

---

# Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki adezyon molekülleri

Ahmet Selim YURDAKUL<sup>1</sup>, Nevin TACI HOCA<sup>1</sup>, Filiz ÇİMEN<sup>1</sup>, Mustafa BALCI<sup>2</sup>, Şükran ATIKCAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>2</sup> Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

## ÖZET

*Intravasküler lökositlerin inflamasyon dokusuna göçünde rol alan adezyon moleküllerinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) patogeneziindeki yeri tartışmalıdır. Bu çalışmadaki amacımız; stabil KOA'lı hastalar ile sigara içicilerde ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubunda, hem nötrofil hem de lenfositlerde Mac-1 (CD11b/CD18) ve "Lymphocyte Function Associated Antigen-1 (LFA-1)" ile "Solubl Intracellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)" düzeylerini incelemek ve hastalığın şiddeti ile ilgili klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirmektir. KOA tanısı alan ve stabil dönemde olan 24 olgu grup I, sigara içen ancak KOA olmayan 13 olgu grup II ve sigara içmeyen sağlıklı 14 olgu grup III kabul edilerek prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. KOA grubu ise kendi arasında, sigara içen 12 olgu grup IA ve sigara içme öyküsü olmayan ancak biomass maruziyeti olan 12 olgu grup IB olarak incelenmiştir. Tüm olgulardan periferik kan (PK) örneği alınarak; sICAM-1 düzeyi ELISA yöntemi ile, nötrofil ve lenfositlerde bakılan LFA-1 ve Mac-1 düzeyleri ise flow sitometri yöntemi ile belirlenmiştir. I, II ve III. gruplar arasında PK sICAM-1 ile nötrofil ve lenfositlerde bakılan LFA-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. PK nötrofillerinde bakılan Mac-1, grup I'de, grup II ve III'e göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ancak sigara içici grup II ile kontrol grubu olan grup III arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. PK lenfositlerinde bakılan Mac-1 ise, grup I'de, grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup IA ile grup IB arasında herhangi bir adezyon molekülünün düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak; PK nötrofil Mac-1 düzeyinin KOA hastalığının gelişmesiyle beraber azaldığı, PK lenfosit Mac-1 düzeyinin ise sigara içenlerde azaldığı ancak KOA meydana geldikten sonra yükseldiği görülmüştür. Ayrıca hem nötrofil hem de lenfositlerdeki LFA-1 ile sICAM-1 düzeyinde sigara içimine ve/veya KOA'ya bağlı herhangi bir değişiklik olduğu saptanmamıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** KOA, adezyon molekülleri, LFA-1, Mac-1, ICAM-1.

## SUMMARY

*Circulating adhesion molecules in patients with chronic obstructive pulmonary disease*

Yurdakul AS, Taci Hoca N, Cimen F, Balci M, Atikcan S

Ataturk Training and Research Hospital for Chest Disease and Thoracic Surgery, Ankara, Turkey.

*The place of adhesion molecules that have a role in the immigration of intravascular leukocytes to the tissue with inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is controversial. Our purpose in this study*

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ahmet Selim YURDAKUL, Balkiraz Mahallesi, Bucak Sokak, Yükselbaba Apartmanı, No: 31/7,

Abidinpaşa, ANKARA - TURKEY

e-mail: ahmet selim yurdakul@hotmail.com

was to examine the levels of soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and Mac-1 (CD11b/CD18), lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1) in both neutrophils and lymphocytes in stable patients with COPD and in the healthy control groups consisting of non-smokers, and in smokers without COPD and also to evaluate the relationship between the parameters related to the severity of the disease. Peripheral venous blood samples of all the individuals were collected, and levels of sICAM-1 was measured quantitatively with ELISA method. Flow cytometry was used for Mac-1 and LFA-1 levels. Twenty-four stable patients with COPD (group I), 13 smokers (group II) and 14 healthy non-smokers (group III) were included in this study. In the COPD group, 12 smokers patients were considered as group IA, and 12 patients with non-smokers and biomass exposure were considered as group IB. No statistically significant differences were seen in LFA-1 examined in peripheric blood (PB) neutrophils and lymphocytes and sICAM in groups I, II, and III. Mac-1 examined in PB neutrophils was found to be significantly lower in group I when compared to groups II and III, however no difference could be seen in smokers' group of II and the control group III. Mac-1 examined in PB lymphocytes were found to be higher in group I according to group II, however no statistically significant difference was seen between group I and control group. No statistically significant differences were seen in all adhesion molecules levels in group IA and group IB. As a result; it was found that Mac-1 levels in PB neutrophils were decreased with the developing of COPD and Mac-1 levels in PB lymphocytes were decreased in smokers, however increased following the development of COPD. No differences existed in sICAM and LFA-1 levels dependent on smoking and/or COPD.

**Key Words:** COPD, adhesion molecules, LFA-1, Mac-1, ICAM-1.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda yapılan histopatolojik çalışmalarda hava yolunda makrofaj ve T-lenfosit infiltrasyonu ile artmış sayıda nötrofillerin olduğu gösterilmiştir (1-3). Sigara içenlerde periferik hava yollarında inflamatuvar cevap oluşmaktadır (4). Hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda, hem periferik hem de ileri olgularda büyük hava yollarında inflamasyon olduğu bilinmektedir. Ancak ağır sigara içicilerin rölatif olarak küçük bir kısmında hava yolu obstrüksiyonu meydana gelmektedir (5). Meydana gelen inflamatuvar cevabın hangi mekanizma ile bazı insanlarda hava yolu obstrüksiyonu oluştururken bazılarında oluşturmadığı bilinmemektedir.

İntravasküler inflamatuvar hücrelerin, pulmoner interstisyum ve hava yollarına göç etmesinde rol oynayan adezyon molekülleri; selektin, integrin ve immünglobulinler olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır. Dolaşımdaki lökositlerde bulunan integrinler,  $\beta_1$ -integrin olan "Very Late Activation Antigen-4 (VLA-4)" ve  $\beta_2$ -integrin olan CD11a/CD18 [Leucocyte Function-Associated Antigen-1 (LFA-1)], CD11b/CD18 (Mac-1) ve CD11c/CD18 (p150) integrinleridir. İmmünglobulin ailesinde yer alan, endotel ve epitelde bulunan intracellüler adezyon molekülleri (ICAM) ise, ICAM-1 ve ICAM-2'dir (6). Adezyon molekülleri, lökosit hücre reseptörlerinde ligand gibi davranmaktadır. ICAM-1, Mac-1 ve LFA-1'e bağlanarak intravasküler nötrofil ve monositlerin endotele adezyonu ve inflamasyon dokusuna doğru ekstrasvaze olmasına aracılık etmektedir (7,8).

KOAH'lı hastalar ile KOAH'ı olmayan sigara içenlerde bronkoalveoler lavaj, bronş mukozası, akciğer parankimi, serum ve indükte balgamda adezyon moleküllerini inceleyen bazı çalışmalar vardır (6,9-12). Ancak Mac-1, LFA-1 ve "Solubl Intracellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) adezyon moleküllerinin, sigara içimine bağlı periferik hava yollarındaki inflamasyondaki ve KOAH patogenezindeki yeri tartışmalıdır. Bu çalışmadaki amacımız; stabil KOAH'lı hastalar ile sigara içiciler ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubunda, periferik kan (PK)'da, sICAM-1 ile hem nötrofil hem de lenfositlerdeki Mac-1 ve LFA-1 düzeylerini incelemek ve hastalığın şiddeti ile ilgili klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirmektir.

#### MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavi Kılavuzu ve GOLD'a göre KOAH tanısı alan ve stabil dönemde olan 24 olgu ile sigara içen ancak KOAH'ı olmayan 13 olgu ve kontrol grubu olarak sigara içmeyen sağlıklı 14 olgu alınmıştır (13,14). Ayrıca KOAH'lı hasta grubu sigara içen KOAH'lı hastalar ve sigara içmeyen fakat biomass maruziyeti olan KOAH'lı hastalar olarak kendi aralarında iki gruba ayrılmıştır.

Grup I (n= 24): KOAH tanısı alan hastalar,

Grup IA (n= 12): Sigara içen KOAH'lı hastalar,

Grup IB (n= 12): Sigara içmeyen fakat biomass maruziyeti olan KOAH'lı hastalar,

Grup II (n= 13): Sigara içiciler,

Grup III (n= 14): Sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubu.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise; klinik olarak stabil olmayan KOAH'lı hastalar, astım, bronşektazi, akciğer kanseri ve pnömoni gibi ek bir akciğer hastalığı olan veya ilaç kullanımı olan, oral ya da inhaler steroid kullanımı olan KOAH'lı hastalar, sigara kullanan grupta 5 paket/yılın altında olan kişiler, kontrol grubunda ve sigara içen grupta akciğer fonksiyon testleri normal olmayan kişiler, son dört hafta içinde herhangi bir infeksiyöz solunum yolu hastalığı olan veya ilaç kullanan kişiler, 18 yaşından küçük kişiler, çalışmaya gönüllü olarak katılım onayı vermeyenler olarak düzenlenmiştir. Çalışmaya katılan tüm gruplardaki kişiler çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildikten sonra yazılı onayları alınmıştır ve çalışmamız lokal etik komite tarafından onaylanmıştır.

#### Adezyon Moleküllerinin Bakılma Yöntemi

**sICAM-1:** Çalışma için ön koldan alınan venöz kan örneklerinin, pıhtılaşmayı takiben santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Biyolojik aktiviteleri bozulmaması için çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. sICAM-1 ölçümünde hazır ticari kit (Bender Medsystem, Viyana, Avusturya) kullanıldı. Testin çalışma yöntemi kısaca şöyledir: Anti-sICAM-1 monoklonal antikorlar (mab) mikrokuyucuklara yapıştırılmıştır. Hasta serumu kuyucuklara eklendi ve serum örneklerindeki sICAM-1 molekülleri mab'lar ile bağlandı. Bağlanmayanlar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Kuyucuklara HRP işaretli ikinci bir mab eklenerek ilk antikorun yakaladığı sICAM-1 moleküllerine bağlandı. Bağlanmayan antikorlar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ortama HRP ile reaksiyona giren substrat solüsyonu eklendi ve bu reaksiyon sırasında bir renk oluştu. Oluşan bu renk örneklerdeki sICAM-1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Reaksiyon, asit solüsyonu ile sonlandırıldı ve 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri ölçüldü. Beş farklı sICAM-1 dilüsyonda hazırlanan standart eğriden örnek konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı.

**Mac-1 ve LFA-1:** Direkt boyama yöntemi ve immünfloresan tekniği kullanılarak PK nötrofil ve

lenfositlerin yüzeyinde Mac-1 ve LFA-1 molekül ekspresyonları araştırıldı. FITC (fluroscein isotiocyanate) ve PE (phycoerythrin) işaretli anti-human fare orijinli antikorlar kullanıldı. Monoklonal antikorlar Becton Dickinson'dan (Heidelberg, Almanya) sağlandı. Yöntem kısaca şöyledir: 100 µL EDTA'lı tam kana 20 µL monoklonal antikor eklenerek karıştırıldı, +4 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Süre sonunda 2 mL eritrosit lizis solüsyonu ile muamele edildi. Parçalanmış eritrositler yıkanarak uzaklaştırıldı. Geriye kalan lökositler %0.1'lik formaldehit çözeltisi ile tespit edildi. Facscan cihazında kazanımları yapıldı ve cellquest (Becton Dickinson) programı yardımı ile analizleri yapıldı. Her parametre hem lökosit hem de nötrofil topluluğunda analiz edildi. Her hücre topluluğundaki ortalama floresan şiddeti bağlanan antikor miktarı ile doğru orantılıdır. Sonuçlar, her parametre için hücre topluluğunda ifade edilen yüzde değer olarak verildi. Sonuçlar, çalışma gruplarını kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmaması açısından değerlendirilerek verildi.

İstatistiksel değerlendirmede; olguların istatistiksel analizleri SPSS Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Bütün veriler ortalama ± standart sapma olarak saptandı. Gruplar arasında normal dağılım analizi yapıldı. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılması için nonparametrik testler olan Mann-Whitney-U testi, Kruskal Wallis testi ile gruplardaki parametreler arasındaki korelasyonun incelenmesi için Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p< 0.05 düzeyi kabul edilmiştir.

#### BÜLGÜLAR

Stabil KOAH'lı 24 olgu grup I, sigara içen 13 olgu grup II ve sigara içmeyen sağlıklı 14 olgu grup III olmak üzere toplam 51 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. KOAH grubunda; sigara içen 12 olgu grup IA ve sigara içme öyküsü olmayan ancak biomass maruziyeti olan 12 olgu grup IB olarak incelenmiştir. Olguların demografik özellikleri ve pulmoner fonksiyon testi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Grupların adezyon molekül düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve pulmoner fonksiyon testi sonuçları.**

	Yaş (yıl)	Cinsiyet (erkek/kadın)	Sigara (paket-yıl)	FEV <sub>1</sub> (%)
Grup I (n= 24)	60.1 ± 9.8	14/10	27.1 ± 32.5	60.1 ± 12.1
Grup IA (n= 12)	61.1 ± 9.5	12/0	53.7 ± 25.7	58.9 ± 11.7
Grup IB (n= 12)	59.2 ± 10.5	2/10	0	61.3 ± 12.9
Grup II (n= 13)	44.7 ± 7.1	6/7	27.3 ± 10.6	93.6 ± 22.8
Grup III (n= 14)	49.2 ± 6.1	8/6	0	94.8 ± 12.3

**Tablo 2. Grupların serum adezyon molekül düzeyleri.**

	Grup I (n= 24)	Grup IA (n= 12)	Grup IB (n= 12)	Grup II (n= 13)	Grup III (n= 14)
sICAM-1 (ng/mL)	421.7 ± 131.5	460 ± 155.3	383.4 ± 94.1	412.6 ± 131.7	362.6 ± 108.2
LFA-1 (%) (PK nötrofil)	30.1 ± 19.5	29.7 ± 18.2	30.4 ± 21.3	36.6 ± 19.9	40.2 ± 19.7
Mac-1 (%) (PK nötrofil)	94.8 ± 5.2*	93.8 ± 6.4	95.5 ± 4.1	97.6 ± 3.1	97.6 ± 2.8
LFA-1 (%) (PK lenfosit)	74.1 ± 12	75.4 ± 12.3	72.9 ± 12.1	78.9 ± 7.6	77.5 ± 6.1
Mac-1 (%) (PK lenfosit)	25.6 ± 10.3**	24.3 ± 10.8	26.7 ± 10.1	15.6 ± 6.1***	21.2 ± 5

\* Grup I'in hem grup II hem de grup III ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p< 0.05).

\*\* Grup I ve grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p< 0.05).

\*\*\* Grup II ve grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p< 0.05).

Grup I, II ve III arasında PK sICAM-1 ile PK nötrofil ve lenfosit LFA-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05).

PK nötrofil Mac-1 düzeyi ise grup I'de, grup II ve grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p< 0.05). Ancak grup II ile III arasında PK nötrofil Mac-1 düzeyi açısından fark bulunmamıştır (p> 0.05). PK lenfosit Mac-1 düzeyi, grup I'de grup II'ye göre anlamlı oranda yüksek (p< 0.05) ve grup II'de grup III'e göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p< 0.05). Ancak grup I ve grup III arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05).

Grup IA ve grup IB arasında sICAM-1, LFA-1 (PK nötrofil ve lenfosit) ve Mac-1 (PK nötrofil ve lenfosit) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05).

Adezyon moleküllerinin, FEV<sub>1</sub>, yaş ve sigara içme süresi ile ilişkisi Tablo 3'te gösterilmiştir.

KOAH grubu olan grup I'de, sICAM-1 düzeyi ile FEV<sub>1</sub> arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon mevcut iken, adezyon molekülleri ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05).

### TARTIŞMA

KOAH ile ilgili birçok çalışmada, proteinaz-antiproteinaz ve oksidan-antioksidan dengesizliği ile dolaşan sitokinlerde, akut faz cevabı ile ilgili proteinlerde ve dolaşan hücrelerin aktivasyonunda değişiklik olduğu belirtilmiştir (1,8,15,16). Akciğerlerde temelde sigara dumanı ile indüklenen ve daha çok periferde ve parankimde gerçekleşen kronik inflamasyon ve mukus hipersekresyonun patogenezinde yer alan çeşitli hücreler tanımlanmakla birlikte bu hücrelerin ve inflamatuar mediatörlerin KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak anlaşılammıştır.

**Tablo 3. Adezyon moleküllerinin FEV<sub>1</sub>, yaş ve sigara içme süresi ile olan korelasyonu.**

	FEV <sub>1</sub> (%)	Yaş (yıl)	Sigara (paket-yıl)
sICAM-1 (ng/mL)	r: -0.624, p< 0.05*	r: 0.043, p> 0.05	r: 0.222, p> 0.05
LFA-1 (%) (PK nötrofil)	r: -0.029, p> 0.05	r: 0.349, p> 0.05	r: -0.193, p> 0.05
Mac-1 (%) (PK nötrofil)	r: -0.111, p> 0.05	r: 0.125, p> 0.05	r: 0.089, p> 0.05
LFA-1 (%) (PK lenfosit)	r: -0.186, p> 0.05	r: 0.338, p> 0.05	r: -0.356, p> 0.05
Mac-1 (%) (PK lenfosit)	r: -0.181, p> 0.05	r: 0.146, p> 0.05	r: 0.052, p> 0.05

\* KOAH grubu olan grup l'de, sICAM-1 düzeyi ile FEV<sub>1</sub> arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttur (r: -0.624, p< 0.05).

Grupları, sigara içici, KOAH grubu ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubu olarak ayırmak; sigara içimi ve hastalık gelişiminin inflamatuvar hücreler ve mediatörler üzerine olan etkisini bağımsız olarak değerlendirebilmek açısından önemlidir. Sigara içicilerle, sigara içmeyen sağlıklı grup ve KOAH grubu arasında periferik kandaki ICAM-1 ile nötrofil ve lenfositlerdeki Mac-1 ve LFA-1 düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. Ancak PK nötrofil Mac-1 düzeyi, KOAH'lı olan grupta, sigara içici grup veya sigara içmeyen sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Sigara içimine veya biomass maruziyetine bağlı KOAH'lı hasta grupları karşılaştırıldığında, PK nötrofil Mac-1 düzeyi açısından fark bulunmaması ve sigara içici ile sağlıklı kontrol grupları arasında da PK nötrofil Mac-1 düzeyinde farklılık olmaması; PK nötrofil Mac-1 düzeyinin sigara içiminden etkilenmediğini fakat KOAH hastalığının gelişmesiyle beraber azaldığını düşündürmektedir.

Ayrıca sigara içimine veya biomass maruziyetine bağlı KOAH'lı hasta grupları arasında PK lenfosit Mac-1 düzeyi açısından fark saptanmamış olması; PK lenfosit Mac-1 düzeyinin sigara içenlerde azaldığını, KOAH meydana geldikten sonra yükselerek normal düzeye geldiğini göstermektedir. Sigara içimi veya biomass maruziyeti olan KOAH alt gruplarında PK lenfositik ve nötrofilik Mac-1 düzeyi açısından fark saptanmamış olması; adezyon moleküllerinin düzeylerindeki etkilenmenin doğrudan sigara içimine bağlı olmayabileceğini, endotelial hasar ve disfonksiyon,

proteazlar, oksidanlar gibi diğer fizyopatolojik mekanizmalarla ilgili olabileceğini düşünebilir. Ancak bu durum gruplardaki hasta sayısının az olmasına da bağlı olabileceğinden, bu konuda daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Noguera ve arkadaşlarının, KOAH'lı hastalarda PK nötrofillerinden adezyon moleküllerinin salınımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmalarında; kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, stabil KOAH grubunda PK nötrofil Mac-1 düzeyinde artış, sICAM-1 düzeyinde azalma ve LFA-1 düzeyinde ise anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Stabil dönemde ve akut atakta olan KOAH grupları karşılaştırıldığında ise; KOAH akut atağında PK nötrofil Mac-1 ve LFA-1 düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. KOAH'lı hastalarda bazı PK nötrofil adezyon moleküllerinin (Mac-1) salınımının anormal olduğu, akut atak sırasında adezyon molekül salınım paterninde değişiklik olduğu ve düşük sICAM-1 düzeyinin endotelial hasara ve disfonksiyona bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır (17). Çalışmamızda ise, PK nötrofil LFA-1 düzeyi açısından stabil KOAH'lı hastalarla, sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubu arasında fark görülmemiştir. Ancak çalışmamızda PK nötrofil Mac-1 düzeyi, stabil KOAH'lı grupta, sağlıklı kontrol gruba göre düşük bulunmuştur. Noguera ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın aksine, Riise ve arkadaşlarının 19 stabil KOAH'lı ve 13 sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerde yapmış oldukları çalışmalarında ise; sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, stabil KOAH'lı

grupta hem serumda hem de bronşiyal lavajda ICAM-1 düzeyini yüksek bulmuşlardır (12). Di Stefano ve arkadaşlarının, KOAH'lı, sigara içici ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol olgularında yapmış oldukları çalışmada, bronş biyopsilerinin immünohistokimyasal incelenmesinde KOAH'lı hastalarda bazal epitelyal hücrelerde ICAM-1 salınımının arttığını görmüşlerdir. Sigara içimine bağlı endotelyal hasar olduğu bilinmektedir ve endotelyal hasara bağlı olarak teorikte ICAM-1 düzeyinde artış olması beklenirken, bu çalışmada sigara içenlerle içmeyenler arasında ICAM-1 düzeyi açısından farklılık görülmemiş ve KOAH'lı hastalarda artan adezyon molekül (ICAM-1 ve E-selektin) salınımının sigara içimine bağlı olmadığı, hastalığın yapısıyla ilgili olduğu sonucuna varmışlardır (9). Çalışmamızda ICAM-1 düzeyi stabil KOAH'lılar, sigara içiciler ve sigara içmeyen sağlıklı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Gonzalez ve arkadaşlarının hava yolu obstrüksiyonu olan sigara içen 10 olgu ve hava yolu obstrüksiyonu olmayan 10 sigara içen olgunun rezeke edilen akciğer dokusunda Mac-1, LFA-1 ve ICAM-1'i de içeren birçok adezyon molekülünün immünohistokimyasal olarak incelendiği çalışmalarında; hava yolu obstrüksiyonu olanlarla olmayanlar arasında adezyon molekül düzeyi açısından hiçbir fark olmadığı ve bu adezyon moleküllerinden hiçbirinin hava yolundaki yapısal değişiklik ve obstrüksiyonun patogeneğinde rol almadığı sonucuna varmışlardır (6).

Adezyon moleküllerinin hastalığın şiddeti ile ilgili klinik parametrelerle olan ilişkisini incelediğimizde; sICAM-1 düzeyi ile FEV<sub>1</sub> arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. E-selektin ve sICAM'ın salınımı, özellikle interlökin-1β ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) gibi çeşitli sitokinlerle regüle edilir (18). Di Stefano ve arkadaşları, bu sitokinlerin düzeyi ile hava yolu obstrüksiyonu arasında ilişki olduğunu ve adezyon moleküllerinin düzeyinde artış olabileceğini belirtmişlerdir (9). Ayrıca KOAH'lı hastalarda, epitelyal hücrelerin aktivasyonu ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki mevcuttur. Adezyon molekülleri içinde yer alan sICAM-1, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve hava yollarına göç etmesinde anahtar bir rol oynar (19). Zheng ve arkadaşlarının bronşektazili hastalarda

yapmış olduğu çalışmalarında da, sICAM-1 düzeyi ile FEV<sub>1</sub> arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (20).

Sonuç olarak; PK nötrofil Mac-1 düzeyinin KOAH hastalığının gelişmesiyle beraber azaldığı, PK lenfosit Mac-1 düzeyinin ise sigara içenlerde azaldığı ancak KOAH meydana geldikten sonra yükseldiği görülmüştür. Ayrıca periferik kandaki hem nötrofil hem de lenfositlerdeki LFA-1 ile sICAM-1 düzeyinde sigara içimine ve KOAH'a bağlı herhangi bir değişiklik olduğu saptanmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-80.
2. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, et al. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1666-72.
3. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.
4. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathological changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755-8.
5. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, et al. The detection of small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 989-94.
6. Gonzalez S, Hards J, van Eeden S, et al. The expression of adhesion molecules in cigarette smoke-induced airways obstruction. *Eur Respir J* 1996; 9: 1995-2001.
7. Popper HH, Pailer S, Wurzing G, et al. Expression of adhesion molecules in allergic lung diseases. *Virchows Arch* 2002; 440: 172-80.
8. Albelda SM. Endothelial and epithelial cell adhesion molecules. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 195-203.
9. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 803-10.
10. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, et al. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123: 778-83.
11. Noguera A, Batle S, Miralles C, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 432-7.
12. Riise GC, Larsson S, Löfdahl CG, et al. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1673-7.

13. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Erdiç E, Erk M, Tatlıcıoğlu T, Kocabaş A, Süerdem M, Umut S, Mirici A, Yılmaz V. KOAH Çalışma Grubu, 1. Baskı. Turgut Yayıncılık, 2000.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report, 2001.
15. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121: 127-30.
16. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-88.
17. Noguera A, Busquets X, Saucedo J, et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1664-8.
18. Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick DL, et al. Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. *J Immunol* 1986; 136: 1680-7.
19. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
20. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, et al. Up-regulation of circulating adhesion molecules in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2000; 16: 691-6.