Ryan L, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11: 161-166
- 42- Yücel E A: RA Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, sf: 102, Ankara 2002.
- 43- Ertenli İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(25):60-64
- 44- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999 ;28;340(4):253-9.
- 45- Cohen S, Hurd E, Cush J et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2002, 46:614-624
- 46- Bresnihan B, Alvaro-Garcia Jm, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1999;41:2196-2204
- 47- Weaver CT, Bullard DC. Cell adhesion molecules in the rheumatic diseases Kopman WJ. Moreland LW. (ed), *Arthritis and Allied Conditions*, 15th Edition 2005:

- 48- Szekanecz Z, Koch AE. Cell-cell interactions in synovitis: Endothelial cells and immune cell migration. *Arthritis Res* 2000; 2: 368-73.
- 49- Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, et al. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9238.
- 50- Burke RD. Invertebrate Integrins: structure, function, and evolution. *Int Rev Cytol* 1999;191:257.
- 51- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068.
- 52- Kevil CG, Bullard DC. Roles of leukocyte/endothelial cell adhesion molecules in the pathogenesis of vasculitis. *Am J Med* 1999;106:677.
- 53- Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999;107:85.
- 54- Penberthy TW, Jiang Y, Graves DT. Leukocyte adhesion molecules. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8(4):380-8.
- 55- DeGrendele HC, Estess P, Picker LJ, et al. CD44 and its ligand hyaluronate mediate rolling under physiologic flow: a novel lymphocyte-endothelial cell primary adhesion pathway. *J Exp Med* 1996;183:1119.
- 56- Dunne JL, Ballantyne CM, Beaudet AL, et al. Control of leukocyte rolling velocity in TNF-alpha-induced inflammation by LFA-1 and Mac-1. *Blood* 2002;99:336.
- 57- Harlan JM, Vedder NB, Winn RK, Rice CL. Mechanisms and consequences of leukocyte-endothelial interaction. *West J Med.* 1991 Oct;155(4):365-9.
- 58- Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol* 2003;24: 327.
- 59- Arribas J, Coodly L, Vollmer P, Kishimoto TK, Rose-John S, Massague J. Diverse cell surface protein ectodomains are shed by a system sensitive to metalloprotease inhibitors. *J Biol Chem* 1996; 271: 11376-82.
- 60- Bazil V. Physiological enzymatic cleavage of leukocyte membrane molecules. *Immunol Today* 1995; 16: 135-40.
- 61- Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM, Ahern TJ, Buurman WA. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are

- released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology*. 1992 Dec;77(4):543-9.
- 62- Wallich R, Brenner C, Brand Y, Roux M, Reister M, Meuer S. Gene structure, promoter characterization, and basis for alternative mRNA splicing of the human CD58 gene. *J Immunol*. 1998 Mar 15;160(6):2862-71.
- 63- Albert-Wolf M, Meuer SC, Wallich R. Immunomodulatory properties of çözünebilir recombinant human CD58 (LFA-3) molecules. *Dev Biol Stand* 1992; 77: 87-92.
- 64- Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ, Shah MR, Polverini PJ (1995) Angiogenesis mediated by çözünebilir forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature* 376 : 517
- 65- Agouridakis P, Kyriakou D, Alexandrakis MG, Prekates A, Perisinakis K, Karkavitsas N, Bouros D. The predictive role of serum and bronchoalveolar lavage cytokines and adhesion molecules for acute respiratory distress syndrome development and outcome. *Respir Res*. 2002;3:25. Epub 2002 Oct 23.
- 66- McEver RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J Biol Chem* 1995; 270: 11025-8.
- 67- Lo SK, Lee S, Ramos RA, Lobb R, Rosa M, Chi-Rosso G, et al. Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 stimulates the adhesive activity of leukocyte integrin CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, alpha m beta 2) on human neutrophils. *J Exp Med* 1991; 173: 1493-500.
- 68- Kumar P, Hosaka S, Koch AE. Çözünebilir E-selectin induces monocyte chemotaxis through Src family tyrosine kinases. *J Biol Chem* 2001; 276: 21039-45.
- 69- Strausbaugh HJ, Rosen SD. A potential role for annexin 1 as a physiologic mediator of glucocorticoid-induced L-selectin shedding from myeloid cells. *J Immunol* 2001; 166: 6294-300.
- 70- Tu L, Poe JC, Kadono T, Venturi GM, Bullard DC, Tedder TF, et al. A functional role for circulating mouse L-selectin in regulating leukocyte/endothelial cell interactions in vivo. *J Immunol* 2002;169: 2034-43.
- 71- Holness CL, Simmons DL. Structural motifs for recognition and adhesion in members of the immunoglobulin superfamily. *J Cell Sci* 1994; 107: 2065-70

- 72- Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986; 137: 245-54.
- 73- Robledo O, Papaioannou A, Ochietti B, Beauchemin C, Legault D, Cantin A, et al. ICAM-1 isoforms: specific activity and sensitivity to cleavage by leukocyte elastase and cathepsin G. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1351-60.
- 74- Giorelli M, De Blasi A, Defazio G, Avolio C, Iacovelli L, Livrea P, et al. Differential regulation of membrane bound and çözünebilir ICAM 1 in human endothelium and blood mononuclear cells: effects of interferon beta-1a. *Cell Commun Adhes* 2002; 9: 259-72.
- 75- 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: 467-77.
- 76- Damle NK, Klussman K, Leytze G, Ochs HD, Aruffo A, Linsley PS, et al. Costimulation via vascular cell adhesion molecule-1 induces in T cells increased responsiveness to the CD28 counter- receptor B7. *Cell Immunol* 1993; 148: 144-56.
- 77- Cybulsky MI, Fries JW, Williams AJ, Sultan P, Davis V Gimbrone MA Jr , et al . Alternative splicing of human VCAM-1 activated vascular endothelium. *Am J Pathol* 1991; 138: 815-20.
- 78- Terry RW, Kwee L, Levine JF, Labow MA. Cytokine induction of an alternatively spliced murine vascular cell adhesion molecule (VCAM) mRNA encoding a glycosylphosphatidylinositol- anchored VCAM protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5919-23.
- 79- Tokuhira M, Hosaka S, Volin MV, Haines GK3, Katschke KJ Jr, Kim S, et al. Çözünebilir vascular cell adhesion molecule 1 mediation of monocyte chemotaxis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1122-33.
- 80- Koch AE, Turkiewicz W, Harlow LA, Pope RM. Çözünebilir E- selectin in arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69: 29-35.
- 81-Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six çözünebilir adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P- selectin) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 164-9.

- 82- Sfrikakis PP, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Mavrikakis M. Circulating P- and L-selectin and T-lymphocyte activation and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 28-32.
- 83- Bond A, Hay FC. L-selectin expression on the surface of peripheral blood leucocytes from rheumatoid arthritis patients is linked to disease activity. *Scand J Immunol.* 1997 Sep;46(3):312-6.
- 84- Kurohori Y, Sato K, Suzuki S, Kashiwazaki S. Adhesion molecule expression on peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis: positive correlation between the proportion of L-selectin and disease activity. *Clin Rheumatol.* 1995 May; 14 (3): 335-41.
- 85- Nassonov EL, Samsonov MY, Chichasova NV, Nikiphorova EL, Tilz GP, Demel U, et al. Çözünebilir adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 808-10.
- 86- Blann AD, Herrick A, Jayson MI. Altered levels of çözünebilir adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: ,814-9.
- 87- 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: 1098-102.
- 88- Koch AE, Shah MR, Harlow LA, Lovis RM, Pope RM. Çözünebilir intercellular adhesion molecule-1 in arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 71: 208-15.
- 89- Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN, Woody JN. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996 Jul;39(7):1082-91.
- 90- El M, Ashour S, Moustafa H, Ahmed I. Altered levels of çözünebilir adhesion molecules in patients with rheumatoid arthritis complicated by peripheral neuropathy. *J Rheumatol* 2002; 29: 57-61.
- 91- Wellicome SM, Kapahi P, Mason JC, Lebranchu Y, Yarwood H, Haskard DO. Detection of a circulating form of vascular cell adhesion molecule-1: raised levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 412-8.

- 92-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: 519-27.
- 93- Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J, et al. Çözünebilir adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 804-9.
- 94-Mulherin DM, Veale DJ, Belch JJ, Bresnihan B, Fitzgerald O. Adhesion molecules in untreated inflammatory arthritis: synovial expression and levels in synovial fluid and serum. *QJM* 1996; 89:195-203.
- 95- Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM, Meinders AE, Maini RN. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996 Jul;39(7):1077-81.
- 96- Klimiuk PA, Sierakowski S, Domysławska I, Fiedorczyk M, Chwiećko J. Reduction of çözünebilir adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor levels in serum of rheumatoid arthritis patients following multiple intravenous infusions of infliximab. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2004 Jan-Feb;52(1):36-42.
- 97- Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg AM, Frasa WL, van Tits LJ, Buurman WA, van Riel PL, van de Putte LB, Barrera P. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis.* 2002 Apr;61(4):311-8.