

Adezyon Molekülleri ve Deri Hastalıklarındaki Rolü

ADHESION MOLECULES AND THEIR ROLES IN SKIN DISEASES

Alev EKEN*, Seray KÜLCÜ ÇAKMAK**

* Doç.Dr., SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği,

** Dr., SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Özet

Adezyon molekülleri (AM) hücreler arası matriks veya diğer hücreler arasındaki adezyonu sağlayan ligant veya reseptörlerden oluşan heterojen bir gruptur. Hücre adezyonunun önemi, immün ve inflamatuvar olaylar, tümör hücrelerinin büyümesi, metastazı ve yara iyileşmesi gibi bir çok fizyolojik ve patolojik olaylarda rol almaktadır. AM'ler moleküler, yapısal ve fonksiyonel farklılıkları göz önüne alındığında; selektinler, integrinler, immünoglobulin üst ailesi ve katedrinler gibi dört ana grupta toplanır. Bu yazıda önce AM'ler tanımlanmış ve bu ailenin üyeleri anlatılmıştır. Daha sonra AM'lerin deri hastalıklarındaki patofizyolojik etkileri değerlendirilmiş ve konuyla ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hücre adezyon molekülleri,
Lökosit adezyonu, Adezyon kaskadı

T Klin Dermatoloji 2003, 13:183-196

Summary

Adhesion molecules (AM) are a heterogenous class of ligands or receptors that mediate cell adhesion either to the other cells or to the extracellular matrix. Cell adhesion is of fundamental importance to an impressive number of physiological and pathological process, including the immune and inflammatory processes of the growth and metastatic diffusion of tumoral cells and wound healing. On the basis of molecular, structural and functional differences, adhesion molecules have been separated into four main groups: the selectins, the integrins, the immunoglobulin superfamily and a group that belongs to the cadherins. This article first summarizes the features that distinguish the families of adhesion molecules, then the pathophysiological role of adhesion molecules in skin disease and the literature was reviewed.

Key Words: Cell adhesion molecules, Adhesion of leucocyte,
Adhesion cascade

T Klin J Dermatol 2003, 13:183-196

Adezyon olayı, lökosit ve endotel yüzeyindeki adezyon molekül (AM)'leri ile gerçekleşir. AM'ler hücre yüzeyinde yapısal olarak bulunabilen ya da bazı uyarılar ile (çeşitli kimyasal mediyatörler vb.) hücre yüzeyinde beliren, hücrelerin birbirine ve hücreler arası matrikse bağlanmasını sağlayan, "yaşamın yapıştırıcısı" olarak tanımlanan moleküllerdir (1-3).

Adezyon molekülleri; sadece antijen sunumu, lökositlerin aktivasyonu, lökositlerin inflamatuvar alana göçü, hedef hücrenin eritilmesi gibi hücre-hücre etkileşimini gerektiren immün ve inflamatuvar olaylarda değil, embriyogenez, yara iyileşmesi ve metastaz gibi yaşamsal biyolojik olaylarda da rol alırlar (1-10).

Bu derlemede; AM'ler ve bu ailenin iyi tanımlanmış üyeleri, lenfosit ve nötrofillerin

inflamasyon sırasında AM'ler ile olan etkileşimleri (adezyon kaskadı), adezyon moleküllerinin dermal dokularda ve dolaşımdaki ekspresyonları, dermatolojik hastalıklarda patofizyolojik etkileri ve klinikteki önemleri, kısaca AM'lere karşı yeni tedavi yaklaşımlarının gelişimi üzerinde durulacaktır.

Bugüne kadar sayıları yüzü aşan adezyon molekülü tanımlanmıştır. Biyokimyasal yapılarına göre, benzer yapıdaki moleküller bir araya gelerek aileleri oluştururlar. En iyi tanımlanan AM aileleri Tablo 1'de özetlenmiştir (2-3).

Selektinler

Selektinler lökosit-endotel ve trombosit-endotel adezyonunda önemli rolü olan moleküllerdir. İnflamatuvar yanıtın erken safhasında rol alırlar. Lökosit, trombosit ve endotelial hücrelerde

Tablo 1. En iyi tanımlanan AM aileleri

Selektinler
E-selektin (CD62E;ELAM-1= <i>Endothelial-Leucocytes Adhesion Molecule-1</i>)
P-selektin (CD62P)
L-selektin (CD62L)
İmmünoglobulin üst ailesi
ICAM-1 (<i>Inter Celluler Adhesion Molecule -1</i>)
VCAM-1 (<i>Vascular Cell Adhesion Molecule -1</i>)
PECAM-1 (<i>Platelet - Endothelial Cell Adhesion Molecule -1</i>)
İntegrinler
β_2 integrin (LFA-1= <i>Leucocyte Function Associated Antigen -1</i> ; Mac-1 = <i>Macrophage Antigen - 1</i>)
β_1 integrin (VLA-4= <i>Very Late Activation Antigen -4</i>)
Katedrinler
E-katedrin
N-katedrin
P-katedrin

eksprese olan Ca bağımlı tip I transmembran glikoproteinleridir. Selektin adı lektin yapısının varlığı ve bu moleküllerin selektif fonksiyonları nedeniyle verilmiştir (1-10,12). Bu ailenin her üyesi orijinal olarak hangi hücrenin üzerinde bulunduğuna göre isimlendirilmiştir. E- selektin endotelde, L selektin lenfositlerde, P- selektin plateletlerde ve endotelde bulunur (Tablo 1) (2-3).

E-selektin, normal endotel yüzeyinde bulunmaz. Endotel hücresi IL-1, TNF veya lipopolisakkarit ile uyarıldığında eksprese edilir. P-selektin ile birlikte lökosit-endotel adezyonunun erken evresinde oldukça önemlidirler. L-selektin molekülünde bulunan Lewis X oligosakkaridinin sialillenmiş formlarını tanırlar ve ligand olarak kullanırlar(1-10).

L-selektin, E-selektin ve P-selektin için ligand rolü oynar. Granülosit, monosit ve lenfositlerin çoğunda yapısal olarak bulunur. Hafıza T hücrelerinde bulunmaz. Hücre membranlarında maturasyon sırasında belirir ve lökositlerin aktifleşmiş endotele bağlanana kadar varlığını sürdürür. Enflamasyonda ortaya çıkan sitokinlerin uyardığı endotel tarafından aktifleştirilir. Daha sonra B2

İntegrinlerin aktivasyonu ile gerçek adezyon oluştuktan sonra Lselektin hücre yüzeyinden lökositlerin kemokin ve forbol esterleri ile uyarılması sonucu proteolitik mekanizma ile ayrılıp lökositlerin yüzeyinden ortama dökülür (1-10,11).

P-selektin, hem plateletlerin α granüllerinde, hem de endotel hücrelerinin Weibel –Palade cisimciklerinde bulunur. Endotelde histamin, bradikinin, LTC4 gibi uyarıların etkisi ile hızla hücre yüzeyine doğru yer değiştirir. İnflamasyon olayında ortaya çıkan ilk selektin molekülüdür, aktif trombositlerin inflamasyon bölgesindeki lökositlere bağlanmasında da rol oynar. Nötrofillerin trombüle agregasyonu fibrin formasyonunu kolaylaştırır (1-10).

Selektinlerin başlıca ligandı sialyl LewisX ve sialyl Lewis A'dır. Bu şekilde lökositler ile vasküler endotel arasında geçici bağlantılar kurulur (12).

İmmünoglobulin Üst Ailesi

İmmünoglobulin (Ig)'ler ile homoloji gösteren moleküllerdir. İntegrinler için ligant ya da karşı reseptör görevi görürler. Üç boyutlu yapılarındaki değişken bölgeleri antikorlar gibi sonsuz değişkenlik gösterir. antijen tanınmasında (C_1 tip), kompleman bağlanmasında, hücre adezyonunda (C_2 tip) önemli olan hücre yüzey proteinleridir. C_2 tip proteinler, korunmuş sistein sekansları içeren, hücre dışında çok sayıda Ig'e benzer domainleri olan proteinlerdir (1,3).

Bu ailenin üyeleri : Endotel hücreleri tarafından eksprese edilen Ig üst ailesine ait adezyon molekülleri (Tablo 2) şunlardır; Hücreler Arası Adezyon Molekülleri: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, Damar Hücresi Adezyon Molekülleri: VCAM-1, Trombosit-Endotel Hücre Adezyon Molekülü : PECAM-1, Mukozal Hücre Adezyon Molekülü (Mucosal adressin Cell Adhesion Molecules): MadCAM-1 (1-3.)

Ig üst ailesinden C_2 tip proteinlerin en önemlileri şunlardır: CD_{2} , CD_{58} (LFA-3), CD_{56} (N-CAM= Neural-Cell Adhesion Molecule) (1-3)

Antijen tanınmasında rol alan adezyon molekülleri şunlardır; immünoglobulinler,T-lenfosit reseptörü (TCR), CD_4 , CD_8 , MHC (Klas I ve II) (1-3).

Tablo 2. Ig üst ailesine ait adezyon molekülleri

İsmi	Diğer İsmi	Ligantı/Karşı Reseptörü	Buldukları Başlıca Hücreler
ICAM-1	CD ₅₄	LFA-1 ($\alpha_1\beta_2$)(CD _{11a} /CD ₁₈) Mac-1 ($\alpha_1\beta_2$)	Aktifleşmiş lökositler, Fibroblastlar, Endotel hücreleri, Aktifleşmiş keratinositler
ICAM-2	CD ₁₀₂	LFA-1	Endotel hücreleri
ICAM-3	CD ₅₀	LFA-1	Aktifleşmiş lökositler
VCAM-1	CD ₁₀₆	VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$)(CD _{49d} /C ₉)	Aktifleşmiş endotelhücreci, Makrofajlar, Dendritik hücreler
CD ₂	LFA-2	LFA-3	Lenfositler
LFA-3	CD ₅₈	CD ₂	Birçok hücre
MadCAM-1	-	$\alpha_4\beta_7$	Mukozal endotel hücreci
PECAM-1	CD ₃₁	CD	Lökosit, Endotel hücreci, Trombosit

ICAM-1: Lökositlerde, fibroblastlarda, epitel ve endotel hücrelerinde, keratinositlerde ve düz kas hücrelerinde eksprese edilir. Normal endotelde ekspresyonu düşüktür. TNF α , IFN γ ve IL-1 gibi sitokinlerle endotel uyarıldığında ekspresyonları artar. Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında ve tümoral hücrelerde belirgindir. ICAM-1, integrin ailesinden tüm lökositlerde bulunan LFA-1 ve esas olarak nötrofillerde, monositlerde ve eozinofillerde bulunan Mac-1 ile etkileşir (1-10).

ICAM-1'in ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile solubil formu (sICAM-1) oluşur. Bunun plazma düzeyleri, hastalıklarda inflamasyonun önemi ile paralellik gösterir. sICAM-1'in serum düzeyleri pek çok enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda artmıştır. Serum ICAM-1 düzeyi malin patolojilerde hastalık aktivitesinin bir göstergesidir (Dolaşımda bulunan ICAM-1 sitotoksik T-hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin (Natural Killer -NK) tümör hücrelerine tutunmasını önlemektedir, bu da malin hücrelerin organizmanın immün yanıtından kurtulabilmesinin önemli bir nedeni olarak gösterilmektedir) (1-10).

ICAM-2: Bu moleküllerde LFA-1 için ligant görevi görür. ICAM-2 endotel hücrelerinde, monositlerde ve lenfositlerde bulunur, ancak sitokinlerden etkilenmez (1-10).

ICAM-3 endotel hücrelerinde bulunmaz, yalnızca lökositlerde bulunur. İmmün yanıtın başlangıcında rol aldığı düşünülmektedir. T-lenfositlerin adezyonunda rol alır (1-10).

VCAM-1: Aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. T-lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonu ile görevlidir. Ligantı, β_1 ailesinden VLA-4'dür. Normal endotel hücrelerinde (istirahatteki endotelde) yapısal olarak bulunmaz. IL-1, TNF- α ve endotoksin ile stimülasyonu izleyerek, 2 saatte eksprese olur, 24 saatte pik yapar, ve etkisi 48 saat devam eder. Endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonu kronik inflamasyon alanlarında belirgindir. Endotel üzerinde VCAM-1 ekspresyonu eozinofil toplanmasında da etkili olabilir ve dolayısıyla allerjik hastalıklarda önemli rol oynayabilir. IL-4 ve IFN- γ da VCAM-1 ekspresyonunda artışa sebep olurlar (1-10).

NCAM: Ekspresyonu ilk kez sinir hücrelerinde saptandığı için bu adı almıştır. NK hücreleri ile tümör hücrelerinin adezyonunu sağlar (1-3).

PECAM-1, CD31: Trombosit-endotel adezyonunda rolü olduğu ileri sürülmektedir (1-3).

MadCAM-1: En son klonlanan hücre AM'sidir. Mukozal endotelin üzerinde eksprese

Tablo 3. İntegrinler

İsmi	Diğer İsmi	Ligantı/Karşı Reseptörü	Buldukları Başlıca Hücreler
β_1 integrinler			
VLA-1	$\alpha_1\beta_1$ CD _{49a} /CD ₂₉	Laminin, Kollajen	Aktif T ve B lenfositler, Fibroblastlar
VLA-2	$\alpha_2\beta_1$ CD _{49b} /CD ₂₉	Laminin, Kollajen	T lenfosit, Trombosit, Fibroblast, Endotel
VLA-3	$\alpha_3\beta_1$ CD _{49c} /CD ₂₉	Fibronektin, Laminin, Kollajen	Epitel, Fibroblast
VLA-4	$\alpha_4\beta_1$ CD _{49d} /CD ₂₉	Fibronektin, VCAM-1	Lenfosit, Monosit, Eosinofil, Fibroblast
VLA-5	$\alpha_5\beta_1$ CD _{49e} /CD ₂₉	Fibronektin	Lenfosit, Monosit, Fibroblast
VLA-6	$\alpha_6\beta_1$ CD _{49f} /CD ₂₉	Laminin	Lökosit
β_2 integrinler			
LFA-1	$\alpha_L\beta_2$ CD _{11a} /CD ₁₈	ICAM-1, -2, -3	Lenfosit, Monosit, Granülosit, NK hücresi
Mac-1	$\alpha_M\beta_2$ CD _{11b} /CD ₁₈	ICAM-1, iC _{3b}	Monosit, Granülosit, NK hücresi
P150/95	$\alpha_X\beta_2$ CD _{11c} /CD ₁₈	iC _{3b} , Fibrinojen	Monosit, Granülosit, NK hücresi
β_3 integrinler			
VNR	CD ₅₁ /CD ₆₁	Vitronektin, Willebrant faktör, Trombospondin	Monosit, Endotel hücreleri

(VNR= Vitronektin reseptörü)

edilir. Normal mukozal dokuya lenfositlerin selektif olarak yerleşmesini sağlar (1-3).

İntegrinler

Bir hücrenin diğer bir hücre ile integrasyonunu sağlayan hücre yüzey glikoproteinleridir. Kovalan olmayan bağlarla birbirine bağlanmış, birer α ve β zincirlerinden oluşan heterodimer bir yapıya sahiptirler.

Farklı kombinasyonlarda 20 adet integrin molekülü vardır. Beta zincirinin tipine göre başlıca üç integrin alt sınıfı tanımlanmıştır (2,3,9,13).

β_1 integrinler: İntegrinlerin β_1 (CD₂₉) alt grubunun 6 tane farklı α alt grubu ile birleşmesi sonucu oluşurlar (Tablo 3). Antijenik uyarıdan 2-4 hafta sonra T lenfositlerin yüzeyinde ortaya çıktıkları saptandığından bu grup “çok geç aktivasyon molekülleri, VLA” olarak da isimlendirilmiştir.

Bu moleküllerin temel işlevleri lökositlerin hücre dışı matrikse (fibronektin, fibrin, laminin, vitronektin vb...) ve endotele bağlanmalarını sağlamaktır. Hücre dışı matrikse bağlandıklarından yara iyileşmesinde rol alırlar.

β_1 ailesinden yalnızca VLA-4, hücre dışı matriks proteinleri dışında, hücre adezyon molekü-

lü olan VCAM-1'e bağlanarak lenfosit trafiğinde ve yapışmasında rol alır (2,9).

β_2 integrinler: Ekspresyonları lökositlerle sınırlı olduklarından “lökosit integrinleri, LFA-1, CD₁₁/CD₁₈ ailesi” de denir. Lökositlerin dolaşan hücrelerden, yapışan hücrelere dönüşümünde rol oynarlar. Bu durum tipik olarak doku hasarında görülür. Dokuda hasar oluştuğunda lökositlerin adezyon kapasiteleri arttığından endotele yapışırlar. İnflamasyon süreci başlamış olur.

β_2 integrinlerin ortak zinciri olan CD₁₈ genindeki mutasyonlar bu moleküllerin eksikliğine yol açar. Hayatı tehdit edici enfeksiyonların görüldüğü “lökosit adezyon eksikliği sendromu (Leucocyte Adhesion Deficiency Syndrome = LAD-tip1, LAD-tip2)” meydana gelir (2,3,9).

β_3 integrinler (CD61): CD₆₁ zinciri ile bağlanan iki alt ünite tanımlanmıştır.

gp 11b/111a: Plateletlere spesifik integrin olup, trombosit agregasyonunda rol alırlar ve genetik eksikliğinde Glanzman trombositopenisi meydana gelir (9,14).

Katedrinler

Homotipik (hem reseptör, hem de ligant görevi gören), komşu hücreler arası bağlantıyı sağla-

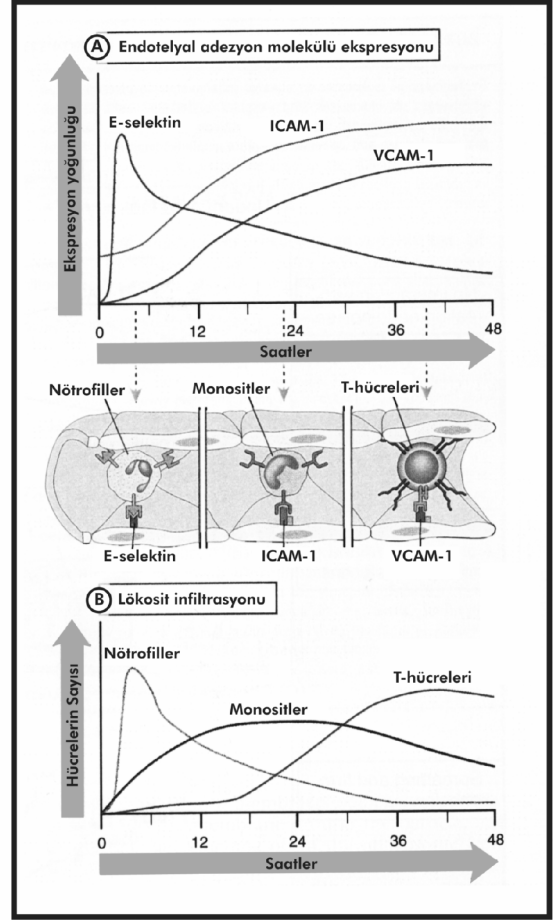
Tablo 4. Akut inflamasyonun komponentleri

- | | |
|------|---|
| I. | Vasküler çap değişikliği (<i>vazodilatasyon</i>), kan akımında artış (<i>konjesyon-staz</i>), |
| II. | Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler, permeabilite artışı, buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkışı (<i>ekstravazasyon</i>), |
| III. | Lökositlerin endoteli geçerek (<i>transmigirasyon-göç-emigrasyon</i>) zedelenen bölgede toplanması. |

Lökosit hareketlerinin başında staz sırasında hücrelerin damar içinde periferde doğru yer değiştirmesi ilk adımı oluşturur. Marjinasyon adı verilen bu olay sonrasında lökositler vasküler endotel ile karşı karşıya gelirler. Lökositlerin damar periferinde yuvarlanmaları sırasında önce endotele olan geçici yapışıklıklar, rolling , ardından sıkı yapışıklık yani adezyon olayı gerçekleşir. Daha sonra da lökositler vasküler endotelden kayarcasına geçerek transmigrasyon-göç olayı tamamlanır (2,3,10,17-20).

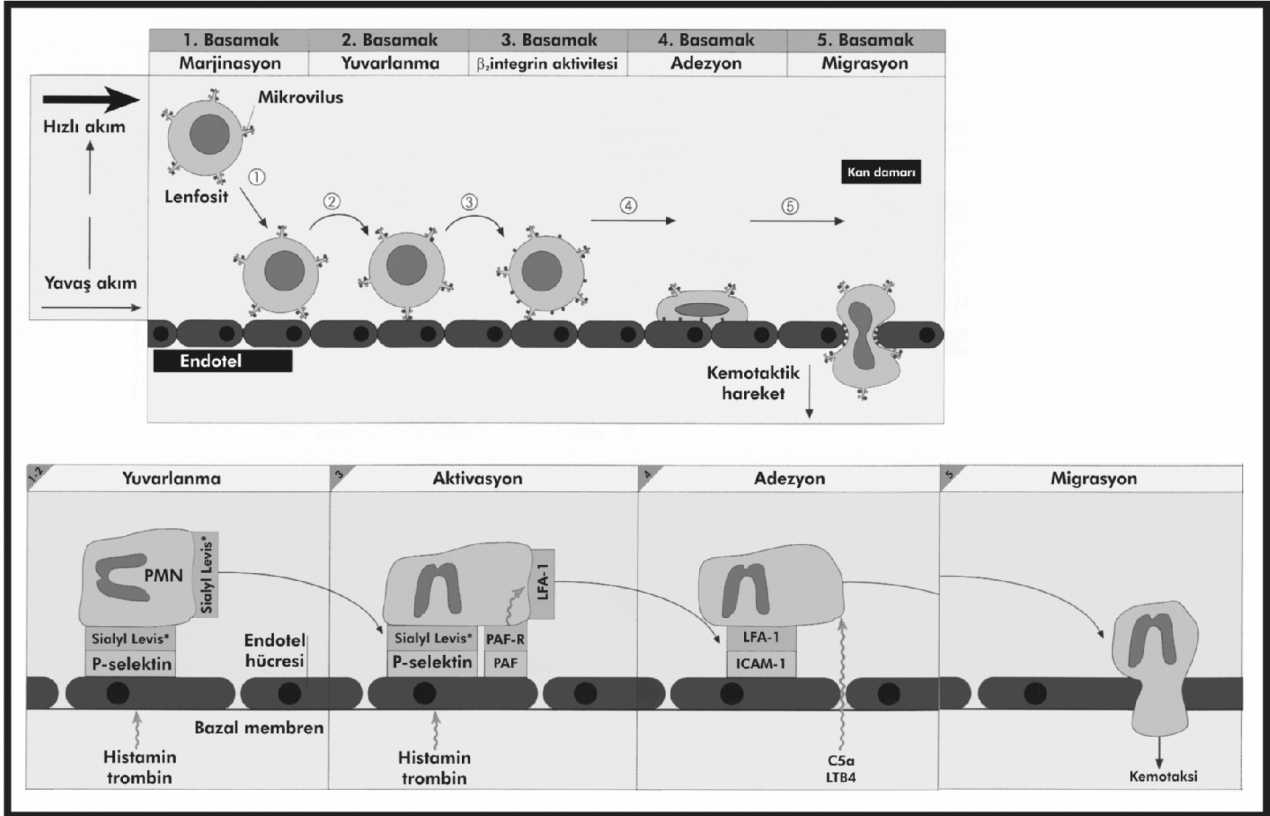
Adezyon olayı, endotel ve lökosit yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile gerçekleşir. Bu hareketler sırasında çeşitli kimyasal mediyatörler (inflamasyonun sebebine bağlı olarak değişmek üzere endotoksin; çeşitli nedenlerle aktifleşmiş makrofajların salgıladığı IL-1, TNF-a gibi sitokinler; C3a, C5a, histamin, LTB4 ve trombin gibi) işlemi yönlendirir (2,3,14).

Lökosit hareketlerinde endotele geçici yapışıklıklar şeklinde açıkladığımız rolling olayı sırasında selektinler görev alır. Lökositler ve endotel hücreleri arasında ilk ilişki selektin ligand etkileşimi ile olmaktadır. İnflamatuvar yanıt sırasında endotel hücrelerinin IL-1, TNF- α gibi sitokinlerce uyarılmaları sonucu lökositler ve endotel hücrelerinden selektinler ve ligandları eksprese olurlar. Selektinlerin ligandları ile bağlanması sonucu lökositler önce endotelde yuvarlanır ve bunun sonucu zayıf adezyon oluşur. İlk açığa çıkan selektin molekülü endotel hücrelerin Wiebel Palade cisimciklerinde hazır olarak bulunan P selektindir, P selektin hızla hücre yüzeyine hareket eder, daha sonra E selektin sentezi olur. Sonraki fazda,

**Şekil 2.** Lökosit kinetikleri (endotele bağlanan ve dokuya infiltre olan).

endotel hücrelerinde ICAM-1 artar. β_2 integrinlerle etkileşir. Bu sıkı yapışma lökositlerin durmasına sebep olur. Sonunda VCAM-1 artar. Bu VLA-4 taşıyan lenfositlerin ve monositlerin göç etmesinde rol oynar. Nötrofillerde VLA-4 yoktur. Bu nedenle inflamasyon alanında önce nötrofiller, daha sonra mononükleer hücre birikimleri dikkati çeker. Görüldüğü gibi, nötrofil göçünün erken fazında selektinler, daha sonraki süreçlerde integrinler ve immünoglobulin üst ailesinin bazı bireyleri düzenleyip yürütmektedir (Tablo 6) (17-21).

Lenfositler vücutta devamlı dolaşım halindedir. Lenfositler HEV (High Endothelial Venule) adını alan özelleşmiş postkapiller venüllerden dolaşımı terk edip, lenfoid dokulara göç ederler. Bu göç (homing) sırasında, bazı lenfosit gruplarının



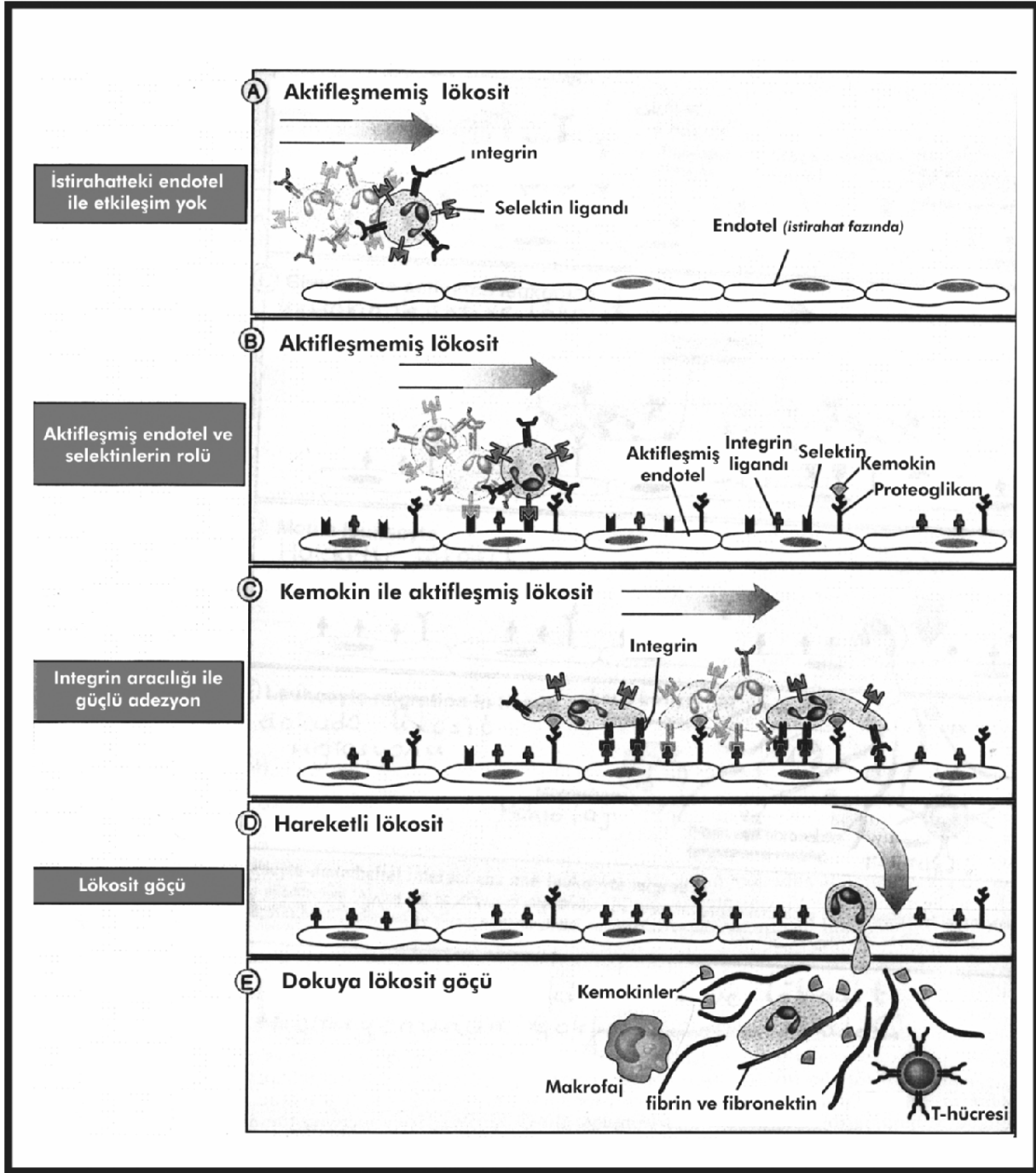
Şekil 3. Lenfosit aktivasyonu ve adezyon kaskadı.

belirli lenfoid dokulara yerleşmesi dikkati çeker. Bu seçiciliği sağlayan lenfositlerdeki reseptörlere homing reseptörleri, bunların endotel hücrelerinde bağlandıkları ligantlarına adresin adı verilir. Fonksiyonel olarak başlıca dört grup adresin sayılabilir. Periferik lenf nodu (PNAd); Peyyer plakları, apendiks gibi mukozal lenf nodu (Mad); sinoviyum ve deri adresinleri gibi. En iyi bilinen periferik lenf nodu adresinleri GlyCAM-1 ve CD34; mukozal adresin MadCAM-1'dir (4,6).

Deride inflamatuvar cevabın gelişiminde ; vasküler endotelial hücreler, reaksiyonun merkezini oluşturur. Lökositlerin inflamatuvar alana geçişindeki temel olay, vasküler endotelden migrasyonudur. Bu migrasyon lökosit ve vasküler endotel hücre yüzeylerindeki spesifik hücre adezyon molekülleri ile kontrol edilir. Deride ; E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 molekülleri, bu inflamasyonun anahtar role sahiptirler. Nor-

mal, sağlıklı kişilerde, deride E-selektin ve VCAM-1 ekspresyonu yoktur, ICAM-1 ekspresyonu ise düşük seviyededir. Aktif dermatit ve psoriasisde lezyonlu deride az miktarda VCAM-1, yüksek seviyede E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonu vardır. Kutanöz T hücreli lenfomada ise yüksek seviyede E-selektin ve VCAM-1 ekspresyonu vardır (19).

Farklı patolojik durumlarda, AM'leri ekspresyonlarındaki bu değişiklikler lökosit kaynaklı sitokinlerin salınımına bağlıdır. Normal ve lezyonsuz deri örneklerinde; E-selektin inflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF- α tarafından uyarılabilir. Farklı hastalık durumlarında VCAM-1 uyarılabilirliği ise şartlara bağlıdır. VCAM-1 sadece inflamasyonlu (spongiyotik dermatit vb...) ve perilezyoner deride (psoriasisde yüzeysel vasküler pleksüsün postkapiller venüllerinde) uyarılabilir. Kutanöz T-hücreli



Şekil 4. Lökosit-endotel etkileşimi ve lökosit göçünün çok aşamalı modeli.

lenfomada ise hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride uyarılabilir (3,14).

AM'ler ile dermatolojik hastalıklar arasında ilişki üzerinde pek çok klinik çalışma yapılmış, bu

çalışmaların sonuçları bu hastalıkların tanı ve tedavisinde AM'lerin önemini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle konuyla ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Tablo 5. Lökosit hareketleri

Marjinasyon	: Staz sırasında hücrelerin damar içinde periferik doğru yer değiştirmesidir. Bu olay sonrasında lökositler vasküler endotel ile karşı karşıya gelirler.
Rolling -yuvarlanma, Primer adezyon-tethering	: Lökositlerin damar periferinde yuvarlanmaları sırasında önce endotele geçici yapışıklık olur.
Adezyon	: Damar endoteli ile sıkı-kalıcı yapışıklık
Göç-emigrasyon-transmigrasyon	: Endotelden geçerek ekstrasvasküler alana geçiş
Kemotaksi	: Zedelenen bölgeye doğru ilerleme
Fagositoz	: Zedeleyici etkenin ortadan kaldırılması

İnflamatuvar hastalıklarda (kollajen doku hastalıkları, Wegener granülomatozu-WG vb.) ve neoplazilerde serumda solubl VCAM-1 (sVCAM-1) ve solubl E-selektin (sE-selektin) ekspresyonları

artmış olarak bulunmuştur. Bu artmış serum seviyeleri eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi akut faz reaktanlarındaki artış ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda, Serumda solubl AM'lerin ekspresyonunun artması, inflamasyonun ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı bir parametre olabilir. Örneğin SLE ve dermatomyozitli hastalarda sVCAM-1, WG'de sICAM-1 düzeylerinin hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterdiği saptanmıştır(23). AM'lerin fonksiyonlarının inhibisyonu, otoimmün hastalıklardaki inflamatuvar yanıtın önlenmesi için bir tedavi alternatifi oluşturur. Bu durum antiAM monoklonal antikor (mAb)'ların antiinflamatuvar ve antiromatolojik ajan olarak kullanılabilme olasılığını gündeme getirmiştir (22,24).

Psoriasis ve atopik dermatitli (AD) hastalarda lezyonlu deride, keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada TNF- α aktivitesini yansıtan mast hücreleri, lezyonlu ve lezyonsuz deride sayılmıştır. ICAM-1 ekspresyonundaki artışın, TNF- α ve histamin yolu ile mast hücre degranülasyonuna bağlandığı kabul

Tablo 6. Nötrofilin endotelial bariyerden geçişi sırasında etkili olan mediyatörler

	Selektinler		İntegrinler ve Ig üst ailesi		
	Yuvarlanma	PMNL Aktivasyonu	Adezyon	Migrasyon	Kemotaksi
PMNL	<ul style="list-style-type: none"> SLe^x ve diğer siyaliye, fukosiyaliye yapılar L-selektin 	<ul style="list-style-type: none"> Sitokin, Kemokin ve kemoatraktan reseptörleri 	<ul style="list-style-type: none"> β_1 integrin β_2 integrin β_7 integrin ICAM-3 	<ul style="list-style-type: none"> PECAM-1 LAP (CD47) β_1 integrin β_2 integrin β_7 integrin 	<ul style="list-style-type: none"> β_1 integrin β_2 integrin CD44
Endotel hücresi	<ul style="list-style-type: none"> P-selektin E-selektin L-selektin ligandı CD34 MadCAM-1 	<ul style="list-style-type: none"> Kemokinler (IL-8, MCP-1, MIP1β) PAF E-selektin 	<ul style="list-style-type: none"> ICAM-1 ICAM-2 VCAM-1 MadCAM-1 	<ul style="list-style-type: none"> PECAM-1 LAP(CD47) ICAM-1 VCAM-1 	
Ekstrasvasküler doku	<ul style="list-style-type: none"> Histamin Trombin Oksidan LPS Lökotrienler Sitokinler (IL-1, TNF-α) 	<ul style="list-style-type: none"> Sitokinler (GM-CSF, IL5) Kemoatraktanlar (C5a, FMLP) Kemokinler (IL-8, MCP-1) 	<ul style="list-style-type: none"> Sitokinler (TNF-α, IL-1, IFN-γ, IL-4) 	<ul style="list-style-type: none"> Kemokinler Kemoatraktanlar 	<ul style="list-style-type: none"> Ekstraselüler matriks elemanları Kemokinler Kemoatraktanlar

edilmiştir (25). AD'li hastalarda, TNF- α ve IL-4'ün AM ekspresyonuna etkisini araştıran bir başka çalışmada, normal sağlıklı deride bulunmayan VCAM-1, E-selektin ve P-selektin gibi hücre yüzey proteinleri, lezyonsuz deride tespit edilmiş. Aynı hastalara epikutan aeroallerjenlerin aplikasyonundan sonra AM ekspresyonu, lezyonlu deride belirginleşmiş. Bu çalışmanın sonucunda, AM ekspresyonundaki artışın IL-4'e bağlı olmayıp, diğer sitokin TNF- α 'nın sorumlu olduğu kanısına varılmıştır. Başka bir çalışmada AD'li hastalarda serum E-selektin ekspresyonunun artmış olduğu ve artmış serum düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Tedavi sonucu klinik düzelme ile birlikte serum E-selektin düzeyleri de belirgin olarak düşmüştür (24,26).

Psoriasis vulgaris etyopatogenezinde son yıllarda genetik yatkınlık zemininde, T hücre aracılıklı immün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. T lenfositlerin deriye yönelmesi temel patolojik olaylardan biridir. E-selektinin immün sistem hücrelerinin, özellikle hafıza T hücrelerinin, psoriatik bölgelerdeki epidermise göçünde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. E-selektinin dermal endotelial hücrelerde eksprese edilmesi muhtemelen bu hastalıktaki vasküler aktivasyon ve hasara bağlıdır. Serum E-selektin seviyesi psoriasisli hastalarda hastalık aktivitesinin tayininde kullanılabilir(25).

PUVA tedavisi gören psoriasisli olgularda, tedaviden önce ve tedavi sırasında, lezyonlu deride keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonu gözlenmiştir. Tedaviye yanıt veren olgularda keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonunda azalma olmuş. Birlikte mononükleer hücre infiltratındaki hücre sayısı düşmüştür ve hastalık şiddetinde gerileme gözlenmiştir. Tedavi sırasında keratinositlerde HLA-DR ekspresyonu ise değişkenleşmiş ve hastalık şiddeti ile uyumlu bulunmamıştır (27).

Setirizin tedavisi alan farklı klinik formlardaki psoriasisli olgularda LFA-1, liganları, ICAM-1 ekspresyonu ve sonuçların HLA-DR ekspresyonu ile ilişkisi araştırılmış. Tedaviden sonra dermal endotelial hücreler ve keratinositlerdeki ICAM-1/LFA-1 seviyelerinde ki düşme, setirizin

adezyon molekülleri ekspresyonunu etkilediği düşüncesini getirmiştir. Aynı şekilde tedaviden sonra HLA-DR ekspresyonunun da bloke olduğu gözlenmiştir (28).

D vitamini analoglarının immunolojik etkileri çok çeşitlidir (IL-1, IL-8, IL-10 gibi sitokinlerin ve lenfositlerin aktivasyonunun inhibisyonu vb.). Psoriasis tedavisi sırasında lenfositlerin ve nötrofillerin infiltrasyonunu, IL-8 ve ICAM-1, ELAM-1, LFA-1, VLA-3, VLA-6 gibi AM'lerin ekspresyonlarını azalttıkları tespit edilmiştir (29).

Liken planus'un (LP) patogenezinde AM'lerinin ve mast hücrelerinin rolü araştırılmıştır. Normal dokularda zayıf olarak eksprese edilen VCAM-1'in likenoid lezyonlarda yüksek oranda eksprese edildiği gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda; Mast hücrelerinden degranülasyon sonucu TNF salgılanır. Bu da ICAM-1 ve VCAM-1 gibi endotelial AM'lerin ekspresyonuna neden olur ve bu şekilde lenfosit migrasyonu için yapı hazırlanır. Bu aşamanın LP için karakteristik olan lenfositik infiltrasyonun başlangıcında önemli bir basamak olduğu saptanmıştır (31).

Ülkemizde yapılan bir histopatolojik/immünohistokimyasal çalışmada Behçet hastalığı (BH)'nda ki eritema nodosum (EN) benzeri lezyonlar ile, sebebi bilinmeyen EN lezyonları karşılaştırılmış. Her iki grupta da major histopatolojik bulgular (perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve sekonder vaskülitik değişiklikler) benzermiş. Ancak BH'lerde tromboflebit sıklığı artmış oranda bulunmuş. Endotelial ve inflamatuvar hücre AM ekspresyonunda gruplar arasında belirgin bir fark izlenmemiş. Çalışmanın sonucunda; BH'de EN benzeri lezyonlarda subkutan tromboflebit önemli bir bulgudur ve tanının tek başına fiziksel muayene ile doğrulanamayacağı, BH'de kullanılan AM ekspresyonunu etkilediği bilinen kolşisin'in, sonuçları etkilediği düşüncesine varılmıştır (32). Başka bir çalışmada BH'de serum E ve L-selektin miktarı artmış olarak bulunmuş. Sistemik tutulumu olan olgularda özellikle L-selektin seviyeleri mukokutanöz tutulumu göre daha yüksek bulunmuş, bu yüksekliğin inflamatuvar olaya ve/veya hemostatik değişiklik-

lere bağlı lökosit, endotel ve platelet aktivasyonunu yansıttığı düşüncesine varılmıştır (33).

Aktif jenarilize vitiligolu olgularda, serum sICAM-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre önemli derecede artmış olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, 3 aylık sistemik steroid tedavisinden sonra serum sICAM-1 seviyesinde anlamlı derecede düşme gözlenmiştir. Vitiligolu olgularda sICAM-1 düzeylerinin hastalığın seyri sırasında immünolojik aktivasyonu belirleyen bir markır olabileceği düşüncesine varılmıştır (33).

Palmo-plantar püstüloz (PPP)'lu hastalarda, püstüler lezyonun gelişiminde AM'ler ve onların ligantlarının rolü araştırılmıştır. Psoriasis gibi kronik inflamatuvar deri hastalıklarında aktifleşmiş lökosit ve endotelial hücrelerde AM ekspresyonu artmıştır. Bu artışın lezyonlu bölgeye inflamatuvar hücrelerin toplanmasında temel rolü olduğu önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu çalışmada AM'ler ve onların ligantlarının ekspresyonları dolaşan lökositler, endotelial hücreler, inflamatuvar hücreler ve keratinositlerde çalışılmıştır. Papiller ve subpapiller derimde endotelial hücrelerde ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonu ve lezyonlu epidermiste fokal olarak keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonu anlamlı bir artış göstermiş. Lezyonsuz deride ve normal sağlıklı kontrollerde önemli bir ekspresyon saptanmamış. Lezyonlu deride LFA-1 ve Mac-1 çalışılmış, infiltrate inflamatuvar hücrelerde püstüler lezyonun altında boyanma rapor edilmiştir. AM'lerin nasıl seçici olarak palmar ve plantar bölgelerde eksprese edildiği ise açıklanamamıştır (35).

Eksfoliyatif dermatit etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda klinisyenler AM'ler ile sitokinler arasındaki etkileşime sekonder olarak gelişen bir komplikasyon olduğunu, idyopatik eritrodermi patogenezinde IL-1, TNF- α , IL-2, IL-8 ve ICAM-1'in rol oynadığını savunmaktadırlar (36).

Derinin malin patolojilerinde de AM'lerin rolü/etkisi araştırılmıştır. Normal insan melanositlerinde, hücre kültürleri ve doku seviyesindeki araştırmalarda, bir dizi β 1 ve β 3 integrin ekspresyonu gösterilmiştir. Ancak malin neoplastik

transformasyon ile birlikte ekspresyon seviyesinde bir artış saptanmıştır (37). Primer malin melanoma (PMM) ve metastatik malin melanoma (MMM)'lı hastalarda CD44 ve ICAM-1 ekspresyonu, sağlıklı bireylere oranla, daha yüksek bulunmuştur. Serum ICAM-1 düzeyi MMM' de PMM' ye göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlar ICAM-1 düzeyinin melanomalarda progresyon ile korele olabileceğini düşündürmüştür (38).

E-katedrinin invivo çalışmalarda keratinosit/melanosit bağlantısında rolü olduğu gösterilmiştir. Tümör biyopsisi üzerindeki çalışmalarda ise melanositik tümörlerde katedrin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Clark seviye II ve III melanomalarda ve radyal büyüme fazında E-katedrin saptanmazken, Clark seviye IV ve V 'de ve vertikal büyüme fazında pozitif boyanma (pankatedrin) saptanmıştır. Bazal hücreli karsinomada CD44 ekspresyonu araştırılmış, sonuçlar tümörün invazyonu ve gelişim paterni ile korelasyon göstermiştir. Skuamöz hücreli karsinomada da serum ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda önemli derecede artış tespit edilmiştir. Sonuçlar tümör invazyonu ile uyumlu bulunmuştur (15,39).

Kronik ve dermografik ürtiker, histolojik olarak lezyonel deride yüzeysel lökositik infiltrasyon ile karakteristiktir. Bu hastalıklarda endotelial AM'lerin rolü araştırılmıştır. Dokuda E-selektin, P-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonu immünohistolojik olarak, aynı moleküllerin solubl formları da serumda EIA yöntemi ile değerlendirilmiştir. P-selektin ekspresyonu, normal sağlıklı bireylere göre artmış olarak bulunmuştur. Diğer AM'lerde, her iki ürtikeryal grupta da, önemli derecede bir artış saptanmamıştır. Sonuçlar ürtika plaklarının gelişiminde endotelial P-selektin ekspresyonunun potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (40).

Allerjik kontakt dermatitte sICAM-1, sE-selektin, sVCAM-1 düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (41).

Alopesi areata (AA)'nın etyolojisi bilinmemesine rağmen histolojik olarak folikül etrafında ve içinde lenfosit infiltrasyonunun bulunması, AA'nın

lenfosit/keratinosit etkileşimi ile karakterize lenfosit kökenli bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda. Aktif dönem AA'da bulbus etrafı ve içindeki T lenfosit infiltrasyonuna ilave olarak kıl folikülünün dermal papilla hücrelerinde, ICAM-1 ve HLA-DR moleküllerinde aşırı ekspresyon saptanmıştır. Ayrıca epitel hücrelerinde ve folikül etrafındaki dermal damarlarda ICAM-1, E-selektin ve VCAM-1'in de yoğun ekspresyonu bildirilmiştir. Aynı çalışmada potent bir kontakt allerjen olan difenilsiklopropenon (DCP) (TNF- α seviyesinde artış nedeni ile) ile tedaviden sonra AM'lerin ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. AA'lı hasta ve kontrol gruplarında doku örneklerinde ICAM-1 ekspresyonu araştırılmıştır. Lezyonel bölgelerde bu yüzey molekülleri ekspresyonunda anlamlı derecede artış saptanmıştır (42).

İnflamatuvar yanıt çok iyi düzenlenmiş kompleks bir olay olmakla birlikte, iki kenarı keskin bir bıçak gibidir. Lökosit trafiğinin bozulması ya da inflamatuvar yanıtta başarısız olması durumunda, enfeksiyonun kontrol edilememesi ya da aşırı doku yıkımı olacaktır. Sonuçta fizyolojik dengeler bozulur, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SİYS)' gelişir. SİYS, enfeksiyon kaynaklı patolojik durumlarda ya da enfeksiyon kaynaklı olmayan (tüm vücut travması, hemorajik pankreatit, otoimmün / kronik hastalıklar vb gibi) durumlarda konağın yanıtını ifade eder. Sepsis \rightarrow septik şok \rightarrow DIC \rightarrow akut solunum yetmezliği gibi fatal tablolar sendromun klinik spektrumu oluşturur (17).

Lökosit/endotel etkileşimi aynı zamanda iskemi/reperfüzyon sendromu, eklem inflamasyonu ve ateroskleroza da (LDL, lökosit ve endotel üzerine etki ederek AM fonksiyonlarını ve/veya ekspresyonlarını artırıcı yönde etki eder.) neden olabilmektedir. Son yıllarda; Endotele lökosit adezyonunun moleküler temelini aydınlatılmasına yönelik ilerlemeler, hücre AM'leri hakkındaki bilgilerimizin giderek artması, inflamasyondaki rollerinin anlaşılması. Bugün kullanılan ilaçların etki mekanizmalarında AM'lere karşı olan etkilerinin anlaşılması, AM'lere karşı yeni ANTI-ADEZYONEL TEDAVİ yaklaşımlarını

gündeme getirmiştir. Günümüzde en sık başvuru olan yöntem glukokortikoidler ya da glukokortikoid olmayan diğer farklı ilaçlarla (immünsüpresif ilaçlar, antiinflamatuvar / antiromatizmal ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri, histamin reseptörü bloke edici ilaçlar, pentoksifilin, kolşisin vb.) lökosit / endotel adezyon kaskadının baskılanmasıdır (17;11,43).

Son yıllardaki çalışmalar yeni antiadezyonel tedavi yaklaşımları üzerinde yoğunlaşmıştır. AM'lere karşı bloke edici mAb'ler, solubl reseptör bloke edici ajanlar, sentetik peptitler ve peptidomimetikler gibi yeni tedavi edici ajanlar geliştirilmektedir (11,17,43).

ÖNÜMÜZDEKİ YILLARDA ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN HASTALIKLARDAKİ FİZYOPATOLOJİK ETKİLERİNİN DAHA İYİ ANLAŞILMASI, ADEZYON MOLEKÜLLERİNE KARŞI YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ, BİR ÇOK HASTALIĞIN ÖNLENMESİNDE VE TEDAVİSİNDE YENİ UFUKLAR AÇACAKTIR.

KAYNAKLAR

1. Feldmann M. Intercellular adhesion molecules. In: Roitt I, Brastaffl J, Male D, eds. Immunology. Barselona: Mosby, 1996:143-5.
2. Parish WE. Inflammation. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, 6th ed. Oxford: Blackwell Science Publ, 1998:249-55.
3. Petzelbauer P, Schechner JS, Pobel JS. Endothelium. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1999:305-20.
4. Kukuludağ A. Adezyon Molekülleri. In: Gümüşiş G, Doğanavşargil E, eds. Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999:47-50.
5. Mantaş C. Adezyon Molekülleri. In: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, Cengiz T, Tümbay E, İmir T, Mete Ö, eds. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:149-52.
6. Altıntuğ O. Hücre Adezyon Molekülleri. In: Tokgöz G, ed. Klinik İmmünoloji. Ankara: Antip AŞ, 1997:101-11.
7. Saygılı Ö, Gültekin F. Hücre Adezyon Molekülleri. T Klin Tıp Bilimleri 1999; 19:362-5.
8. Erdem F, Alper D. Adezyon Molekülleri. T Klin J Med Sci 1997; 17:75-7.

9. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:115-20.
10. Mandell LG, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Livingstone, 2000:134-6.
11. Amara R, Gonzales F, Sanchez F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs* 1998; 56:976-88.
12. Kansas GS. Selectins and their ligands; current concepts and controversies. *Blood* 1996; 84: 2068-101
13. Fienette SP, Wagner DD. Molecular medicine. adhesion molecules-Part I. *N Engl J Med* 1996(335): 1526-9.
14. Fienette SP, Wagner DD. Molecular medicine. adhesion molecules- blood vessels and blood cells.Part II. *N Engl J Med* 1996(335): 1526-9.
15. Silye R, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Poole S, Van Noorden SV, Batchelor W. E-Cadherin/Catein Complex in Benign and Malignant Melanocytic Lesions. *J Pathol* 1998; 186: 350-5.
16. Harlan JM, Repö H. Mechanism and consequences of phagocyte adhesion to endothelium. *Ann Med* 1999; 31: 156-65.
17. Moll R, Moll I. Epidermal adhesion molecules and basement membrane components as target structures at autoimmunity. *Wirchow Archiv* 1998; 432(6): 487-504.
18. Memiş L. İnflamasyon Oluşumu. In: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, Cengiz T, Tümbay E, İmir T, Mete Ö, eds. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 237-43.
19. Smith CW. Cellular Adhesion and Interactions. In: Rich R, eds. Clinical Immunology, Principles and Practice. Missouri: Mosby, 1996: 176-91.
20. Sakarya S. İnfeksiyonlara Karşı Konağın Savunmasında Lökosit Adezyon Moleküllerinin Rolü. *Klimik Dergisi* 1998; 11: 75-81.
21. Hogg N, Berlin C. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking. *İmmunol Today* 1995; 16: 327-30.
22. Kubo M, Yamane K, Yazawa N, Kikuchi K, Soma Y. Increased serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 392-8.
23. Belohlavkova S, Simak J. Adhesion receptors of the vascular endothelium and their role in acute inflammation. *Cesk Fysiol* 1999; 48(2):51-61.
24. Acherman L, Harvima JT. Mast Cells of Psoriatic and Atopic Dermatitis Skin are Positive for TNF- α and Their Degranulation is Associated with Expression of ICAM-1 in the Epidermis. *Arch Dermatol Research* 1998; 290:353-9.
25. Szepliétowski J, Wasik F, Bielicka E, Norkowski P, Noworolska A. Soluble E-selection serum levels correlate with disease activity in psoriatic patient. *Clin Experiment Dermatol* 1998; 24:33-6.
26. Yamashita N, Kaneto S, Kauro O, et al. Soluble E-Selectin as a Warker of Disease Activity in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 410-6.
27. Libsby S, Ralfkiaer E, Rothlein R, Vejlsgaard GL. Inter-cellular adhesion molecule-I (ICAM-1) Expression Correlated to Inflammation. *Br J Dermatol* 1989; 120: 479-84.
28. Caproni M, Palleschi GM, Falcos O, Papi C, Lotti T. Pharmacologic Modulation by Cetirisine of Some Adhesion Molecules Expression in Psoriatic Skin Lesions. *Int J Dermatol* 1995; 34: 510-3.
29. Hirai S, Kageshita T, Kimura T, Tsujisaki M, Okajima K, Imai K, Ono T. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J dermatol* 1996; 134: 657-61.
30. Jones BJ. Vitamin D3 in the Treatment of Psoriasis. *J Dermatol Treat* 1998; 9(Suppl):13-8.
31. Liman F. Oral liken planusta adezyon molekülleri (Doktora tezi). Gazi Ünivers. Sağlık Bilimleri Enst. Ankara, 1999.
32. Şentürk T, Aydınтуğ O, Kuzu I, Düzgün N, Tokgöz G, Gürler A, Tulunay Ö. Adhesion molecule expression in erythema nodosum-like lesions in Behcet's Disease a histopathological and immunohistochemical study. *Rheumatol Intern* 1998; 18: 51-7.
33. Koşar A, Haznedaroğlu S, Karaaslan Y, Büyükaşık Y, Haznedaroğlu IC, Ozath D, Sayınalp N, Özcebe O, Kirazlı S, Dündar S. Effects of interferon-alpha2a treatment on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor -alpha2 receptor, interleukin-2, interleukin-2 receptor, and E-selectin in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 1999; 19(1-2): 11-4.
34. Hwang JH, Seong Ahn J, Kim SD, Lim JG, Kim YG. The Changes of Serum Intercellular Adhesion Molecule-1 After Systemic Steroid Treatment in Vitiligo. *J Dermatol Science* 1999; 22: 11-6.
35. Yahochi K, Tamada Y, Takama H, Ikeya T, Ohashi M. Role of Adhesion Molecules in the Development of Pustular Lesions in Patient with Pustulosis Palmaris et Plantaris. *Acta Dermatol Venerol* 1996; 76: 118-22.
36. Karakaylı G. Exfoliative Dermatitis. *Am Famly Physician* 1999; Feb 1.
37. Büyükbabani N, Verola O, Banzet P, Brocheriou C. Nevüs ve Melanomalarda Adezyon Molekülleri Ekspresyonu ve Ekstrasellüler Matriks Komponentlerinin Dağılımı. *Turkish J of Derm Path* 1996:5.
38. Schaidler H, Weich Selbraun IR, Ricthig E, Seidl H, Soyer HP. Circulating Adhesion Molecules as Prognostic Factors for Cutaneous Melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:209-13.
39. Neuchrist C, Kornfehl J, Lassmann H. Migration-Associated Adhesion Molecules in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Onkologie* 2000; 23:157-63.
40. Kano Y, Orihara M, Shiohara T. Cellular and Molecular Dynamics in Exercise-Induced Urticarial Vasculitis Lesions. *Arch Dermatol* 1998; 134:62-7.
41. Teraki Y, İmanişi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: Contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 421-3.

42. Ballmer-Weber BK, Braathen LR, Brand CU. sICAM-1, SE-Selectine and sVCAM-1 are Constitutively Present in Human Skin Lymph and Increased in Allergic Contact Dermatitis. Arch of Dermatol Research 1997; 289:251-5.
43. Lockwood CM, Elliott JD, Brettman L, Hale G, Rebello P, Frewin M, Ringler D, Merrill C. Anti-Adhesion Molecule Therapy as an Interventional Strategy for Autoimmune Inflammation. Clin Immunol 1999; 93(2):93-106.

Geliş Tarihi: 18.02.2002

Yazışma Adresi: Dr.Alev EKEN
SB Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Deri Hastalıkları Kliniği, ANKARA