

# Diz Osteoartriti Bulunan Hastalarda İki Adezyon Molekülünün (ICAM-1, VCAM-1) Serum Düzeyleri

## Serum Levels of Two Adhesion Molecules (ICAM-1, VCAM-1) in Patients with Knee Osteoarthritis

Ayşenur Atay\*  
Aysel Hür\*

Rezzan Günaydın\*\*  
Neşe Ölmez\*\*\*

Mehmet Köseoğlu\*  
Asuman Memiş\*\*\*

\* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Lab, İzmir

\*\* İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir

\*\*\* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Adezyon moleküllerinin inflamatuvar sürecin bir düzenleyicisi olarak hücre-hücre etkileşimleri ile bir çok hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada diz osteoartriti hastalarda çözünür hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'nin patogeneze katkısını araştırmak için serumdaki düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** ICAM-1 ve VCAM-1'in serum düzeyleri, sandviç enzim-bağlı immunosorbent ölçüm yöntemi ile 25 diz osteoartriti hasta ve 25 sağlıklı bireyde ölçüldü. 20 kadın (%80), 5 erkek (%20) hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları ve vücut kitle indeksleri sırasıyla 63.04±5.9 yıl ve 24.4±2 kg/m<sup>2</sup> idi. Serum CRP düzeyleri, hasta grubunda (4.19±3.94 mg/dl) kontrol grubuna (0.72± 0.33 mg/dl) oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p=0.001) bulunmuştur.

**Bulgular :** Hastaların ICAM-1 serum düzeyleri (129.9±10.7 ng/ml) kontrol grubu (98.6±5.8 ng/ml) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.014). VCAM-1 düzeylerinde ise hastaların düzeyleri (154.2±16.7 ng/ml) ile kontrol grubu (126±13.1 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.204). Çalışılan hasta ve kontrol grubunda (n=50) CRP, eritrosit sedimentasyon hızları ve lökosit düzeyleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında pozitif anlamlı ilişki bulundu. Vücut kitle indeksinin adezyon molekülleri üzerine bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Osteoartrit patogenezi araştırmada ICAM-1 çözünür formlarının hücrelerden salınımı hücre hasarının ve inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak yararlı bir belirleyici olarak kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** ICAM-1, VCAM-1, diz osteoartriti

## ABSTRACT

**Objectives:** It has been suggested that adhesion molecules may contribute to the pathogenesis of numerous diseases as mediators of inflammatory process by cell to cell interactions. The aim of the present study was to evaluate serum levels of soluble intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in patients with knee osteoarthritis.

**Materials and Methods:** Serum concentrations of ICAM-1 and VCAM-1 were assessed by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay in twenty-five patients with knee osteoarthritis and twenty-five healthy individuals. Twenty female (80%) and five male patients (20%) were included in the study. The mean  $\pm$  SD of age and body mass index were  $63.0 \pm 5.9$  years and  $24.4 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>, respectively. Serum CRP concentrations were significantly higher in the knee osteoarthritis group in comparison to the healthy controls ( $4.19 \pm 3.94$  vs.  $0.72 \pm 0.33$  mg/dl,  $p=0.001$ , respectively.)

**Results:** There was a significant elevation of ICAM-1 levels in patients with knee osteoarthritis ( $129.9 \pm 10.7$  ng/ml) compared to healthy control group ( $98.6 \pm 5.8$  ng/ml) ( $p=0.014$ ). No statistical difference was found in VCAM-1 concentrations between the study groups ( $154.2 \pm 16.7$  vs.  $126 \pm 13.1$  ng/ml) ( $p=0.204$ ). Erythrocyte sedimentation rate, CRP and body mass index positively correlated with adhesion molecules in the study groups ( $n=50$ ). There was no effect of body mass index on ICAM-1 and VCAM-1.

**Conclusion:** The release of soluble forms of ICAM-1 may be used as a useful marker of inflammatory response and cell damage in evaluating the pathogenesis of osteoarthritis.

**Key Words:** ICAM-1, VCAM-1, knee osteoarthritis

## GİRİŞ

Dolaşımda bulunan adezyon moleküllerinin hücre-hücre etkileşimleri ile bir çok hastalığın patogeneze katkısında bulunabileceği düşünülmektedir (1). Adhezyon moleküllerinin artmış serum konsantrasyonları diabetes mellitus, koroner kalp hastalıkları, ateroskleroz ve romatoid artrit gibi bir çok hastalıklarda gösterilmiştir (2-4). Çözünür adhezyon moleküllerinin immunoglobulin süper ailesinden hücrelerarası adezyon molekülü 1 (ICAM-1 veya CD 54) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1 veya CD 106) inflamatuvar ve immunolojik cevapları içeren çeşitli hücrelerarası ilişkilerde önemli role sahiptirler (5).

ICAM-1 endotel hücreleri, lenfositler ve monositler gibi bir çok hücrede normalde az miktarda bulunurken akut ve kronik inflamasyon alanlarında artar. VCAM-1 ise aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. IL-1, TNF ve IFN gibi sitokinlerin uyarıcı etkileri ile her iki adezyon molekülünün sentezleri artırılır (6,7).

Son yıllarda yapılan çalışmalar için adezyon molekülleri ve vücuttaki uyarıcıları ile hasta-

lıkların patogenezeindeki yeri konusunun araştırılması dikkat çekici olmuştur.

Bugünkü bilgimize göre, osteoartritlerde adhezyon molekülleri hakkında yeterli bilgi için pek fazla araştırma yapılmamış olduğundan, bu çalışmada diz osteoartriti bulunan hastalarda serumda çözünür hücrelerarası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) düzeylerinin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 25 diz osteoartriti hasta ve 25 sağlıklı gönüllü kişi kabul edildi. Kronik hastalığı, inflamasyonla seyreden diğer hastalıkları olanlar ve maligniteli hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 20'si kadın, 5'i erkekti. Kontrol grubunun 21'i kadın, 5'i erkekti.

Kanlar 12-16 saatlik açlıktan sonra, sabah ön kol veninden vakumlu tüplere alındı. 10 dakika ve 3000 rpm'de santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar en geç 1 ay içinde çalışılmak üzere  $-20^{\circ}$  C'de saklandı.

ICAM-1 ve VCAM-1 serum düzeyleri, iki basamaklı sandviç enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi (Cell Com, Immunotech, Becman Coulter, France) ile ölçüldü. Absor-

bans okumaları 450 nm filtrede ELISA okuyucusunda (TKA-1 HD Technolabo A.S.S.I., Milano) gerçekleştirildi. Testlerin ölçüm içi varyasyon katsayıları sırasıyla %3.5 ve %2.1 di. Ölçümler arası varyasyon katsayıları ise sırasıyla %3.7, %2.4 idi.

Hastaların CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle (Delta, USA) ölçüldü.

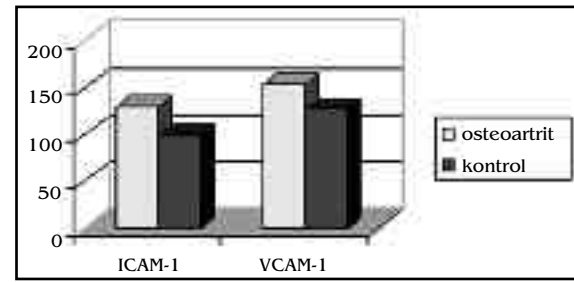
İstatistiksel analiz için Windows XP, SPSS (Version 11.0) programı kullanıldı. Tüm veriler ortalamaya± standart sapma olarak verildi. Bağımsız örnekler için student' t testi, değişkenler arası ilişkileri belirlemek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri ile bazı rutin laboratuvar ölçümleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cins ve vücut kitle indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (her üçü için  $p>0.05$ ).

Osteoartritli hastaların inflamasyon sürecinin sistemik belirleyicileri olarak CRP düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızları ve lökosit sayımları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Hastaların ICAM-1 serum düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.010$ ). VCAM-1 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 2, Şekil 1).

Hastalarda CRP, eritrosit sedimentasyon hızları ve lökosit düzeyleri ICAM-1 ve VCAM-1



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri ve bazı rutin laboratuvar ölçümleri.

	Osteoartritli hastalar n=25	Kontrol grubu n=25	P değeri
Yaş (yıl)	63.04 ± 5.9	61.1 ± 4.9	*
Cins (E/K)	5/20	4/21	*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 2	23.68 ± 1.56	*
ESH (mm/saat)	25.5 ± 11.9	4.6 ± 1.1	0.001
CRP (mg/dl)	4.19 ± 3.94	0.72 ± 0.33	0.001
Lökosit (x10 <sup>3</sup> hüç/mm <sup>3</sup> )	7.33 ± 1.71	5.42 ± 0.79	0.001

Sonuçlar ortalama ± SD olarak verilmiştir. \* $p>0.05$ .

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri.

	Osteoartritli hastalar n=25	Kontrol grubu n=25	P değeri
ICAM-1 (ng/ml)	129.9 ± 10.7	98.6 ± 5.8	0.014
VCAM-1 (ng/ml)	154.2 ± 16.7	126 ± 13.1	0.204

Tablo 3. ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ile CRP, ESR ve lökosit arasındaki korelasyonlar (r) (n=50).

	ICAM-1	VCAM-1	CRP	ESR	Lökosit
ICAM-1	-	0.104	0.305*	0.259*	0.268*
VCAM-1	-	-	0.120	0.218	0.110

\* $p<0.05$

düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili değildi. Buna karşın çalışılan hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde CRP, eritrosit sedimentasyon hızları ve lökosit düzeyleri ile ICAM-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Vücut kitle indeksinin adezyon molekülleri üzerine bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Bunların yanı sıra, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Osteoartrit (OA) orta ve ileri yaşlarda en sık görülen romatizmal hastalıktır. OA'in günümüzde kemik, sinovya ve diğer eklem yapılarının etkilendiği ve değişik sitokinler, inflamatuvar araçlar ve enzimlerin rol oynadığı dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır (8). OA'in tanısasal bir laboratuvar bulgusu yoktur. Artritte sadece eklem sıvısı konsantrasyonlarına dayanarak bir kırıkta matris molekülünün yıkım hızını tahmini bu molekülün metabolik hızının yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Osteoartritteki inflamasyonun sebebi bilinmemektedir. Eklem boşluğuna düşen parçacıklar inflamatuvar bir siklusun başlamasına ve sinovyanın ve sitokinlerin aktivasyonuna neden olabilirler. İnflamasyon aslında iyileşme ve onarımın önemli bir parçası olmasına karşın, OA'te genellikle zarar vericidir ve kırıkta kaybına yol açar (9). Karatay ve ark. (10) diz osteoartritli hastalarda değişik hyaluronik asit ürünlerinin intra-artiküler enjeksiyonlarının ICAM-1 ve VCAM-1'in sinovyal sıvı düzeylerini düşürerek antiinflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kondrosit aktiviteleri üzerinde etkili olan sitokinler IL-1, TNF- ve IL-6'dır. Ancak bunların osteoartritteki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Kondrositler yaşam boyunca matris makromoleküllerini yıkar ve yeniden sentezlerler. Bu aktiviteler arasındaki dengeyi kontrol eden mekanizmalarda sitokinlerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca osteoartritlik eklemlerde proteinaz ve inhibitörleri arasındaki denge-

sizliğinin adezyon moleküllerinin aracı oldukları hücreler arası etkileşim ile düzenlendiği bildirilmiştir (11). OA'li hastalardan saflaştırılmış osteoblastlar ICAM-1, VCAM-1 ve lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-3 (LFA-3) moleküllerini sentezleyip salgılamışlardır. Osteoblastlar üzerindeki adezyon moleküllerinin fonksiyonları sadece hücre-hücre adezyonu değil, aynı zamanda kemik metabolizmasında etkili sitokinlerin üretimini kolaylaştıran aktivasyon sinyallerini değerlendirmektedir (12).

IL-1 ve TNF , hem ICAM-1 salınımı hem de sitokin üretimi için en güçlü uyarıcı araçlardır. Osteoartritli hastaların sinovya hücrelerinde de benzer olarak konsantrasyona bağımlı bir artma görülmüştür (13). Romatoid sinovitlerde değişik histolojik şekillerin hastalığın aktivitesine paralel olarak ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (14).

Bu çalışmada osteoartritli hastaların serumlarında ICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Bunun yanı sıra VCAM-1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

ICAM-1'lerin sentez, salınım ve işlevleri üzerine yapılmış bir çok çalışmaya karşın bu moleküllerin dolaşımdaki şekillerinin işlevleri ve biyolojik özellikleri açık değildir.

Montrull ve ark. (15) 36 osteoartritli hastada ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerini sırasıyla  $163 \pm 10$  ng/ml ve  $320 \pm 38$  ng/ml olarak normal kontrolden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Başka bir çalışmada yine osteoartritli hastalarda normal kontrole göre ICAM-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (16). ICAM-1 düzeyleri bizim çalışmamız ile aynı yöndedir. VCAM-1 düzeylerinin daha yüksek oluşu ise hastaların karakteristik özelliklerinden, adezyon moleküllerinin bir çok faktör tarafından düzenlenmesinden veya yöntemden kaynaklanıyor olabilir.

VCAM-1 ve ICAM-1'in yüksek serum düzeylerinin yaşlı depresif hastalarda da gösterilmesi osteoaritin çoğunlukla yaşlı hastalarda

gözlenmesi nedeniyle osteoartrit patogenezinin adezyon molekülleri ile ilişkisini desteklemektedir (17). Ayrıca bu çalışmada CRP ile ICAM-1 düzeyleri arasında bulunan anlamlı ilişki literatür ile uyumludur (18).

Bu bulgular göstermektedir ki, osteoartritte görülen kemik ve kıkırdak değişiklikleri adezyon moleküllerinin serum düzeylerini etkilemektedir. ICAM-1'in çözünür formlarının hücrelerden salınımı hücre hasarının ve inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak osteoartritli hastalarda yararlı bir belirleyici ve değerlendirme amaçlı bir test olarak kullanılabilir kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

- Sfikakis PP, Tsokos GC. Clinical use of the measurement of soluble cell adhesion molecules in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4(3): 241-246.
- Jude EB, Douglas JT, Anderson SG, Young MJ, Boulton AJM. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Eur J of Int Med* 2002; 13 : 185-189.
- Blann AD, McCollum CN. Circulating endothelial / leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 151-4.
- Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz BZ, Mandecki T, Janowska J, Szulc A, et al. Serum Levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *Int J of Cardiology* 2002; 83: 143-150
- Cush JJ, Rothlein R, Lindsley HB, Mainolfi EA, Lipsky PE. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in the sera of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(8): 1098-1102.
- Little AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, et al. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E Selectin, L- selectin and P- selectin) in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36: 164-169.
- Buckle AM, Hogg N. Human memory T cells Express intercellular adhesion molecule-1 which can be increased by interleukin 2 and interferon . *Eur J Immunol* 1990; 20: 337-341.
- Sandy JD, Lark MW. Proteolytic degradation of normal and osteoarthritic cartilage matrix. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander LS Eds. *Osteoarthritis*. New York: Oxford University Press, 1998: 84-94.
- Caterson B. Biochemical markers of changes in cartilage metabolism in the pathogenesis of arthritis. *Rheumatology in Europe* 1998; 27: 52-4.
- Karatay S, Kızıltunc A, Yıldırım K, Karanfil RC, Senel K. Effects of different hyaluronic acid products on synovial fluid levels of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in knee osteoarthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 3(3): 330-5.
- St'ovickova J, Hulejova H, Pesakova V, Spacek P, Klezl Z, et al. Relation between cytokines, adhesive immunoglobulins and matrix metalloproteinases in osteoarthritic joints. *Cas Lek Cesk* 2002; 141(17): 155-60.
- Tanaka Y, Morimoto I, Nakano Y, Okada Y, Hirota S, et al. Osteoblasts are regulated by the cellular adhesion through ICAM-1 and VCAM-1. *J Bone Miner Res* 1995; 10(10): 1462-9.
- Schlaak JF, Schwarting A, Knolle P, Meyer zum BKH, Mayet W. Effects of Th1 and Th2 cytokines on cytokine production and ICAM-1 expression on synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(7): 560-5.
- Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, et al. Soluble 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(9): 804-9.
- Montrull HL, Meirovich CI, Strusberg AM, Brizuela NY. Proteoglycan's activation by adhesion molecules and L metalloproteases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1997; 47(4): 237-44
- Cush JJ, Rothlein R, Lindsley HB, Mainolfi EA, Lipsky PE. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in the sera of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(8): 1098-1102.
- Dimopoulos N, Piperi C, Salonicioti A, Mitsionis C, Liappas I et al. Elevation of plasma concentration of adhesion molecules in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(10): 965-71.
- Kageyama N, Nomura M, Nakaya Y, Watanabe T, Ito S. Relationship between adhesion molecules with CRP and changes therein after ARB (Valsartan) administration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Med Invest* 2006; 53(1-2): 134-9.

---

#### Yazışma adresi:

Dr. Mehmet H. Köseoğlu  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
2. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı,  
Basın Sitesi, İzmir  
Tel: 0.232 245 33 73  
E-mail: mkoseoglu@yahoo.com

---