

Yırtıklı Retina Dekolmanı Olgularında Subretinal Sıvıda Hücreyel Adezyon Molekülleri:

Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) Ve L-selektin

Ebru TOKER¹, Haluk KOZAKOĞLU², Şükran ŞAHİN³

ÖZET

Yırtıklı retina dekolmanından sonra gelişen proliferatif vitreoretinopati (PVR), dekolman cerrahisinin başarısız olmasına yol açan nedenlerin başında yer alır. PVR'da görülen şiddetli hücreyel proliferasyonun gelişiminde immün ve enflamatuvar yanıtın rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, yırtıklı retina dekolmanı olan hastaların subretinal sıvılarında hücreyel adezyon moleküllerinden olan VCAM-1 (vasküler hücreyel adezyon molekülü) ve L-selektinin (lökosit adezyon molekülü) solubl formları ve bunların PVR şiddeti, dekolman süresi ve dekolman sahasıyla olan ilişkileri araştırılmıştır.

Çalışmaya, yırtıklı retina dekolmanı nedeniyle opere edilen ve subretinal sıvı drenajı yapılan 27 olgu dahil edilmiştir. ELISA testi ile bu olguların subretinal sıvıdaki sVCAM-1 (solubl VCAM-1) ve sL-selektin (solubl L-selektin) düzeyleri incelenmiştir.

Subretinal sıvıdaki sVCAM-1 ve sL-selektin düzeylerinin Evre C PVR'lı olgularda ve 8 haftadan daha uzun süreli dekolmanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. sVCAM-1 düzeyleri dekolman sahasına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken, dekolman sahası 4 kadranı tutan olgulardaki sL-selektin değerlerinin dekolman sahası 2 kadranı tutan olgulardan yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Subretinal sıvıda bu hücreyel adezyon moleküllerinin saptanması, yırtıklı retina dekolmanı sonrasında gelişen enflamatuvar yanıtın başlangıç evresini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmanın, yırtıklı retina dekolmanından sonra PVR oluşumunu engelleyecek medikal tedavilerin geliştirilmesine ışık tutacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER : Subretinal sıvı, yırtıklı retina dekolmanı, proliferatif vitreoretinopati, VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1), L-selektin

CELL ADHESION MOLECULES IN SUBRETİNAL FLUID: SOLUBLE FORMS OF VCAM-1 (VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1) AND L-SELECTIN

SUMMARY

Purpose: Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is the leading cause of failure in rhegmatogenous retinal detachment surgery. Several lines of evidence support the role of inflammatory and immunologic phenomenon in the pathogenesis of PVR. In this study we investigated the presence of two cell adhesion molecules, soluble VCAM-1 and soluble L-selectin, in subretinal fluids (SRF) of

1. Uzm.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D.
2. Prof.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D.
3. Doç.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D.

patients suffering from rhegmatogenous retinal detachment and their relationship between the severity of PVR, the duration of retinal detachment and the extent of detachment. Method: Subretinal fluids were collected from 27 patients with rhegmatogenous retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy or uncomplicated retinal detachment. Levels of sVCAM-1 and sL-selectin were quantified with ELISA. Results: The levels of sVCAM-1 and sL-selectin were found to be higher in patients with Grade C PVR and in the detachments lasting longer than 8 weeks of duration. While no significant difference was detected between groups when sVCAM-1 concentrations were compared according to the duration of detachment, the levels of sL-selectin were significantly higher in the detachments extending to 4 quadrants of the retina than those extending to 2 quadrants. Conclusion: The present study supports growing evidence that these cell adhesion molecules are involved in the inflammatory process during the development and progression of PVR. Further understanding of the mechanisms that initiate and control the inflammatory response may have important pathogenetic and therapeutic implications in PVR. **Ret-vit 2000; 8: 46-54.**

KEY WORDS : *Subretinal fluid, rhegmatogenous retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), L-selectin.*

GİRİŞ VE AMAÇ

Proliferatif vitreoretinopati (PVR) yırtıklı retina dekolmanı sonrasında sık görülen bir komplikasyon olup, retina dekolman cerrahisinin başarısızlığına yol açan sebeplerin başında gelir.¹ Bu komplikasyon, dekolman retina yüzeyleri üzerinde değişik tipte hücre migrasyonu ve proliferasyonu sonucunda retinanın iç ve/veya dış yüzeylerinde, veya vitreusun arka yüzeyinde membran gelişimi ve kontraksiyonu ile karakterizedir. Histolojik çalışmalar, bu hücrel membranların retina pigment epiteli hücreleri, glial hücreler, fibroblastlar ve bunların yanısıra lenfosit ve makrofaj gibi periferik kan mononükleer lökositlerinden oluştuğunu göstermiştir.²⁻¹²

PVR gelişimi konusunda pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen şiddetli hücrel proliferasyona yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. PVR oluşumunda ve ilerlemesinde enflamasyon ve immunitenin rolü olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Histolojik çalışmalarda, epiretinal ve subretinal membranlarda T lenfositleri ve makrofajlar, subretinal sıvı ve vitreusta B lenfositleri saptanmıştır.^{9,10,11,12,13} PVR'lı hastaların vitreus sıvılarında ve epiretinal membranlarında IL-1

(interlökin-1), IL-6 (interlökin-6), TNF α (tümör nekrotize edici faktör- α) ve IFN ψ (interferon ψ) gibi sitokin seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁷

Enflamatuvar ve immün yanıtta, lökositlerin enflamasyon yerine toplanması ve dokulara migrasyonu lökositlerle endotel arasındaki hücre-hücre etkileşimine bağlıdır. Spesifik lökositlerin dokulara göçü lökosit ve endotel hücrelerinin yüzeylerinde bulunan hücrel adezyon molekülleri ile kontrol edilir. Hücrel adezyon moleküllerinden biri olan VCAM-1 (vasküler hücrel adezyon molekülü-1) sitokinle aktive edilmiş endotel hücresinin üzerinde eksprese edilir, lenfositlerin ve monositlerin enflamasyon yerine geçişini sağlar.¹⁸ L-selektin (lökosit adezyon molekülü) nötrofil, monosit ve lenfositlerin bazı alt gruplarında bulunan yüzey molekülüdür ve enflamasyonun akut fazında uyarılmış endotel ile lökositlerin ilk adeziv etkileşmesini regüle eder.¹⁹ Bu çalışmada, PVR'lı ve PVR'sız yırtıklı retina dekolmanı olan hastaların subretinal sıvılarında solubl VCAM-1 ve solubl L-selektin düzeyleri ve bunların PVR oluşumu, dekolman süresi ve dekolman sahası ile ilişkisi araştırılmıştır. Amaç, yukarıda bahsedilen hücre-

resel adezyon moleküllerinin yırtıklı retina dekolmanı sonrasında gelişen proliferatif süreçte ne derecede etkili olduklarını ortaya koymaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1994 ile Eylül 1996 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yırtıklı retina dekolmanı tanısıyla opere edilen hastalardan 27 olgunun subretinal sıvıları çalışma kapsamına alındı. Hastaların 11'i kadın, 16'sı erkek olup yaşları 17 ile 73 arasındaydı (ortalama 58.1). Dekolman ile operasyon arasında geçen süre bir hafta ile 12 hafta arasındaydı (ortalama 4.8 hafta). Hastaların PVR derecelendirilmesi, Retina Cemiyeti Terminoloji Komitesinin tanımladığı PVR sınıflamasına göre yapıldı.²⁰ Sekiz olguda PVR saptanmadı, 8 olguda evre B, 8 olguda evre C-1, 3 olguda evre C-2 PVR saptandı. Altı hasta dekolmandan 6 ay ile 15 sene önce katarakt ameliyatı geçirmişti, 6 hastada dejeneratif miyopi, 4 hastada travma hikayesi mevcuttu. Hiçbir hastada herhangi bir sistemik hastalık saptanmadı. Hastaların preoperatif özellikleri ek tabloda görülmektedir.

Dekolman cerrahisi esnasında retinanın en fazla eleve olduğu kadrandan subretinal sıvı drenajı yapıldı. Drenaj yapılacak yerden yapılan sklerotomiyi takiben kanamayı önlemek amacıyla koroide diatermi uygulandı. Daha sonra PPD enjektörü ile drenaj yerinde toplanan subretinal sıvı aspire edildi. Subretinal sıvı örnekleri -50 derecede derin dondurucuda saklandı. Hemorajili örnekler çalışma dışı bırakıldı. Eritrosit sayısı hastanın venöz kan eritrosit sayısının %0.1 ve altında olan subretinal sıvılar çalışmaya dahi edildi.

Subretinal sıvılar oda ısısında çözüldükten sonra solubl L-selektin (sL-selektin) ve solubl

VCAM-1 (sVCAM-1) seviyeleri ELISA (enzyme-linked immunoadsorbant assay) testi ile tayin edildi (R&D Systems Europe ve Bender Medsystems Europe firmalarının ticari olarak mevcut olan kitleri kullanıldı).

VCAM-1 ve L-selektin konsantrasyonları PVR şiddeti (PVR'sız, Evre B, Evre C PVR), dekolman süresi (≤ 8 hafta ve >8 hafta), dekolman sahası (iki kadran, 3 kadran, 4 kadran) olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi.

İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME

İstatistiki değerlendirmede nonparametrik testler kullanıldı. sVCAM-1 ve sL-selektin düzeyleri ile dekolman süresi arasındaki ilişki Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. sVCAM-1 ve sL-selektin düzeylerinin PVR şiddeti ve dekolman sahasıyla ilişkisi Kruskal Wallis ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kruskal Wallis testi sonucu $p < 0.05$ olduğu durumda Dunn çoklu karşılaştırma testi ile ikili gruplar arasındaki farklara bakıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grup değerleri ortalama \pm ortalamadan standart hata (SEM) olarak verildi.

BULGULAR

Solubl VCAM-1 Düzeyleri:

27 olgunun sVCAM-1 seviyelerinin 0 ile 2000 ng/ml arasında geniş bir aralık içinde yer aldığı (ortalama 222.2 ± 81 ng/ml) görülmüştür (tablo1).

PVR şiddeti ve sVCAM-1 düzeyi :

PVR'sız grupta 8 olgunun 3'ünde, Evre B'de 8 olgunun 5'inde ve Evre C'de olguların tümünde sVCAM-1'in mevcut olduğu tespit edilmiştir. Sırasıyla sVCAM-1 düzeyleri; PVR'sız grupta 19.4 ± 12.3 ng/ml, evre B'de 45.6 ± 16.5 ng/ml, EVRE c'de 498.2 ± 170.3 ng/ml dir. Ol-

gular PVR şiddetine göre karşılaştırıldığında PVR'sız grupla Evre C PVR arasında ($p<0.001$) ve Evre B ile Evre C PVR arasında ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 2).

Dekolman süresi ve sVCAM-1 düzeyi:

Olgular dekolman süresine göre 8 hafta ve altında ve 8 haftanın üzerinde olmak üzere iki gruba ayrıldığında; 8 haftadan daha kısa süreli dekolmanı olan olgularda sVCAM-1 seviyesi 132.4 ± 47.7 ng/ml, 8 haftadan daha uzun süreli dekolmanı olan olgularda sVCAM-1 seviyesi 738.8 ± 431 ng/ml olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0336$) (Tablo 3).

Tablo 2. PVR şiddeti ve sVCAM-1 düzeyi (ng/ml)

	PVR'sız	Evre B	Evre C
n	8	8	11
Ortalama±SEM	19.4±12.3	45.6±16.5	498.2±170.3
Medyan	0	42.5	410*

*PVR'sız ($p<0.001$) ve Evre B'den ($p<0.05$) anlamlı farklılık

Tablo 3. Dekolman süresi ve sVCAM-1 (ng/ml)

	8 hafta ve altı	8 hafta üzeri
n	23	4
Ortalama±SEM	132.4±47.7	738.8±431
Medyan	50	452.5*

*Anlamlı farklılık ($p=0.0336$).

Tablo 4. Dekolman sahası ve sVCAM-1 (ng/ml)

	2 kadran	3 kadran	4 kadran
n	10	6	11
Ortalama±SEM	34±11.8	352.5±151.7	322.3±174.9
Medyan	27.5	332.5	100

$p=0.0684$.

Dekolman sahası ve sVCAM-1 düzeyi:

sVCAM-1 düzeyleri ile kadran tutulumu karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.0684$) (Tablo 4)

Solubl L-selektin Düzeyleri:

27 olgunun sL-selektin seviyeleri ortalama değeri 171.7 ± 42.1 ng/ml dir (Tablo 1).

PVR şiddeti ve sL-selektin düzeyi:

sL-selektin değerleri PVR'sız grupta 72.8 ± 13.5 ngr/ml, evre B'de 105.8 ± 15.7 ngr/ml, evre C'de 291.6 ± 92.8 ngr/ml dir. PVR'sız grupla evre C PVR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 5).

Dekolman süresi ve sL-selektin-1 düzeyi:

Sekiz hafta ve daha kısa süreli dekolmanı olan olgularda sL-selektin değeri 96.3 ± 13.1 ngr/ml, 8 haftadan daha uzun süreli dekolmanı olan olgularda 605 ± 151.1 ngr/ml dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0005$) (Tablo 6).

Tablo 5. PVR şiddeti ve sL-selektin düzeyi (ng/ml)

	PVR'sız	Evre B	Evre C
n	8	8	11
Ortalama±SEM	72.8±13.5	105.8±15.7	291.6±92.8
Medyan	70	102	120*

*PVR'sız gruptan anlamlı farklılık ($p<0.05$).

Tablo 6. Dekolman süresi ve sL-selektin (ng/ml)

	8 hafta ve altı	8 hafta üzeri
n	23	4
Ortalama±SEM	96.3±13.1	605±151.1
Medyan	88	700*

*Anlamlı farklılık ($p=0.0005$).

Tablo 1: Olguların preoperatif özellikleri ve sVCAM-1 ve sL-selektin düzeyleri.

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Tutulmuş göz	Dekolman süresi (hafta)	Dekolman sahası (kadrant)	PVR şiddeti (Evre)	Subretinal sıvıda sVCAM-1 düzeyi (ng/mL)	Subretinal sıvıda sL-selektin düzeyi (ng/mL)
1	K	52	Sağ	8	3	C1	410	104
2	K	68	Sol	8	4	C1	205	44
3	K	69	Sağ	6	3	C1	1000	0
4	E	60	Sağ	8	4	C2	50	116
5	E	73	Sol	10	4	C2	455	600
6	E	71	Sol*	5	4	C1	410	300
7	E	54	Sağ*	2	2	B	70	104
8	K	53	Sağ	4	4	C1	90	196
9	E	50	Sol*	2	2	-	30	54
10	E	71	Sağ	1	2	-	100	40
11	K	65	Sol	6	3	C1	255	120
12	K	47	Sağψ	3	4	B	130	104
13	E	61	Sağ	1	2	-	25	72
14	E	67	Sağ*	12	4	C1	2000	800
15	E	17	Sağψ	2	3	B	0	156
16	E	72	Sol	1	4	-	0	160
17	E	61	Sol	1	2	-	0	72
18	K	43	Sol	6	4	C1	100	88
19	E	52	Solψ	4	2	B	85	90
20	K	67	Sol	3	2	B	30	40
21	K	65	Sağψ	2	2	-	0	68
22	E	52	Sağ*	6	4	-	0	40
23	K	73	Sol*	3	3	B	0	100
24	E	62	Sol	12	3	C2	450	840
25	K	61	Sağ	12	4	B	50	180
26	E	38	Solψ	2	2	B	0	72
27	E	41	Sağψ	1	2	-	0	76

*Katarakt operasyonu, ψ Dejeneratif miyopi

Dekolman sahası ve sL-selektin düzeyi:

sL-selektin değerleri dekolman sahası 2 kadranı tutan olgularda 68.8 ± 6.4 ngr/ml, 3 kadranı tutan olgularda 220 ± 125.8 ngr/ml, 4 kadranı tutan olgularda 238.9 ± 73.5 ngr/ml dir. İki kadran ile 4 kadran tutulumu olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Dekolman sahası ve sL-selektin (ng/ml)

	2 kadran	3 kadran	4 kadran
n	10	6	11
Ortalama \pm SEM	68.8 ± 6.4	220 ± 125.8	238.9 ± 73.5
Medyan	72	112	160*

*2 kadran tutulan gruptan farklılık ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Yırtıklı retina dekolmanı sonrasında gelişen şiddetli hücresele proliferasyona yol açan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. PVR gelişiminde enflamatuvar ve immün mekanizmaların rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Retina dekolmanı olan hastalara uygulanan hücresele immünite testleri (lökosit migrosyon inhibisyonu ve lenfosit stimülasyon testleri) ile retinal ve uveal proteinlere karşı otoimmün cevabın olduğu saptanmıştır.^{21,22} Retina dekolmanının hayvan modelinde, üç retina antijenine karşı (interfotoresptör retinoid-binding protein, S-antijeni, opsin) hücresele immünitenin olduğu gösterilmiştir.²³

Deneysele ve histolojik çalışmalar, PVR'daki epiretinal membranların gelişiminde enflamatuvar hücrelerin katkısı olduğunu kanıtlamaktadır. Deneysele olarak oluşturulan PVR modellerinde, epiretinal membranlarda lenfosit ve makrofajların bulunduğu gösterilmiştir.^{24,25} Immünohistokimyasal tekniklerle yırtıklı retina dekolmanı sonrası PVR gelişen hastaların vitreus, subretinal sıvı ve pe-

riretinal membranlarında lenfosit ve makrofajların mevcut olduğu görülmüştür.⁸⁻¹³ Charteris ve ark.,¹¹⁻¹² epiretinal ve subretinal membranlarda aktive T lenfositlerini (CD4+) saptarken, Baudin ve ark.¹³, PVR'lı olguların vitreus ve subretinal mayilerinde B lenfositlerinin bulunduğunu ve T lenfositlerine rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Lenfosit, makrofaj, nötrofil ve monositler gibi enflamatuvar hücreler salgıladıkları sitokin ve büyüme faktörleriyle membranların yapısında yer alan RPE hücreleri, glial hücreler ve fibroblastları etkileyerek hücresele proliferasyona ve fibrozise katkıda bulunabilirler.

İmmün sistem hücrelerinin damar endotelinden geçerek enflamasyon yerinde toplanmaları lokal olarak eksprese edilen hücresele adezyon molekülleri tarafından sağlanır. Hücre-hücre ve hücre-substrat adezyonunda rol oynayan adezyon molekülleri; immünooglobulin süper gen ailesi (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1), integrinler ve selektinlerdir.²⁶ İn vitro koşullarda ICAM-1'in RPE hücreleri üzerinde devamlı olarak eksprese edildiği, retina vasküler endotel hücrelerinin ise IFN ψ tarafından indüklendikten sonra ICAM-1 eksprese ettikleri gösterilmiştir.²⁷ Değişik etyolojilere bağlı oluşan epiretinal membranlarda ICAM-1/LFA-1 ekspresyonu saptanmıştır.²⁸ Lökositler ile vasküler endotel hücreleri arasındaki etkileşim enflamatuvar hücrelerin dokulara migrasyonunu sağlayarak immün yanıt oluşmasında başlangıç basamağı oluşturur. Sitokinlerle uyandırılan endotel hücreleri üzerinde yer alan VCAM-1, lenfosit, monosit ve eosinofiller gibi enflamatuvar hücrelerin endotele yapışmalarını ve enflamasyon yerinde toplanmalarını sağlar.¹⁸ RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) tekniği ile insan RPE hücrelerinde VCAM-1 için mRNA'nın mevcut olduğu ve TNF α , IFN ψ ve IL-1 β gibi sitokinlerle aktivasyondan sonra bu hücresele

adezyon mükülünün ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.²⁹ Diğer bir çalışmada diabetik epiretinal membranlarda proliferen olan endotel hücreleri üzerinde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonu saptanmıştır.³⁰

Bu çalışmada, PVR oluşumu ile subretinal sıvıdaki sVCAM-1 düzeyleri arasında bir paralellik olduğunu ve özellikle Evre C PVR'da PVR'sız ve Evre B PVR'lı olgulara göre daha yüksek sVCAM-1 düzeylerinin saptanması PVR'ın gelişimi ve progresyonunda bu hücreyel adezyon molekülünün rolü olduğunu ortaya koymaktadır.

Subretinal sıvıda saptanan sVCAM-1 kan-retina bariyerinin bozulmasına bağılı olarak serumdan kaynaklanabileceğı gibi RPE hücreleri ve retina vasküler endotel hücreleri tarafından lokal olarak üretilmesi de sözkonusu olabilir. Literatürde, sağlıklı insanların serumlarında ölçülebilir düzeylerde sVCAM-1 saptanmış ve ortalama değerleri 431-504 ng/ml olarak bildirilmiştir.^{31,32} Kanserde, enflamatuvar hastalıklarda (sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit) ve sepsiste serum VCAM-1 düzeyleri yükselir.³³⁻³⁶ Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında sVCAM-1'in mevcut olduğu gösterilmiştir.³⁶ Çalışmamızdaki bazı olguların subretinal sıvılarında literatürde bildirilen normal serum düzeylerinin üzerinde sVCAM-1 değerlerinin saptanması, bu molekülün lokal üretimini olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, PVR'lı olgularda sVCAM-1 konsantrasyonunun PVR'sız yırtıklı retina dekolmanı olgularına göre daha yüksek oluşu ve dekolman sahasına göre farklılık göstermemesi de bu görüşü destekleyen bulgulardır.

Çalışmamızda 8 haftadan daha uzun süreli dekolmanı olan olgularda sVCAM-1 değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. PVR'da subretinal sahaya ve vitreusa göç eden ve pe-

riretinal membranları oluşturan hücreler salgıladıkları birtakım sitokinlerle enflamatuvar hücreleri ortama davet ederler. İn vitro koşullarda RPE hücreleri, glial hücreler ve makrofajların IL-1 ve TNF α , T hücrelerinin IFN γ ürettikleri bilinmektedir³⁷⁻⁴⁰ ve PVR'lı olguların epiretinal membranlarında ve vitreuslarında bu sitokinlerin mevcut olduğu saptanmıştır.¹⁴⁻¹⁷ Bu sitokinlerin, vasküler endotel hücreleri ve RPE hücreleri üzerinde VCAM-1 ekspresyonunu arttırdıkları gösterilmiştir.²⁹ VCAM-1 ekspresyonunun artmasının enflamasyon sahasına daha fazla lenfosit ve monositin gelmesini sağladığı ve ortama katılan bu yeni hücrelerin de salgıladıkları sitokinlerle VCAM-1 miktarını daha da arttırarak bir döngü oluşturduğu düşünülebilir. Bu nedenle subretinal sıvıda sVCAM-1 düzeylerinin dekolman süresinin uzamasıyla ilişkili olarak yükselmesi doğaldır.

Hücreyel adezyon moleküllerinden selektin ailesinin bir üyesi olan L-selektin, lökositlerin uyarılmış endotel hücreleriyle olan ilk etkileşimlerinde görev alır.⁴¹ L-selektin polimorfonükleer lökositler, monositler ve bazı lenfosit subgrupları üzerinde devamlı olarak eksprese edilir ve hücreyel aktivasyonundan sonra proteolitik ayrılma ile hücre yüzeyinden dökülür. TNF, GM-CSF, IL-8, C5a gibi ajanlar L-selektinin dökülmesini indükler.^{42,43} L-selektinin solubl formu fonksiyonel olarak etkilidir ve yüksek konsantrasyonlarda lökositlerin endotele yapışmasını engeller. Sağlıklı kişilerin serumlarında yüksek düzeylerde ((1,6 \pm 0.8 μ gr/ml) sL-selektinin bulunduğu bildirilmiştir.⁴⁴

sL-selektin düzeylerinin dekolman süresiyle ve PVR oluşumu ile birlikte artıyor oluşu bu molekülün PVR gelişimindeki enflamasyon sürecinde rol oynadığını göstermektedir. RPE hücreleri tarafından üretilen IL-8, MCSF, TNF α ^{38,45,46} dokuda lokalize olan lökosit yü-

zeylerinden L-selektinin dökülmesini sağlayarak bu molekülün solubl formunun konsantrasyonunun artmasına yol açabilir.

Subretinal sıvıda saptanan sL-selektin dekolman sahasında yeralan lökositlerin yüzeyinden dökülerek lokal olarak oluşabileceği gibi kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda sistemik dolaşımdan da kaynaklanabilir. Çalışmamızdaki olgularda sL-selektinin serumdan sızıntı yoluyla subretinal sahaya geçebileceğini düşündürmekte ve lokal üretiminin varlığı kesin olarak ortaya konamamaktadır.

Subretinal sıvıda bu hücresele adezyon moleküllerinin saptanması, yırtıklı retina dekolmanı sonrasında gelişen proliferatif süreçte rol alan enflamatuvar yanıtın başlangıç basamağını göstermesi açısından önem taşımaktadır. Bu moleküllere karşı geliştirilecek farmakolojik ajanların PVR oluşumunun engellenmesinde etkili olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. The Silicon Study Group: Proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985, 99:593-595.
2. Laqua H, Machemer R: Glial cell proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation). *Am J Ophthalmol* 1975, 80:602-618.
3. Machemer R, Laquü H; Pigment epithelium proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation). *Am J Ophthalmol* 1975, 80:1-22.
4. Van Horn D, Aaberg TM, Machemer R, Fenzl R: Glial cell proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1977, 84:383-393.
5. Machemer R, Van Horn D, Aaberg TM: Pigment epithelial proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1978, 85:181-191.
6. Newsome DA, Rodrigues MM, Machemer R.: Human massive periretinal proliferation. In vitro characteristics of cellular components. *Am J Ophthalmol* 1981, 99:873-880.
7. Hiscott PS, Gierson I, McLeod D: Natural history of fibrocellular epiretinal membranes: an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 1985, 69:810-823.
8. Jerdan JA, Pepose JS, Michels RG et al: Proliferative vitreoretinopathy membranes: An immunohistochemical study. *Ophthalmology* 1989, 96:801-810.
9. Baudia C, Fredj-Reygrobellet D, Gordon W et al: Immunohistologic study of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1990, 110:593-598.
10. Vinos SA, Campochiaro PA, Conway P: Ultrastructural and immunohistochemical characterization of cells in epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990, 31:14-28.
11. Charteris DG, Hiscott P, Grierson I et al: Proliferative vitreoretinopathy: Lymphocytes in epiretinal membranes. *Ophthalmology* 1992, 99: 1364-1367.
12. Charteris DG, Hiscott P, Robey HL et al: Inflammatory cells in proliferative vitreoretinopathy subretinal membranes. *Ophthalmology* 1993, 100:43-46.
13. Baudouin C, Brignole F, Bayle J et al: Class II histocompatibility antigen expression by cellular components of vitreous and subretinal fluid in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991, 32:2065-2072.
14. Kaufmann DJ, Van Meurs JC, Mertens DAE et al: Cytokines in vitreous humor: IL-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, 35:900-906.
15. Limb GA, Little BC, Meager A et al: Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 1991, 5:686-693.
16. Limb GA, Alam A, Earley O et al: Distribution of cytokine proteins in proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 1994, 13:791-798.
17. Bakunowicz-Lazarczyk A, Moniuszko T, Stankiewicz A: Behaviour of selected cytokines in subretinal fluid. *Klin Oczna* 1994, 96:89-90.
18. Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL et al: VCAM-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990, 76:965-972.
19. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre MT: Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signalling molecules. *Immunol. Today* 1992, 13:93-99.
20. The Retina Society Terminology Committee: The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983, 90:121-125.

21. Hanley WL, Okas S, Leopold IH: Leucocyte migration inhibition by choroid and retina in retinal detachment. *Ophthalmic Res* 1975,7:129-134.
22. Brinkman CJ, Broekhuysse RM: Cell-mediated immunity after retinal detachment as determined by lymphocyte stimulation. *Am J Ophthalmol* 1978,86:260-265.
23. Broekhuysse RM, Rademakers AJ, Van Vugt AH et al.: Autoimmune responsiveness to retinal IRBP, S antigen and opsin in proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 1990, 50:197-202.
24. Hui YN, Sorgente N, Ryan SJ: Posterior vitreous separation and retinal detachment induced by macrophages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987,225:279-284.
25. Hitchins CA, Grierson I: Intravitreal injection of fibroblasts: The pathological effects on the ocular tissues of the rabbit following an intravitreal injection of autologous skin fibroblasts. *Br J Ophthalmol* 1988,72:498-510.
26. Carlos TM, Harlan JM: Leucocyte- endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994,84:2068-2101.
27. Forrester JV, Liversidge J, Dua HS: Regulation of the local immune response by retinal cells. *Curr Eye Res* 1990,9:183-191.
28. Heidenkummer HP, Kampik A: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and leucocyte function associated antigen-1 (LFA-1) expression in human epiretinal membranes. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 1992,230:483-487.
29. Platts KE, Benson MT, Rennie IG et al: Cytokine modulation of adhesion molecule expression on human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol* 1995,36:2262-2269.
30. Tang S, Le-Ruppert KC, Gabel VP: Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) on proliferating vascular endothelial cells in diabetic epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 1994,78:370-376.
31. Gearing A, Hemingway I, Pigott R et al: Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1: pathological significance. *Ann NY Acad Sci* 1992,667:324-331.
32. Gearing AJ, Newman W: Circulating adhesion molecules in disease. Review. *Immunol Today* 1993,14:507-512.
33. Banks RE, Gearing AJ, Hemingway IK et al: Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignancies. *Br J Cancer* 1993,68:122-124.
34. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ et al: Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1994,22:651-657.
35. Wellicome SM, Kapahi P, Mason JC et al: Detection of a circulating form of vascular cell adhesion molecule-1: levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1993,92:412-418.
36. Mason JC, Kapahi P, Haskard DO: Detection of increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in some patients with rheumatoid arthritis but not in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993, 36:519-527.
37. Billingham MEJ: Cytokines as inflammatory mediators. *Brit Med Bull* 1987,43:350-370.
38. Tamihara H, Yoshida M, Yoshimura N: Tumor necrosis factor- α gene is expressed in stimulated retinal pigment epithelial cells in culture. *Bioch Biophys Res Commun* 1992, 187:1029-1034.
39. Campochiaro PA: Cytokine production by retinal pigment epithelial cells. *Int Rev of Cytol* 1993, 146: 75-82.
40. Roberge FG, Caspi RR, Nussenblatt RB: Glial retinal Müller cells produce IL-1 activity and have dual effect on autoimmune T helper lymphocytes. *J Immunol* 1988,140:2193-2196.
41. McEver RP.: Selectins. *Curr Opin Immunol* 1994,6:75-84.
42. Kishimoto TK, Jutila MA, Berg EL et al: Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors. *Science* 1989,245:1238-1241.
43. Smith CW, Kishimoto TK, Abbassi O et al: Chemotactic factors regulate lectin adhesion molecule-1 (LECAM-1) dependent neutrophil adhesion to cytokine stimulated endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1991,87:609-618.
44. Schleiffenbaum B, Spertini O, Tedder TF: Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity. *J Cell Biol* 1992, 119:229-238.
45. Elner VM, Strieter RM, Elner SG et al: Neutrophil chemotactic factor (IL-8) gene expression by cytokine treated retinal pigment epithelial cells. *Am J Pathol* 1990, 136:745-750.
46. Jaffe GJ, Paters WP, Roberts W et al: Modulation of macrophage colony stimulating factor in cultured human epithelial cells. *Exp Eye Res* 1992,54:595-603.