

Romatoid Artritte Serumda Çözünebilir Adezyon Molekülleri Düzeyleri ile Lipid Parametreleri Arasındaki İlişkiler

Relationships Between Serum Levels of Soluble Adhesion Molecules with Lipid Parameters in Rheumatoid Arthritis

Dr. Ayşenur ATAY,^a
Dr. Rezzan GÜNAYDIN,^b
Dr. Aysel HÜR,^a
Dr. Mehmet H. KÖSEOĞLU,^a
Dr. Neşe ÖLMEZ^b

^aII. Biyokimya ve
Klinik Biyokimya Laboratuvarı,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^bFizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği,
İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 16.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ayşenur ATAY
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
II. Biyokimya ve
Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
ayatay35@yahoo.com

ÖZET Amaç: Adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonunun birçok faktör ile birlikte serum lipidleri tarafından da regüle edilebileceği veya birbirleri ile çeşitli yollarla etkileşebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada romatoid artriti (RA) hastalarda inflamatuvar ve immunolojik cevapları içeren çeşitli hücrelerarası ilişkilerde önemli role sahip serum hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve Tümör Nekrosis Faktör-alfa (TNF-alfa) düzeylerinin serum lipid, lipoprotein düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar parametreleri ile etkileşimleri de incelendi. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Amerikan Romatizma Birliği kriterlerine göre RA tanısı alan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ardışık 41 hasta ve 25 inflamatuvar hastalığı olmayan gönüllü alındı. Hastalar aktivite skorlarına göre yüksek ve hafif/orta aktivite grubu olarak 2 gruba incelendi. Tüm hasta ve kontrol grubunda total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG) lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeyleri spektrofotometrik, apolipoprotein A (Apo A) ve B (Apo B) immunotürbidimetrik, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri nefelometrik ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) Westergreen, ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeyleri sandviç tip enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) Friedewald formülü ile hesaplandı. Hastalarda romatoid faktör (RF) düzeyleri nefelometrik yöntem ile ölçüldü. **Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi açısından fark yoktu. ICAM-1, VCAM-1, TNF-alfa ve TK düzeyleri RA hastalarında kontrole göre yüksek bulundu (sırasıyla p= 0.001, p= 0.004, p= 0.014 ve p= 0.009). Hastalık aktivitesi ile ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ICAM-1 düzeyleri ile HDL-K arasında; VCAM-1 düzeyleri ile HDL-K arasında anlamlı negatif, TNF-alfa ile TK, LDL-K ve Apo B arasında anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu görüldü. **Sonuç:** Bu çalışmada RA'lı hastalarda ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına karşın hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadıkları, buna karşın lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine etkilerinin olabileceği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Hücrelerarası yapışma molekülü-1; lipidler; artrit, romatoid;
damar hücre yapışma molekülü-1; tümör nekroze edici faktör-alfa

ABSTRACT Objective: It may be thought that the surface expression of adhesion molecules may be modulated by serum lipids together with many factors, or interact with each other in various ways. The aim of this study was to evaluate the correlations between intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), tumor necrosis factor- alpha (TNF-alfa) -which have important roles in intercellular relationships, inflammatory and immunological responses- and lipid, lipoprotein levels in rheumatoid arthritis (RA). The aim was also to investigate the interaction between clinical and laboratory parameters of disease activity. **Material and Methods:** Forty-one patients fulfilling American College of Rheumatology criteria for a diagnosis of RA and 25 volunteers who had no inflammatory diseases were subsequently accepted to this study. According to activity scores, patients were grouped into two groups as having high or mild to moderate disease activity. Total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), lipoprotein(a) [Lp(a)] levels of all participants were measured spectrophotometrically, while apolipoprotein A (Apo A) and B (Apo B) were measured immunoturbidimetrically. Nephelometry was used for C-reactive protein (CRP) levels, and Westergreen method for erythrocyte sedimentation rate (ESR). ICAM-1, VCAM-1 and TNF-alfa levels were determined by sandwich type enzyme immunoassay (ELISA). Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated using Friedewald's formula. Rheumatoid factor (RF) levels of patients were measured by nephelometry. **Results:** Age, sex and body mass index did not show a statistically significant difference between RA and control subjects (p> 0.05). ICAM-1, VCAM-1, TNF-alfa and total cholesterol levels were higher than control in RA (p= 0.001, p= 0.004, p= 0.014 ve p= 0.009 respectively). There were no correlations between disease activity and ICAM-1, VCAM-1 and TNF-alfa levels. There were negative correlations between ICAM-1-HDL-C levels, and VCAM-1-HDL-C levels. Additionally, positive correlations between TNF-alfa, Apo B, TC and LDL-C levels were observed. **Conclusion:** ICAM-1, VCAM-1 and TNF-alfa levels were found to be significantly higher in RA group in this study, but any parameter has no correlation with disease activity. Besides, it was concluded that there may be some effects of those parameters on lipid and lipoprotein metabolism.

Key Words: Intercellular adhesion molecule-1; lipids; arthritis, rheumatoid;
vascular cell adhesion molecule-1; tumor necrosis factor-alpha

Romatoid artrit, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, eklem, deri, göz, kan damarları ve bazı organların tutulumu ile seyreden, immun hücrelerle çözünebilir araçların önemli rol oynadığı kronik sistemik inflamasyon durumudur. İnflamatuvar hücreler damar duvarına göç etmekte, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile etkileşmekte ve lipid metabolizmalarını etkileyerek aterosklerotik süreçte rol oynamaktadırlar. Framingham risk faktörleri arasında bulunan lipoprotein aktivasyonu ile düzeylerindeki dengesizlik ve gelişen endotelial disfonksiyon, RA'da olası aterosklerozun erken evre bulguları olabilir.^{1,2} Bu nedenlerle RA'de inflamatuvar lipidlerin izlenmesi yeni tedavi hedefleri arasında gösterilmiştir.^{3,4}

Çözünür adezyon 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 birçok 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. Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF-alfa), uyarıcı etkisiyle ICAM-1 ve VCAM-1'in sentezlerini arttırabilmektedir.⁶

Endotelial disfonksiyona yol açan moleküler mekanizmalar hala net olarak açıklanamamış olmasına rağmen adezyon moleküllerinin bu konuda etkilerinin olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır.⁷⁻⁹ Dolaşımda bulunan adezyon moleküllerinin hücre-hücre etkileşimleri ile birçok hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.^{10,11}

Adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonu birçok faktör ile birlikte ateroskleroza neden olan risk faktörlerinden serum lipidleri tarafından da regüle ediliyor olabilir.¹² Ayrıca RA'de aktive olan monosit- makrofaj sistemi hastalık aktivasyonuna göre serum lipoprotein konsantrasyonlarını da de-

ğiştirebilmektedir. Bu çalışmada RA'li hastalarda inflamatuvar ve immunolojik cevapları içeren çeşitli hücrelerarası ilişkilerde önemli role sahip olan ICAM-1 ve VCAM-1 ile TNF-alfa düzeylerinin serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ilişkileri ve hastalık aktivitesi ile etkileşimleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR VE KONTROL GRUBU

Çalışmaya, Amerikan Romatizma Birliği kriterlerine göre RA tanısı konularak Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde izlenmekte olan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ardışık seçilmiş 41 (kadın/erkek= 33/8) hasta alındı. Çalışma prospektif olarak planlandı. Kontrol grubu ise inflamatuvar, metabolik bir hastalığı bulunmayan 25 (kadın/erkek= 21/4) gönüllüden oluşturuldu. Hastaların yaş ortalaması 56.3 ± 11 (29-78) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 51.5 ± 8.8 (33-67) yıl olarak bulundu.

Herhangi bir enfeksiyöz, inflamatuvar, metabolik (diabetes mellitus, tiroid hormon bozuklukları vb), kardiovasküler, periferik damar hastalığı bulunanlar, gebeler, 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olanlar, böbrek yetmezliği, malignite öyküsü olanlar çalışılan adezyon moleküllerinin düzeyini etkileyeceğinden çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca çalışmada lipid ve lipoprotein düzeyleri ile etkileşimler inceleneceğinden lipid düşürücü ve anti-TNF ilaç tedavisi alanlar da çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, sabah tutukluğu süresi, şiş ve ağrılı eklem sayıları kaydedildi. Hastalık aktivitesi DAS28 ile değerlendirildi.¹³ Hastalar DAS28 skorlarına göre yüksek ve hafif/orta aktivite grubu olarak 2 grupta incelendi. DAS28 skoru 5.1 ve üzerinde olanlar (n= 25) yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta grubunda, 5.1 değerinin altında olanlar (n= 16) ise hafif ve orta aktivite grubunda ele alındı.

Kan alımı sırasında tüm hastalar nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanıyordu. İki hasta oral glukokortikoid (2.5-10 mg/gün) tedavisi, 15 hasta metotreksat ve/veya klorokin ve/veya sulfasalazin kombine tedavisi alırken, 16 olgu hem oral gluko-

kortikoid, hem de hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç tedavisi almaktaydı. Sekiz olgu ise herhangi bir ek ilaç kullanmıyordu.

Araştırmaya katılanlar İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamaları çerçevesinde bilgilendirildi. Tüm araştırmacılar Helsinki Deklarasyonunun son metnini imzaladı. Çalışma için hastaların sözlü onamları alındı.

YÖNTEMLER

Kan örnekleri 12-16 saatlik açlıktan sonra, sabah ön kol veninden vakumlu tüplere alındı. Otuz dakika pıhtılaşma için beklendikten sonra 10 dakika 1500 g'de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar en geç bir ay içinde çalışılmak üzere -20°C'de saklandı.

Tüm olgu ve kontrol grubunda total kolesterol (TK), trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) (enzimatik kolorimetrik) spektrofotometrik, lipoprotein(a) [Lp(a)] (lateks aglütinasyon) spektrofotometrik, apolipoprotein A (Apo A) ve B (Apo B) immunotürbidimetrik yöntemle (Abbott Aeroset, IL, ABD) çalışıldı. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) Friedewald formülü¹⁴ ile hesaplandı. C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) düzeyleri nefelometrik yöntemle (Delta, ABD), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) Westergreen yöntemi ile ve lökosit sayıları hemositometre (Cell-Dyn 3500R, ABD) ile ölçüldü. CRP referans değerleri 0-0.8 mg/dl, ESH ise 0-20 mm/saat idi. RF 20 IU/ml'nin üzeri pozitif kabul edildi.

ICAM-1, VCAM-1 Düzeyleri

ICAM-1 ve VCAM-1, iki immunolojik basamaklı sandviç tip enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi (Cellular Communication Investigations, Immunotech, Beckman Coulter, Fransa) ile ölçüldü. İlk basamakta ölçülecek antijen, kuyucuklardaki biotinlenmiş monoklonal antikör tarafından tutuldu ve bağlandı. İkinci basamakta streptavidin-peroksidaz biotinlenmiş antikora bağlandı. İnkübasyondan sonra kuyucuklar yıkandı ve kuyucuğa bağlanmış antijen kompleksi kromojenik bir substrat ilavesi ile saptandı. Standartlar için, 160

ng/ml'lik stok solüsyonundan dilüsyon serileri hazırlandı. Son konsantrasyonları ICAM-1 için 16-4-1-0.25-0 ng/ml, VCAM-1 için 25-12.5-6.25-3.13-1.56-0 ng/ml olacak şekilde ayarlandı. ICAM-1 ve VCAM-1 ölçümlerinde, hasta serum düzeylerinin standart grafiğinde lineer olarak ölçülebilir sınırlara getirilmesi için kit prosedüründe önerildiği şekilde çalışma öncesi ayrı ayrı kendi diluentleri ile 100 kez seyreltildi. Sonuçlar dilüsyon faktörü olan 100 ile çarpılarak hesaplandı. ICAM-1'in ölçüm sensitivitesi bu yöntemle 100 pg/ml, VCAM-1'in 0.74 ng/ml'dir. Testlerin ölçüm içi varyasyon katsayıları sırasıyla (n= 10) %3.5, %2.1 iken, ölçümler arası varyasyon katsayıları ise sırasıyla (n= 10) %3.7, %2.4 olarak bulundu. Kitlere ait katalog numaraları sırasıyla IM3247 ve IM3242 idi.

TNF-alfa Düzeyleri

TNF-alfa ölçümünde ise tek basamakta alkalen fosfataza bağlı bir monoklonal antikör varlığında anti TNF-alfa ile serumlar inkübe edildi. TNF-alfa için 1000-250-62.5-15.6-0 pg/ml idi. Ölçüm içi varyasyon katsayısı (n= 10) %1.6 iken, ölçümler arası varyasyon katsayısı (n= 10) %5.4 olarak bulundu. Katalog numarası IM1121 idi. Tüm absorbans okumaları 450 nm filtrede ELISA okuyucusunda (TKA-1 HD Technolabo A.S.S.I., Milano, İtalya) gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma ve kontrol grubunda ICAM-1 ve VCAM-1, TNF-alfa, ESH, CRP ve lipid parametreleri açısından farklılıklar bağımsız iki grup t testi ile belirlendi. Çalışma grubunda ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa'nın lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ilişkilerini belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Yüksek hastalık aktivitesine sahip olan olgu grubu ile orta ve düşük hastalık aktivitesine sahip olgu grubu arasında ve glukokortikoid kullanan ve kullanmayanlar arasında ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeyleri açısından farklılıklar bağımsız iki grup t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Analizler Windows XP programında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (Version 11; SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı.

TABLO 1: Romatoid artritli çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

	Çalışma grubu (n= 41)	Kontrol grubu (n= 25)	P
Yaş (yıl)*	56.3 ± 11.1	51.5 ± 8.8	> 0.05
Cins (E/K)	8/33	4/21	> 0.05
Hastalık süresi (yıl)*	10 ± 4		
DAS28* skoru	5.4 ± 1.2		
BKİ (kg/m ²)*	26.9 ± 6	24.8 ± 2	> 0.05
RF (+) (%)	73		
ESH (mm/saat)*	25.5 ± 11.9	6.4 ± 3.1	0.001
CRP (mg/dl)*	4.2 ± 3.9	0.7 ± 0.4	0.001
Lökosit (x 10 ³ hücre/mm ³)*	7.3 ± 1.7	5.3 ± 0.5	0.001
ŞES (0-28)*	4.8 ± 0.7		
HES(0-28)*	12.9 ± 1		

RF, romatoid faktör; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein; BKİ, beden kitle indeksi; ŞES, şiş eklem sayısı; HES, hassas eklem sayısı; * Ortalama ± SS.

Veriler %95 güvenlik aralığında ortalama ± Standart sapma (SS) şeklinde gösterildi. P< 0.05 anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1’de çalışma ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur. Çalışma ve kontrol grubunda yaş, cins ve beden kitle indeksi (BKİ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p> 0.05). Romatoid faktör %73 olguda pozitif. Hastaların DAS28 skor ortalamaları 5.4 ± 1.2 olup 25 olgunun DAS28 skoru 5.1’in üzerinde idi.

Tablo 2’de RA’li olgu ve kontrol grubunun lipid, ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeyleri belirtildi. Hastaların ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa serum düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p= 0.001, p= 0.004, p= 0.014). RA’li olgularda TK, kontrol grubuna göre yüksek bulundu (p= 0.009). Diğer lipid ve lipoprotein düzeyleri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p> 0.05).

DAS28 skoru ≥ 5.1 olan hastaların TK, HDL-K, LDL-K, Apo B, Apo A, ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeyleri, DAS28 skoru < 5.1 olan hastaların düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı (p> 0.05) (Tablo 3).

Tedavilerinde oral glukokortikoid alan hastaların, almayan hastalara göre TK ve LDL-K düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p= 0.014, p= 0.035). Ayrıca oral glukokortikoid almayan hastaların, alanlara göre DAS28 skoru yüksekti (p= 0.015) (Tablo 4).

ICAM-1 düzeyleri ile HDL-K (r= -0.349, p= 0.027) ve VCAM-1 düzeyleri ile HDL-K (r= -0.342, p= 0.031) arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. TNF-alfa ile TK (r= 0.342, p= 0.038), LDL-K (r= 0.483, p= 0.003) ve Apo B (r= 0.525, p= 0.02) arasında anlamlı ilişkiler tespit edildi.

TARTIŞMA

RA’de TK yüksekliği, HDL-K düşüklüğü¹⁵ ve Lp(a) artışı olabileceği bildirilmektedir.¹⁶ Ancak kolesterol düzeyinin, RA’de düşük olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda dislipideminin tanımlanabilmesi için kolesterol düzeyinden farklı parametrelere gereksinim vardır.^{17,18} Magaro ve ark. yaptıkları çalışmada, RA’de Apo A1, HDL-K ve Apo B seviyelerinde azalma görmüşlerdir.¹⁹ RA’de tedavi ile HDL-K artışı hastalık aktivitesinde iyileştirme sağlamıştır.²⁰

ICAM-1 ve VCAM-1’in hücre yüzey ekspresyonları ile serum konsantrasyonlarının regülasyonunda birçok faktörün yanı sıra, kan lipidlerinin de rol alabileceği düşünülmektedir. Kan lipid düzeyi yüksekliği, endotelial hasar ve aterosklerotik plak

TABLO 2: Çalışma ve kontrol gruplarında lipid, lipoprotein, ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeyleri.

	Çalışma grubu (n = 41)	Kontrol grubu (n = 25)	P
	Ortalama ± S S	Ortalama ± S S	
TK (mg/dl)	187.5 ± 42	161.2 ± 24	0.009
HDL-K (mg/dl)	49.8 ± 18	51.3 ± 5.6	0.683
LDL-K (mg/dl)	111.5 ± 33	107.5 ± 23	0.741
TG (mg/dl)	127.4 ± 70	115.6 ± 46	0.243
Apo A (mg/dl)	135 ± 35	138 ± 36	0.754
Apo B (mg/dl)	95.7 ± 33	82.4 ± 23	0.080
Lp(a) (mg/dl)	25.6 ± 20.6	22.9 ± 15	0.460
ICAM-1(ng/ml)	161 ± 79	98.6 ± 29	0.001
VCAM-1(ng/ml)	319 ± 99	176 ± 39	0.004
TNF-alfa (pg/ml)	37.16 ± 25.7	25.4 ± 11.3	0.014

TABLO 3: Hastalık aktivitesine göre serum lipid, lipoprotein, ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeyleri.

	DAS28 skoru <5.1 (n=16)	DAS28 skoru ≥5.1 (n = 25)	P
	Ortalama ± S S	Ortalama ± S S	
TK (mg/dl)	185.4 ± 42	188.0 ± 43	> 0.05
HDL-K (mg/dl)	53.7 ± 15	47.7 ± 19	> 0.05
LDL-K (mg/dl)	106.2 ± 34	113.4 ± 33	> 0.05
TG (mg/dl)	119.1 ± 68	132.9 ± 74	> 0.05
Apo A (mg/dl)	141.8 ± 40	133.7 ± 32	> 0.05
Apo B (mg/dl)	88.2 ± 33	105.0 ± 34	> 0.05
Lp(a) (mg/dl)	25.9 ± 26	25.6 ± 20	> 0.05
ICAM-1(ng/ml)	152 ± 65	166.0 ± 89	> 0.05
VCAM-1(ng/ml)	290 ± 95	347.2 ± 73	> 0.05
TNF-alfa (pg/ml)	32.86 ± 23	40.62 ± 27	> 0.05

TABLO 4: Oral glukokortikoid alan hastalarda serum lipid ve lipoprotein ile DAS28 düzeyleri.

	Glukokortikoid alanlar (n= 18)	Glukokortikoid almayanlar (n= 23)	p
	Ortalama ± S S	Ortalama ± S S	
TK (mg/dl)	205.5 ± 38	173.4 ± 39	0.014
HDL-K (mg/dl)	52.5 ± 12	47.8 ± 21	> 0.05
LDL-K (mg/dl)	124.4 ± 37	101.9 ± 27	0.035
TG (mg/dl)	142.7 ± 80	115.3 ± 61	> 0.05
Apo A (mg/dl)	143.9 ± 31	129.1 ± 37	> 0.05
Apo B (mg/dl)	108.6 ± 30	88.9 ± 34	> 0.05
Lp(a) (mg/dl)	29.0 ± 28	22.2 ± 14	0.050
DAS28	4.9 ± 1.2	5.8 ± 1.1	0.015

rüptürü süreçlerinde adezyon moleküllerinin düzeylerinde de artma görülmektedir. Fakat bu artışın, endotelial hasar ve plak rüptürünün bir sebebi mi veya etkisi mi olduğu tam açık değildir.²¹ Bu-

nunla birlikte adezyon molekülleri ve TNF'ün vasküler endotelde disfonksiyona neden olduğu ve aterogenez patogenezinin sorumlu tutulabileceği bildirilmiştir.²²

RA'de klinik aktivasyon göstergeleri sabah tutukluğu, şiş eklem sayısı, hasta eklem sayısı ve aktivite skorudur. İnflamasyon göstergeleri olan CRP ile ESH hastalığının aktivitesi ile de artmaktadır.²³ Sağlıklı kişilerde yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalar CRP'nin miyokardiyal infarktüs mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.²⁴ CRP, RA ve ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalık patogeneğinde bir direkt proinflamatuvar faktör olarak düşünülebilir. İnflamatuvar durumun HDL-K ve Apo A1 metabolizmasını etkilediği²⁵ ve tedavi edilmemiş 42 hastada yapılan çalışmada, CRP ile Apo A1 ve HDL-K arasında korelasyon bulunduğu (sırasıyla $r = -0.44$, $r = -0.35$) bildirilmiştir.²⁶

Bu çalışmada RA'li hastalarda ICAM-1, VCAM-1, TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Lipid ve lipoprotein düzeyleri incelendiğinde ise sadece TK'ün hasta grubunda anlamlı olarak yüksek düzeylerde seyrettiği, HDL-K, LDL-K, TG, Apo A, Apo B ve Lp(a) düzeylerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar göstermediği saptandı.

Bu çalışmada lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeylerinde hastalık aktivitesi yüksek olan hastalar ile olmayanlar arasında farklılık olmadığı görüldü.

TG yüksekliği, LDL-K artışına neden olmakta, daha kolay oksidasyon gelişmekte ve okside formlar endotelial disfonksiyona yol açmaktadır.²⁷ Ayrıca lipoprotein metabolizmasının regülasyonunda monosit- makrofaj sisteminin katkısını gösteren kanıtlar vardır. RA'de aktive olan bu sistem hastalık aktivasyonuna göre serum lipoprotein konsantrasyonlarını değiştirebilir, HDL-K katabolizmasını arttırabilir. Humoral immunitedeki bozukluklar lipoprotein metabolizmasını antikorların apolipoproteinlere ve reseptörlerine bağlanması veya lipoprotein lipaz veya hepatik lipaz gibi lipolitik enzim aktivitesini bloke ederek değiştirebilirler.²⁸ Ayrıca RA'li hastalarda fosfolipaz A₂ ile ICAM arasında pozitif korelasyon olduğu da bildirilmiştir.²⁹

TNF-alfa, lipoprotein lipaz aktivitesini etkileyerek dislipoproteinemiye neden olabilmektedir.³⁰ TNF-alfa, inflamatuvar hastalıklarda CRP gibi hem lokal hem de sistemik cevabı etkileyebilmektedir. TNF-alfa, RA'de sadece inflamatuvar ve endotelial hücreleri aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda protrombotik durumları, insülin rezistansını etkileyerek ve dislipidemiye neden olarak aterosklerozu indükleyebilir.³¹ TNF ile HDL-K ve Apo A negatif korele bulunmuştur.³² Bu çalışmada TNF-alfa, TK, LDL-K ve Apo B düzeyleri ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Anti TNF-alfa tedavilerinin HDL-K'ü arttırdığı gösterilmiştir.³³

Aterosklerozun inflamatuvar belirteci olarak araştırılmakta olan birçok faktörden biri de VCAM-1'dir ve LDL-K'ün reseptör aracılı olmayan katabolizmasında retiküloendotelial sistem hücrelerinde gösterilmiştir.³⁴ Bu çalışmada VCAM-1 ile HDL-K ve ICAM-1 ile HDL-K düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmış olmakla birlikte, VCAM-1 ile TG arasında korelasyon bulunamaması literatür ile uyumlu değildi.⁶

Oral glukokortikoidler ile kombine edilmiş tedavilerde aterojenik indeks (TK/ HDL-K) hızla artmaktadır. Bu çalışmada da oral glukokortikoid kullanımının TK, LDL-K, Lp(a) düzeylerine etkisinin olduğu, bununla birlikte DAS28 skorunun glukokortikoid tedavisi almayanlarda yüksek bulunması nedeniyle hastalık aktivitesinin lipid düzeylerini etkilemediği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, RA'li hastalarda ICAM-1, VCAM-1 ve TNF-alfa düzeyleri yüksek bulunmasına karşın hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı, buna karşın lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine etkilerinin olabilecekleri ve oral glukokortikoid kullanımının lipid düzeylerinde değişikliğe neden olabileceği ortaya çıkmıştır. RA'li hastalarda gelişmiş olan inflamasyon ve adezyon moleküllerindeki artış, lipoprotein metabolizmasını etkileyebilir ve ateroskleroz sürecine birlikte katkıda bulunabilir. Bu nedenle hastalar tedavileri süresince ve özellikle oral glukokortikoid tedavisi aldıklarında lipid düzeyleri kontrol edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(1): 11-22.
- Lorber M, Aviram M, Linn S, Scharf Y, Brook JG. Hypocholesterolaemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1985;24(3):250-5.
- Soubrier M, Jouanel P, Mathieu S, Poujol D, Claus D, Dubost JJ, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(1):22-4.
- McMahon M, Brahn E. Inflammatory lipids as a target for therapy in the rheumatic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(8):1213-24.
- Cush JJ, Rothlein R, Lindsley HB, Mainolfi EA, Lipsky PE. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in the sera of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1098-102.
- Buckle AM, Hogg N. Human memory T cells express intercellular adhesion molecule-1 which can be increased by interleukin 2 and interferon-gamma. *Eur J Immunol* 1990;20(2): 337-41.
- Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):72-80.
- Lupatelli G, Lombardi R, Schillaci G. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles. *Am Heart J* 2000;140(3):521-6.
- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett RA. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the atherosclerosis-risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96(12):4219-25.
- Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(2):164-9.
- 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(3):412-8.
- Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 1997;80(6):810-8.
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-8.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
- Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(5):372-81.
- Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002;113(3):188-93.
- Vottery R, Saigal R, Singhal N, Gupta BS. Lipid profile in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *J Assoc Physicians India* 2001;49(12):1188-90.
- Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002;62(11):1599-609.
- Magarò M, Altomonte L, Zoli A, Mirone L, Ruffini MP. Serum lipid pattern and apolipoproteins (A1 and B100) in active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1991;50(3): 168-70.
- Charles-Schoeman C, Banquerigo ML, Hama S, Navab M, Park GS, Van Lenten BJ, et al. Treatment with an apolipoprotein A-1 mimetic peptide in combination with pravastatin inhibits collagen-induced arthritis. *Clin Immunol* 2008; 127(2):234-44.
- Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandrecki T, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E. Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2002;83(2):143-50.
- Umetani M, Matakı C, Minegishi N, Yamamoto M, Hamakubo T, Kodama T. Function of GATA transcription factors in induction of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 by tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(6):917-22.
- Dündar U, Çiftçi İH, Evcik FD, Aktepe OC, Turel A, Altındış M, et al. [Comparative usefulness of high sensitivity C-reactive protein and C-reactive protein to evaluate inflammation in patients with rheumatoid arthritis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6):834-8.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1219-23.
- Salazar A, Pintó X, Mañá J. Serum amyloid A and high-density lipoprotein cholesterol: serum markers of inflammation in sarcoidosis and other systemic disorders. *Eur J Clin Invest* 2001;31(12):1070-7.
- Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(8):1701-4.
- Hackman A, Abe Y, Insull W Jr, Pownall H, Smith L, Dunn K, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996;93(7):1334-8.
- Kihara S, Matsuzawa Y, Kubo M, Nozaki S, Funahashi T, Yamashita S, et al. Autoimmune hyperchylomicronemia. *N Engl J Med* 1989; 320(19):1255-9.
- Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, Camejo G, Sartipy P, Rosengren B, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2761-7.
- Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin 1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 1985;135(6):3969-71.
- Dixon WG, Symmons DP. What effects might anti-TNFalpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFalpha in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1132-6.
- Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(11):1987-94.
- Allanore Y, Kahan A, Sellam J, Ekindjian OG, Borderie D. Effects of repeated infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2006;365(1-2):143-8.
- Ginsberg H, Goldberg IJ, Wang-Iverson P, Gitler E, Le NA, Gilbert HS, et al. Increased catabolism of native and cyclohexanedione-modified low density lipoprotein in subjects with myeloproliferative diseases. *Arteriosclerosis* 1983;3(3):233-41.