

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER PTERJİUMUN CERRAHİ TEDAVİSİNDE MİTOMİSİN-C İLE
BİRLİKTE ÇİFT KATLI TİTANYUM-TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
MEMBRAN OTOGREFTİ UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. RUMİL BABAYEV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. FADİME NUHOĞLU

(ŞUBAT 2020)

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER PTERJİUMUN CERRAHİ TEDAVİSİNDE MİTOMİSİN-C İLE
BİRLİKTE ÇİFT KATLI TİTANYUM-TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
MEMBRAN OTOGREFTİ UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. RUMİL BABAYEV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. FADİME NUHOĞLU

(ŞUBAT 2020)

ÖNSÖZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldığım süre içinde bana katmış oldukları bilgi, beceri ve tecrübelerden dolayı çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Hakan Özdemir'e, Prof. Dr. M. Kemal Arıcı'ya, Prof. Dr. Betül Tuğcu'ya, tez danışmanım Doç. Dr. Fadime Nuhoğlu'ya, Doç. Dr. İ. Arif Koytak'a, Doç. Dr. Jülide Canan Umurhan Akkan'a, Doç. Dr. Ahmet Elbay'a, Uzm. Dr. Cansu Ekinci'ye, Uzm. Dr. Furkan Kırık'a şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma, özverili çalışmaları ile bize yardımcı olan klinik personelimize, bana karşı olan sevgilerini her zaman hissettiren aileme, özellikle annem Lala BABAYEVA'ya ve sevgili eşim Aynur BABAYEVA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rumil BABAYEV

Şubat 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLoların LİSTESİ	iv
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET.....	x

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Konjonktiva Anatomisi ve Fizyolojisi.....	4
2.2. Tenon Kapsülü.....	5
2.3. Konjonktiva Histolojisi	6
2.4. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi	6
2.5. Limbus Anatomisi ve Fizyolojisi.....	10
2.6. Pterjium.....	10
2.6.1. Tanım	10
2.6.2. Epidemiyoloji.....	11
2.6.3. Etyoloji	12
2.6.4. Patogenez	15
2.6.5. Histopatoloji	19
2.6.6. Klinik bulgular	20
2.6.7. Ayırıcı tanı	23

2.6.8. Tedavi.....	25
2.6.9. Pterijum cerrahisi komplikasyonları	36
2.7. Otolog Kan Ürünleri	37
2.7.1. Otolog serum	38
2.7.2. Plateletten Zengin Plazma (PRP)	39
2.7.3. Plateletten Zengin Fibrin (PRF).....	42
2.7.4. Titanyum tüp ile hazırlanan PRF membran (T-PRF)	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi.....	54
3.2. T- PRF Hazırlanması	55
3.3. Cerrahi Teknik	57
3.4. Veri Analiz Yöntemi.....	59
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ	91
7. KAYNAKLAR	92

TABLÖLARIN LİSTESİ

Tablo 1. İnflamatuvar mediatörler ve büyüme faktörlerinin pterjium patogenezendeki görevleri.....	18
Tablo 2. Pterjium ve psödopterjium özellikleri.....	24
Tablo 3. Pterjium cerrahi tekniklerinde nüks oranları.....	29
Tablo 4. Göz yaşı ile kan serumu içeriklerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 5. PRP ile PRF özelliklerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 6. Gruplara göre olguların demografik özelliklerinin dağılımı.....	62
Tablo 7. Olguların preoperatif göz muayene bulgularının gruplara göre dağılımı.....	63
Tablo 8. Olguların takip sürelerinin gruplara göre dağılımı.....	65
Tablo 9. Cerrahi tekniklere göre postoperatif konjonktiva özellikleri.....	66
Tablo 10. Cerrahi tekniklere göre takiplerdeki greft varlığı.....	68
Tablo 11. Cerrahi tekniklere göre postoperatif komplikasyonlar.....	69
Tablo 12. Cerrahi tekniklere göre nüks görülme süresi.....	71
Tablo 13. Gruplara göre takip süresi ve nüks görülme süresine ilişkin karşılaştırma.....	74
Tablo 14. Gruplara göre pterjium boyutları ile nüks varlığı arasındaki istatistiksel değerlendirme.....	75
Tablo 15. Gruplara göre EİDGK logmar, GİB bulgularının preoperatif ve postoperatif 6. ay karşılaştırması.....	75
Tablo 16. Cerrahi tekniklerine göre nüksüz sağkalım analizi.....	77

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Albedo Hipotezi (çizim).....	12
Şekil 2. Tip 1 klasik pterjium.....	21
Şekil 3. Tip 2 pterjium.....	22
Şekil 4. Tip 3 pterjium.....	32
Şekil 5. Santrifüj sonrası oluşan tabakalar.....	41
Şekil 6. Titanyum tüpte oluşan fibrin otogreft materyal.....	45
Şekil 7. Santrifüj cihazı.....	56
Şekil 8. PRF kit.....	56
Şekil 9. T-PRF membranın tüpten alındığında ve mekanik kompresyon sonrasındaki görünümü.....	57
Şekil 10. Yaş dağılımı (tüm olgular)	60
Şekil 11. Ek hastalıkların dağılımı (tüm olgular)	62
Şekil 12. Cerrahi tekniklerin dağılımı.....	62
Şekil 13. Postoperatif 1. ayda konjonktival granülom (T-PRF grubunda).....	67
Şekil 14. Postoperatif 7. günde PRF membran otogreftin rezorbsiyonu (T- PRF grubunda)	69
Şekil 15. Tüm olgularda nüks oranı.....	70
Şekil 16. Cerrahi tekniklere göre nüks oranları.....	72
Şekil 17. Olguların preoperatif, postoperatif 1. gün, 1. ay ve 6. ay muayene fotoğrafları.....	73
Şekil 18. Nükssüz sağkalım grafiği.....	76
Şekil 19. Cerrahi tekniklerine göre nükssüz sağkalım grafiği.....	78

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

5-FU: 5-Florourasil

ADP: Adenozin difosfat

ATP: Adenozin trifosfat

AMT: Amniyon membran transplantasyonu

Anti-VEGF: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü

COX2: Siklooksijenaz 2

dk: Dakika

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA: Etil diamin tetraasetik asit

EGF: Epitelyal büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

HB-EGF: Heparin-binding EGF-like growth factor

HLA: İnsan lökosit antijeni

HPV: Human papilloma virüs

HSV: Herpes simplex virus

IgE: İmmunoglobulin E

IGFBP2: Insulin-like growth factor-binding protein-2

IgG: İmmunoglobulin G

IL: İnterlökin

KIN: Konjonktival intraepitelyal neoplazi

LASIK: Laser-Assisted in Situ Keratomileusis

LKO: Limbal konjonktival otograft

M.Ö.: Milattan önce

mg: Miligram

mm: Milimetre

MMC: Mitomisin-C

MMP: Matriks metalloproteinaz

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PRP: Trombositten zengin plazma

PRF: Trombositten zengin fibrin

RNA: Ribo Nükleik Asit

rpm: Revolution per minute

TNF: Tümör nekrozis faktör

TSP: Trombospondin 1

T-PRF: Titanyum-trombositten zengin fibrin

TUNEL: Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP Nick- End Labeling

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Amaç: Primer pterjiumun cerrahi tedavisinde mitomisin-C ile birlikte çift katlı titanyum-trombositten zengin fibrin (T-PRF) membran otogrefti uygulamasının etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2016 – Temmuz 2019 tarihleri arasında kliniğimizde primer pterjium nedeniyle ameliyat olan 104 hastanın 116 gözü dahil edildi. Olgular cerrahi tekniklere göre 3 gruba ayrıldı; 1. grupta (LKO grubu) limbal konjonktival otogreft kullanılan olgular, 2. Grupta (T-PRF grubu) tek katlı T-PRF membran kullanılan olgular, 3. grupta ise (MMC+T-PRF grubu) MMC uygulanarak çift katlı T-PRF membran kullanılan olgular çalışmaya dahil edildi. T-PRF otogrefti, hastaların kendi kanının titanyum tüplerde santrifüj edildikten sonra mekanik kompresyon uygulanarak membran haline getirilmesi ile hazırlanmıştır. Hastaların demografik bilgileri ve ameliyat öncesi göz bulguları, takipteki muayene bulguları, nüks ve komplikasyon gelişimi değerlendirildi.

Bulgular: Takip süresi ortalama 16.38 ± 10.26 ay olarak kaydedildi (3-36 ay). Pterjium boyutu ortalama 2.49 ± 0.83 mm (1.1-5.0 mm) olarak ölçüldü. Nazal pterjium 113 (%97.4) olguda, temporal prejum ise 3 (%2.6) olguda saptandı. Ortalama yaş tüm olgularda 51.16 ± 14.61 yıl olarak saptandı (20-86 yıl). Tüm olguların 32'sinde (%27.6) pterjium nüksü tespit edildi. Nüks süresi ortalama 5.20 ± 2.09 ay olarak saptandı. Cerrahi sırasında komplikasyon izlenmedi.

LKO grubundaki (n=61) olguların 1'inde (%1,6) 1. haftada aponörotik ptozis saptanmıştır. T-PRF grubunda yer alan olguların (n=30) 1'inde (%3,3) greft kaybı nedeniyle skleral açıklık, 1'inde (%3,3) ise konjonktival granülom saptanmıştır. MMC+T-PRF grubunda ise postoperatif takipte herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır.

Cerrahi tekniklere göre grupların nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.023$; $p<0.05$). T-PRF grubunun nüks oranı %46,7, LKO grubunun %19,7, MMC+T-PRF grubunun ise %24,0 olarak saptandı. MMC + T-PRF grubu ile LKO grubunun nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: T-PRF membran otogreftinin kolay hazırlanabilmesi, cerrahi süreyi kısaltması, maliyetinin düşük olması ve istenilen boyutta elde edilebilmesi gibi avantajları vardır. MMC+T-PRF tekniğinin başarı oranları, konjonktival otogreft ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinin başarı oranlarına benzer sonuçlandı. Bu teknik pterjium cerrahi tedavisinde konjonktival veya limbal konjonktival otogreft uygulanamayacak hastalarda alternatif yöntem olabilir. Standart yöntem olarak kabul edilmesi için daha fazla olgu sayısı ile uzun dönem takipli yeni çalışmaların yürütölmesine ve MMC + T-PRF tekniğinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: otogreft, pterjium cerrahisi, titanyum-trombositten zengin fibrin membran (T-PRF), mitomisin-C (MMC).

SUMMARY

Introduction: To investigate the efficacy of double layer titanium-platelet rich fibrin (T-PRF) membrane autograft with application of mitomycin-c (MMC) in surgical treatment of primary pterygium.

Materials and methods: This study included medical records of 116 eyes from 104 patients who were underwent surgery for primary pterygium between January 2016 and July 2019 in our center. The cases were divided into 3 groups according to the surgical techniques; group 1 (LCA) cases was operated by limbal conjunctival autograft technique, group 2 (T-PRF) by single-layer T-PRF technique and group 3 (MMC+T-PRF) by double-layer T-PRF with application of MMC. The patients' own blood was collected and centrifuged in titanium tubes and mechanically compressed to prepare T-PRF membranes. Demographic information and preoperative ocular findings of patients, eye examination findings in follow-up, recurrence and complications were analyzed.

Results: The mean follow-up period was 16.38 ± 10.26 months (range, 3-36 months). The mean size of pterygium was 2.49 ± 0.83 mm (1.1-5.0 mm). 113 (97.4%) were nasally and 3 (2.6%) were temporally located. The mean age of patients at the time of surgery was 51.16 ± 14.61 years (range, 20-86 years). Recurrence was observed in 32 (27.6%) of all cases. The median time to recurrence was 5.20 ± 2.09 months. No surgical complications were observed in our cases.

In 1 (1,6%) of the cases (n=61) in LCA group was found aponeurotic ptosis in the 1st week. In 1 (3.3%) of the cases in T-PRF group (n = 30) was found bare sclera due to loss of graft, and in 1 (3.3%) conjunctival granuloma. In MMC + T-PRF group, no complications were detected during postoperative follow-up.

According to the surgical techniques, a statistically significant difference was found between the recurrence rates of the groups ($p = 0.023$; $p < 0.05$). The recurrence rate of T-PRF group was 46.7%, LKO group was 19.7%, MMC + T-PRF group was 24.0%. There was no statistically significant difference between MMC + T-PRF group and LKO recurrence rates ($p > 0.05$).

Conclusion: T-PRF membrane autograft has advantages such as easy preparation, shortening the surgical time, low cost and making it in required size. The success rate of MMC + T-PRF technique was similar to that of limbal conjunctival and conjunctival

techniques. This technique may be an alternative method in patients who are not eligible for conjunctival or limbal conjunctival autograft techniques in pterygium surgery.

In order to be accepted as the standard method, it is necessary to carry out new studies with more cases and longer period of follow-up, also the surgical technique of MMC + T-PRF needs to be improved.

Key words: autograft, pterygium surgery, titanium-platelet rich fibrin membrane (T-PRF), mitomycin-C (MMC).



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pterjium, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Konjonktivanın korneaya doğru fibrovasküler özellikli doku olarak uzanım göstermesi ile karakterizedir. Hastalar polikliniklere genel olarak gözlerde kızarıklık, batma, yanma hissi, görme aksını etkilediği ve astigmatizmaya da sebep olduğu için görme bulanıklığı şikayetleri ile başvurumaktadırlar. Ayrıca hastaların çoğunu kozmetik açıdan rahatsız etmekte ve bir kısmında kuru göz hastalığı bulgularına sebep olmaktadır [1].

Pterjium tedavisi ile ilgili tarihi verilere bakarsak, esas tedavinin Milattan önceki yıllardan beri cerrahi olduğunu görebiliriz. Günümüzde de pterjiumun başlıca tedavi yöntemi cerrahidir. Nüks oranlarını azaltmak ve daha başarılı sonuçlar elde etmek amacıyla yeni farklı yöntemler ve adjuvan tedaviler uygulanmaktadır. Nüks oranlarını çevresel ve kişisel faktörler, uygulanan cerrahi teknikler etkileyebilmektedir. Pterjium eksizyonunu takiben açıkta kalan skleral alana doku grefti uygulanan yöntemlerde nüks oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Doku grefti olarak konjonktival, limbal konjonktival otogreft ve amniyon membran kullanılmaktadır [2,3]. Pterjium cerrahisinde otogreft olarak PRF (platelet rich fibrin) membran da kullanılmaya başlanmıştır [4,5].

Pterjium cerrahisinde düşük nüks oranları nedeniyle konjonktival ve limbal konjonktival otogreft yöntemleri daha sık uygulanmaktadır. Cerrahi sürenin uzun ve tekniğin zor olmasının yanı sıra, ikinci bir açık skleral alan oluşturulması bu tedavi yöntemlerinin dezavantajları içinde yer almaktadır. Trabekülektomi cerrahisi veya otogreft alanında konjonktival yada diğer oküler cerrahi geçirmiş olan hastalarda konjonktival veya limbal konjonktival otogreft tekniği uygun değildir [1-3].

Mitomisin-C (MMC) pterjium tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. İlk 1963'te topikal damla şeklinde 0,4 mg/ml'lik konsantrasyonda

kullanılmıştır. DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonu yapan antineoplastik ve antimitotik bir ajandır. Fibroblastlar üzerinde antiproliferatif etkisi vardır ve fibroblast göçünü önlemektedir. Topikal damla olarak kullanımı artan kümülatif bir doza ulaşmasına ve komplikasyonların artmasına yol açmaktadır. Son çalışmalardaki verilen bildirilere dayanarak ameliyatta 0,2 mg/ml’lik MMC solüsyonu emdirilmiş üçgen süngerlerin yüzeye 3 dk boyunca kullanımı güvenilir tedavi olarak kabul görmüştür [6].

Farklı kliniklerde, özellikle de diş hekimliğinde son zamanlarda PRF (platelet rich fibrin) otogreft kullanımı yaygınlaşmıştır. İkinci nesil trombosit konsantresi olarak bilinen PRF otogrefti başka klinik branşlardaki doktorlar ve akademisyenler gibi oftalmologların da dikkatini çekmiştir. PRF membranının yapısında yer alan lökositler ve trombositler yara iyileşmesinde katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bu hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri rejenerasyonda, enfeksiyonun önlenmesinde ve angiogenezde görev alırlar. PRF membranının otojen materyal olması, kolay ulaşılabilir ve hızlı hazırlanabilir olması, düşük maliyette, istenilen hacim ve ölçülerde hazırlanabilmesi gibi avantajları vardır [5,7,8].

PRF membranı cam tüp ve titanyum tüp kullanılarak elde edilebilir. Yapılan çalışmalara bakıldığında titanyum tüplerde hazırlanan PRF membranının (T-PRF) daha iyi organize olduğu, fibrin yapısının daha sıkı olduğu ve rezorbsiyon süresinin daha uzun olduğu görülmüştür [8,9]. Otolog kan ürünlerinin oküler yüzey hastalıklarında kullanımı ile ilgili çalışmalara bakıldığında, bazı oküler patolojilerde faydalı olduğu gösterilmiştir [10].

PRF membran ilk olarak göz hastalıklarında desmatosel vakalarında kornea perforasyonunu önlemek amacıyla kullanılmıştır [11]. PRF membran otogreftinin pterjium cerrahisinde uygulanması ile ilgili yapılan bir çalışmada yeni tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, konjonktival otogreft uygulanan vakalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir [4]. Nuhoğlu F. ve arkadaşlarının kliniğimizde yaptığı bir çalışmada primer pterjiumun cerrahi tedavisinde titanyum-trombositten zengin fibrin membran otogreftin (T-PRF) etkinliği araştırılmıştır. Çalışmadan çıkan sonuçlara bakıldığında otogreft olarak T-PRF membranı kullanılan

primer pterjium olgularında nüks oranlarının yüksek olması, cerrahi tekniğin ve metodolojinin geliştirilmesinin gerekli olduğunu ortaya koymuştur [12].

Primer pterjium tedavisi ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, MMC uygulaması ile birlikte T- PRF otogrefti kullanarak yapılan cerrahi tedavi ve bunun sonuçlarını araştıran bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Yaptığımız bu çalışma bu konuda yapılan ilk ve özgün çalışmadır.

Nuhoğlu F. ve arkadaşlarının yaptığı bir önceki çalışmadan farklı olarak, bu çalışmamızda cerrahi teknik geliştirilmiştir ve pterjium eksizyonunu takiben skleral yatağa MMC uygulanmış ve çift katlı T-PRF otogrefti kullanılmış olgular değerlendirilmiştir. Çalışmamızın amacı MMC uygulaması ile T-PRF birlikte kullanımının etkinliğini, başarı ve nüks oranlarını değerlendirmektir. Hedefimiz MMC uygulaması ile çift katlı T-PRF otogrefti kullanılarak yapılan cerrahi tedavilerin sonuçlarını inceleyip etkinliğini araştırmak ve bunu adjuvan tedavi uygulanmadan sadece T-PRF kullanılarak yapılan cerrahi tedavi sonuçları ve limbal konjonktival otogreft kullanılarak yapılan cerrahi sonuçları ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Konjonktiva Anatomisi ve Fizyolojisi

Konjonktiva, glob yüzeyini korneal limbusta kadar örten ve göz kapaklarının iç yüzeyini kaplayan muköz bir membrandır. Elastik yapıya sahiptir ve bu özellik göz kürelerinin serbest hareket etmesine olanak sağlar. Ön siliyer ve palpebral arterler tarafından beslenir, N. trigeminus'un oftalmik ve maksiller sinir dalları ile innervasyonu sağlanır ve lenfatik bir drenaj sistemi vardır. Göz kapağının marjinal arter arkı tarsal konjonktivayı, periferik arter arkı da fornix ve limbusta 4mm mesafeye kadar bulbus konjonktivasını besler. Limbusta 7 adet ön silyer arter korneaya doğru ilerleyerek yüzeysel (konjonktival) ve derin (episkleral) perilimbal plexusu oluşturur. Ön ve arka konjonktival damarlar arasında anastomozlar vardır. Konjonktivanın venleri, kapaktaki posttarsal plexus yoluyla v. oftalmikaya, küçük bir kısmı da göz dışı kaslarının venlerine dökülürler. Konjonktiva; palpebral, bulber, fornix konjonktivası ve plica semilunaris şeklinde dört bölümde incelenebilir [13-15].

Palpebral konjonktiva: Marjinal, tarsal ve orbital parçalardan oluşur.

Marjinal: Göz kapaklarının iç yüzünü kaplar. Kapak serbest kenarında meibomius bezlerinin ağzlarının hemen arkasından başlar, tars konjonktivası ile devam eder. Deri gibi çok katlı, fakat keratinsiz bir epitel yapısı vardır.

Tarsal: Atındaki tarsi çok sıkı yapışıktır. Epitel burada silindriktir. Bu bölgede meibomius bezleri rahatça fark edilir. Tarsal konjonktiva çok damarlıdır.

Orbital: Altında göz kapağının müller ve levator palpebra kasları vardır. Silindirik yapı burada da devam eder. Yüzeyinde papiller oluşumlar vardır.

Bulber konjonktiva: Skleral ve limbal bölümlerden oluşur.

Skleral: Göz küresinin sklerasını örter. Çok ince olduğu için skleradaki damarlar rahatlıkla seçilir. Altındaki Tenon kapsülü ile yapışıklığı olmadığından cerrahi girişimlerde kolaylıkla disseke edilir.

Limbal: Altındaki Tenon kapsülüne sıkıca yapışık. Kornea çevresinde limbustan geriye 3mm'lik bir alanda yerleşmiştir. Limbusta kornea ve konjonktiva epitelleri birbirleriyle devam ederler; aralarındaki sınır düzenli değildir. Kornea konjonktiva içine parmak uçları gibi girintiler yapar. (Vogt palisadları)

Fornix konjonktivasi: Göz kapaklarıyla glob arasında olup torba şeklindedir. Göz küresi hareketlerinin serbest olabilmesine olanak sağlar. Fornix; alt, üst, iç ve dış bölümlerden oluşmuştur. İç fornix, karunkül ve plica semilunaris ile devam eder. Üst fornix, üst rektus ve levator palpebra kılıflarıyla devam eder. Alt fornix de alt rektus kılıflarıyla bağlantılı olduğundan yukarı bakışta üst fornix, aşağı bakışta alt fornix göz küresiyle beraber yer değiştirir. Konjonktiva ile ilişkili lenfatik sistem oküler yüzeydeki immün yanıtın düzenlenmesinden sorumludur. Lenfoid doku özellikle fornikslerde bulunur.

Plica semilunaris: Alt ve üst kapakların medialde birleştiği yerde karunkül adı verilen modifiye bir cilt dokusu bulunur. Keratinize olmamış çok katlı yassı bir epitel ile örtülü olup sebum ve yardımcı gözyaşı bezleri ile kıl follikülleri vardır. Karunkülün lateralinde yukarıdan aşağıya doğru vertikal uzanan konjonktiva katlantısına ise plica semilunaris adı verilmiştir. Daha alt filogenetik hayvanlarda bulunan 3. göz kapağının eş değeridir. Plica semilunaris göz küresinin lateral rotasyonunu kolaylaştırır [13].

2.2.Tenon Kapsülü

Tenon kapsülü, konjonktiva ile sklera arasında yer alan, sıkı dizilmiş kollajen liflerinden ve çok az fibroblastlardan oluşan, göz küresini saran ince bir zardır. Önde korneaskleral birleşimin hemen arkasında konjonktiva ile kaynaşır. Arkada optik sinir kılıfı, arka siliyer damarlar ve sinirler tarafından perforé edilir ve daha zayıftır. Tenon kapsülü ve gözün rektus kaslarını saran intermüsküler membranlar birleşerek fibröz bir

askı veya destek oluşturur. Göz hareketleri süresince rektus kaslarının orbitadaki pozisyonunun sabitlenmesinde desteği vardır. Vorteks venleri glob ekvatorunun yakınlarında Tenon kapsülünden geçer [14].

2.3. Konjonktiva Histolojisi

Konjonktiva histolojik olarak epitel ve stromadan oluşur.

Epitel: Konjonktiva epiteli çok katlı silindirik epitel özelliğindedir. Limbusta, karunkülde ve mukokutanöz birleşim yeri yakınında çok katlı yassı epitele dönüşür. Epitelde müsin salgılayan Goblet hücreleri vardır. En fazla karunkül ve plica semilunaris bölgesinde bulunurlar. Tek hücreli bu bezler müsin salgıladıktan sonra atrofiye uğrarlar.

Stroma: Zengin damarlar, sinirler ve yardımcı gözyaşı bezlerini (Wolfring ve Krause) içeren bir bağ dokudan meydana gelmiştir. Adenoid yüzeyel tabaka lenfoid doku içerir ve doğumu izleyen 3 ay içinde gelişirken tars konjonktivasi dışındaki bölgelerde gerçek lenfatik folliküller gözlenmez. İnce retiküler bir ağ içinde çok sayıda lenfosit içeren yapılar şeklindedir. Daha derindeki fibröz kat bağ dokudan oluşur ve yardımcı gözyaşı bezleri burada yerleşmiştir. Aksesuar lakrimal bezlerden Wolfring bezleri üst kapak tarsında, Krause bezleri ise alt ve üst fornikte bulunur. Goblet hücrelerinden salgılanan müsin ve aksesuar lakrimal bezlerin salgıları göz yaşı film tabakasının esansiyel bileşenleridir [13-15].

2.4. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi

Normal kornea avaksüler ve saydam bir yapıdır. Skleranın devamı niteliğinde olup, yarıçapı skleranın yarıçapından küçük olduğundan saat camı şeklinde öne doğru çıkıntı yapmıştır. Aynı zamanda göz optik sisteminin en önemli parçasıdır. Gözün total optik gücünün $\frac{3}{4}$ 'ünden sorumludur. Ortalama kornea çapı horizontal olarak 12mm, vertikal olarak 11.5 m'dir. Santral kornea kalınlığı ortalama 0,540 mm kalınlığındadır. Bu kalınlık periferde doğru artar. Korneanın beslenmesi ön yüzeyde göz yaşı filmi ve limbal damarlar tarafından, arka yüzeyde aköz humör tarafından diffüzyon ve ultrafiltrasyonla sağlanır. Kornea vücudun en yoğun innervasyona sahip dokusudur. Sinirleri ise duyu siniri olup n. trigeminus'un oftalmik dalından ve uzun siliyer sinirler aracılığı ile gelen

miyelinsiz liflerdir ve ön stromada Bowman zarı altında sonlanırlar. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri daha fazladır. Ancak, ısı ve dokunma duyusu reseptörleri daha azdır. Bu nedenle kornea ağrıya çok duyarlıdır. Korneada lenfatik sistem yoktur [14,15].

Kornea ön yüzeyini kaplayan gözyaşı tabakası, lipid, aköz ve musinden oluşmaktadır. Göz yaşı içerisinde biyolojik aktif maddeler, elektrolitler, lizozim, immünoglobulin, glukoz gibi hücrelerin yaşamını ve bütünlüğünü sağlayan maddeler de yer almaktadır. Göz yaşı tabakasının en önemli fonksiyonu korneayı korumaktır. Korneanın nemli kalmasında, beslenmesinde ve epitel bütünlüğünün sağlanmasında göz yaşı tabakasının önemi büyüktür. Ayrıca göz yaşı tabakası mikroorganizmalara karşı da korneayı korur.

Kornea histolojik olarak önden arkaya doğru beş tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe epitel, bowman, stroma, descemet membranı ve endoteldir.

Epitel: Epitel çok katlı yassı ve non-keratinize olup, konjonktiva epitelinin devamıdır. Kalınlığı korneanın %10'udur. Yapıları yönünden bazal kat, arakat (kanat hücreleri) ve yüzeyel kat hücreleri olmak üzere üç türdedirler. Bazal kat hücreleri altında bazal membran vardır. Bazal membran konjonktiva epitelinin bazal membranının devamıdır. Hasar görmüş bazal membran 6 hafta içinde yenilenir. Bazal kat hücrelerinin kaynağı ise limbus epitelidir. Çevrede oluşan hücreler mitozla çoğalarak merkeze, sonra da yüzeye göç ederek kornea epitelinin diğer katlarını oluştururlar. Bazal hücreler tek katlı silindirik hücrelerdir. Epitelin $\frac{1}{2}$ 'sini oluştururlar. Bazal zara hemidesmozomlarla, çevrelerindeki hücrelere de desmozomlar ile bağlanmışlardır. Ara kat (kanat) hücreler; 2 – 3 sıra halinde dizilmiş polihedral hücrelerdir. Ön yüzleri konveks, alt yüzleri bazal kat hücrelerinin şeklini aldığından konkavdır. Oval nukleusları yüzeye paralel yerleşmiştir. Bu hücreler de birbirine desmozom ve maküla okludenslerle bağlıdırlar. Yüzeysel kat hücreler; 2 sıra halindedir. Çok yassıdırlar. Horizontal nukleusları vardır ve zonula okludenslerle birbirine bağlıdırlar. En dıştaki hücrelerin yüzeyi mikrovillus ve mikropililerle genişlemiştir ve musin absorpsiyonunu kolaylaştırarak korneanın ıslanmasına yardım ederler. Bu hücrelerin yaşam süreleri birkaç gündür [13-15].

Kornea epitelı sürekli yenilenen bir yapıya sahiptir. Hücre yenilenmesi, limbustaki kök hücreler ve bazal epitel hücreleri aracılığıyla sağlanmaktadır. Sağlıklı bir kornea yüzeyi için vazgeçilmez olan epitelyal kök hücreler, esas olarak üst ve alt limbusta, muhtemelen Vogt palisadlarının içinde yer alırlar. Bunlar aynı zamanda konjonktival dokunun kornea üzerinde yürütmesine de engel olarak bariyer görevi görürler. Limbal kök hücrelerinin yetersizliği ve disfonksiyonu; kornea epitel defektlerine, konjonktiva epitelinin kornea üzerinde ilerleyecek şekilde aşırı büyümesine (konjonktivalizasyon) ve vaskülarizasyona neden olmaktadır. Kornea epitelinde kök hücreler unipotenttir. Kök hücrelerinin asimetrik bölünmesi ile oluşan iki hücreden biri kök hücre olarak kalır, diğeri bazal korneal epitel olarak farklılaşır. Kornea epitelinin tamamen iyileşmesi yaklaşık bir haftadır.

Bowman membranı: Epitel ile stroma arasında bulunan, hücresel içeriği ve çoğalma yeteneği olmayan ve büyük oranda korneanın şeklini muhafaza eden bir tabakadır. Epitelin bazal membranı bu kata düzensiz filamanlar ile sıkıca tutunur. Elektron mikroskobu ile bakıldığında, kısa kollajen liflerden oluştuğu gözlenir. Bir travmadan sonra bu bağlantının yeniden oluşması 6 hafta kadar sürebilir. Bu katın kendini onarma kapasitesi yoktur ve skar dokusu gelişir. Epiteldeki olayların stromaya geçişini engelleyen önemli bir bariyerdir [13-15].

Stroma: Korneanın Bowman ve Descemet membranı arasında kalan tabakasıdır. Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Korneanın iskeletini oluşturan en önemli tabakadır. Yapısında önemli yer alan tip I kollajen predominant olup, keratan sülfat ve kondroitin sülfat ise stromanın primer glikozaminoglikanlarıdır. Limbustan limbusa uzanan ve birbirine dik açı ile yerleşmiş 200-300 adet tip I kollajen lameli içermektedir. Lameller birbirilerini kesen ağ şeklinde olup, çok düzenli kesişerek kafes yapısını oluştururlar. Glikozaminoglikanlar ise kollajen lamellerinin düzgün bir tabaka oluşturmaya katkıda bulunarak kornea saydamlığını sağlarlar. Ayrıca korneanın %78 su içeriğini temin etmektedir. Göz tansiyonunun çok yükseldiği veya endotel dejenerasyonu olan olgularda stromada su miktarının artması kornea saydamlığının bozulmasına neden olur. Stromada

kollajen lifler ve mukoproteinler dışında keratositler de yer alır. Keratositler sayıca azdırlar. İleri derecede yassı ve kollajen lifleri arasına sıkışmışlardır. Kollajeni ve mukoproteini sentez ederler. Stromanın hasarlanma sonrası rejenerasyon kabiliyeti bulunmamaktadır. Stromal hasara yanıt olarak yara yerine keratositler göç ederler, fibrositlere dönüşürler, prolifer olup kollajen üreterek skar dokusu oluşumuna katkıda bulunurlar. Sitoplazmalarında bulunan glikojen granülleri, damarsız korneanın enerji deposunu oluşturur. Yine stromada birkaç lökosit ve makrofaja da rastlanabilir [13-15].

Descemet membranı: Kornea endotelinin bazal zarıdır. Stroma ile endotel arasındadır ve rejenerasyon yapılabilen bir tabakadır. Limbusta sonlanır ve iridokorneal açıya 2 mm uzaklıkta son bulup Schwalbe çizgisini oluşturur. Descemet zarı önde ve arkada iki kısımdan oluşmuştur. Öndeki stromaya komşu olan kısım intrauterin yaşamda kollajen lifler ve glikoproteinden oluşmuştur. Arkadaki endotele komşu olan kısım ise doğumdan sonra endotel tarafından salgılanır ve yaş ilerledikçe kalınlaşır. Descemet zarında limbusa yakın yerleşimli periferik birikimler Hassal Henle cisimcikleri olarak bilinir ve 20 yaş üzerindeki kişilerde rastlanır. Descemet zarının elastik olan arka kısmı hasar sonrası endotel tarafından tekrar salgılanır [13-15].

Endotel: Merkezlerinde geniş ve oval nükleusları bulunan tek sıra altıgen (hekzagonal) hücrelerden mozaik paternde oluşan bir tabakadır. Yenidoğanda hücreler kübik ve yüksektirler. Sayıları 1 milyon ($4000/\text{mm}^2$) dolayındadır. Yaşlılarda hücreler yassılaştırmış ve sayıca çok azalmışlardır ($2500/\text{mm}^2$). Rejenerasyon yetenekleri yoktur. Endotel hücreleri, fazla sıvıyı stroma dışına pompalayarak, yaşam boyu korneanın saydamlığını sağlarlar. Endotel hücreleri arasındaki kuvvetli bağlar, ön kamara sıvısının kornea katları içine girmesini engeller. Travmalarda yok olduklarında, mitozla çoğalamadıklarından, çıplak kalmış olan Descemet zarı yüzeyi, komşu endotel hücrelerinin uzaması ve genişlemesiyle doldurulur. Endotelin pompa görevi 14 gün içinde tekrar başlar. Herhangi bir nedenden dolayı endotel hücrelerinin sayısının azalması ($500-600 \text{ hc}/\text{mm}^2$ den az) kornea katlarında su miktarının artmasına ve kornea ödemeine neden olur [13-15].

2.5. Limbus Anatomisi ve Fizyolojisi

Bu bileşim yeri kornea, konjonktiva ve sklera arasında 1-2mm'lik genişlikte bir geçiş bölgesidir. Limbusta kornea epitelinin düzenli yapısı bozulur ve konjonktiva epiteline dönüşür. Kornea epiteli, konjonktivaya doğru Vogt palisadları denen uzantılar yapar. Goblet hücreleri ve lenfatik kanallar görülmeye başlar. Stromal kollajenin düzenli yapısı bozularak hem kornea hem de sklera kollajeninin özellikleri bir arada izlenir ve şeffaflığını kaybederek skleraya benzer hale gelir. Korneada bulunmayan kan damarları, sinirler ve mast hücreleri skleranın diğer bölgelerine oranla daha yoğun olarak gözlenir. Bowman membranının yerini düzenli kollajen lifler ve amorf bir madde alırken, Descemet membranı membranöz özelliğini yitirerek dar bantlara ayrılır ve trabekulum katlarını çevreler. Endotel ise düzenliliğini kaybeder ve trabeküler ağ endotel örtüsü şeklinde değişim gösterir. Bu bölgede sklera üzerinde de ince bir episkleral fibröz doku yer alır.

Limbusun ön sınırı, Bowman membranı bitim yeri ile Descemet membranı sonlanma noktası arasında çizilen bir çizgidir. Arka sınır daha az belirgin olup, sklera mahmuzundan dik ve ön çizgiye paralel olarak çizilen bir hattır. Limbus içinde bulunan iki önemli anatomik yapı trabeküler ağ ve Schlemm kanalıdır. Bu iki yapı ön kamaradaki hümör aközün dışı akım sistemini oluşturur.

Limbal epitelin proliferasyon yeteneği, periferik ve santral kornea epitelinden yüksektir. Limbusta yer alan kök hücreler, kornea epiteli rejenerasyonu açısından önem taşımaktadır. Alkali yanıklar gibi ileri derecede limbal hasara neden olan durumlarda, kornea iyileşmesi ciddi bir şekilde bozulur [15-16].

2.6. Pterjium

2.6.1. Tanım

Pterjium, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Konjonktivanın korneaya doğru fibrovasküler özellikte doku olarak uzanım göstermesi ile karakterizedir. Tepesi korneaya doğru uzanan, tabanı ise bulber konjonktivada yer alan üçgen şeklinde

yapıya sahiptir ve genelde interpalpebral aralıkta yer alır. Latince kanat anlamında olan “pterygon” sözünden türemiştir. Bu patolojik yapı 3 kısımdan oluşmaktadır; tepe, baş ve gövde. Baş kısmı globa sıkıca tutunmuştur ve vasküler yapılardan zengindir. Tepe kısmı korneaya sıkı yapışmıştır, vasküler yapılar burada daha azdır. Gövde kısmı limbusla kantus arasında yer alır, bulber konjonktivadan foldlarla ayrılır, fibrovasküler bir yapıdadır. Pterjium sıklıkla nazal yerleşimlidir, nazal ve temporal bölgede aynı anda gelişebilir. Sadece temporal bölgede nadir de (%0.08-2.4) olsa oluşabilir [16-17].

2.6.2. Epidemiyoloji

Genel olarak prevalans sıklığı farklı topluluklarda %2,8 ile %30,8 arasında değişmektedir. Ekvatorun kuzey ve güney 30°-40° enlemleri arasında yer alan coğrafyada yaygın görülmesi nedeniyle bu bölge “pterjium zonu” olarak tanımlanmıştır. Türkiye de 36°-42° enlemler arasından yer aldığından pterjium açısından riskli bölge içerisinde bulunmaktadır. Son yıllarda gerçekleştirilen geniş meta-analiz çalışmalarında ilerleyen yaş ile birlikte pterjium prevalansının arttığı, erkek cinsiyetin ve dış mekan aktivitelerinin pterjium riskini artırdığı ifade edilmiştir [17].

Başka bir çalışmada da popülasyon içerisindeki pterjium sıklığı %10 olarak belirtilmiş ve erkek cinsiyetin, günün $\frac{3}{4}$ 'ü kadar büyük kısmını kapsayan dış mekan aktivitesinin ve bronz ten renginin artmış prevalans ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [18]. Ancak çoklu varyasyon lojistik regresyon modelinde erkek cinsiyetin istatistiksel anlamlı bağımsız bir faktör olarak saptanamaması nedeniyle, erkek cinsiyetteki bu artmış sıklığın mesleki nedenlerden dolayı artmış dış mekan aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Benzer meslek gruplarında çalışan insanlar arasında yapılan çalışmada kapalı ortamda çalışanlar arasında cinsiyet açısından prevalans farkı görülmemiştir [18,19].

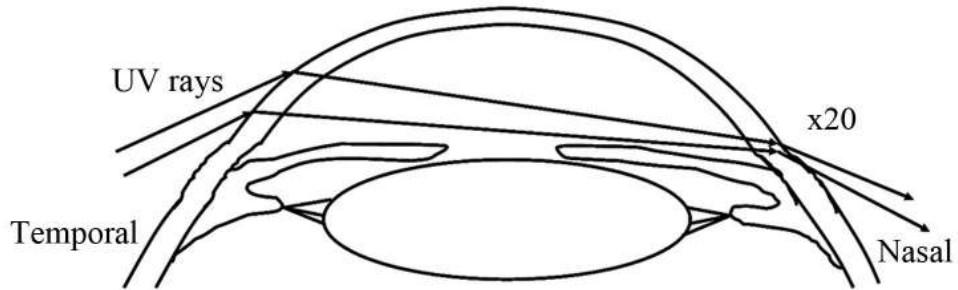
Pterjium gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri demografik, çevresel, yaşam tarzı ve genetik faktörler olarak 4 grupta incelenebilir. İleri yaş, erkek cinsiyet, açık havada yapılan meslekler ve kırsal bölgelerde yaşamak, başlıca demografik risk faktörleridir. Güneş ışığına uzun süre maruz kalma en yaygın çevresel risk faktörüdür. Açık alanda çalışılan inşaat işçiliği, çiftçilik, balıkçılık, kaynakçılık ve gemicilik gibi meslek gruplarında pterjium görülme sıklığı artmaktadır [20]. Alkol tüketimi pterjium gelişimi riskini artıran yaşam tarzı faktörleri arasında yer alır. Sigara kullanımında ise

alkol kullanımının aksine daha düşük pterjium sıklığı bildirilmiştir [21]. Pterjium büyük oranda sporadik olarak görülmektedir. Ancak son çalışmalarda ailesel geçiş gösteren otozomal dominant tipleri de tanımlanmıştır [20].

2.6.3. Etyoloji

Pterjium gelişiminde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Güneş ışınlarına uzun süre maruz kalma çevresel faktörler içinde başlıca yer alıyor [22]. Rüzgar, toz ve kuru hava gibi diğer çevresel faktörler de pterjium etyolojisinde önemli rol almaktadır.

Görünebilir ışık dalgaları spektrumunda yer almayan UV ışınlarına kronik maruziyet, pterjium için tanımlanmış risk faktörlerinin başında gelmektedir [23]. Ultraviyole ışınların spektrumu üçe ayrılır; 400-315 nm arasında dalga uzunluğu olan UV-A, 315-285 nm dalga uzunluğu olan UV-B ve 285 nm altında dalga uzunluğu olan UV-C. Atmosferdeki ozon tabakası gelen UV-C ışınlarının neredeyse tamamını absorbe etmektedir. Dünyaya gelen UV ışınlarının %90'ı UV-A, %10'u UV-B ışınları içeren ultraviyole ışınlarıdır. Bir araştırmacı pterjiumun sık olarak görüldüğü Avustralya'da güneş ışığı maruziyetinin pterjium gelişimine nasıl katkıda bulunduğunu açıklamak adına Albedo Hipotezini geliştirmiştir [24]. Bu hipoteze göre temporal limbusa 90° açı ile dik olarak gelen UV ışınları, kornea kûrvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle doğrudan medial limbus üzerinde odaklanır. Bu etki nedeniyle nazal limbusta odaklanan ultraviyole radyasyon temporale göre 20 kat daha fazladır. Bu hipotez, neden pterjiumun genellikle nazal konjonktivadan kaynaklandığını da açıklamaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Temporalden gelen UV-B ışınları kornea kûrvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle nazal limbus üzerinde odaklanması. (Albedo Hipotezi) [24].

Ayrıca UV flöresans fotoğraf yöntemi kullanılarak pterjium dokusundaki solar hasar başka bir çalışmada gösterilmiştir [25]. Aynı koşullarda yaşayan insanların hepsinde pterjium gelişmemesinin nedeni ile ilgili etyolojide suçlanan başka etkenler bildirilmiştir ve aşağıda bu konu açıklanmıştır.

Yapılan araştırmalarda UV-B ışınlarına kronik maruziyetin ekstrasellüler matriks modülatörlerinin bozulmasına yol açtığı, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesini ve proinflatuar sitokin oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Pterjium gelişim sürecinde ekstrasellüler matriks yeniden biçimlenmeye başlar [26]. Bu hastalığın önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Bu süreçte, proliferatif hücreler farklı büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisi altında hücrenin migrasyonunu önleyen kollajen bariyerlerini kırar ve korneaya doğru ilerler. Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesinden MMP-1 (kollajenaz), MMP-2 (jelatinaz A), MMP-3 (stromelizin 1), MMP-7 (matrilizin) ve MMP-9'un (jelatinaz B) ekspresyon düzeylerinin, kornea yüzeyindeki migrasyonun ve proliferasyonun esas bölgesi olan pterjium dokusunun baş kısmında arttığı bulunmuştur [27-30]. Özellikle MMP-1'in pterjium dokusunda UV ışınlarının kronik maruziyetine bağlı artabildiği belirtilmiştir [31]. MMP-8 ve MMP-13'ün ekspresyonunun da pterygium patogeneziyle ilişkili olduğu bildirilmiştir [32]. Ayrıca doku MMP inhibitörlerinin de pterjium dokusunda artmış ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir [33].

Etyolojide hücre siklusu regülasyonunda görev alan ve bir tümör supresör gen olan p53 gen mutasyonu ile ilgili görüşler de vardır [34]. Alınan patoloji örneklerinde yapılan incelemeler sonucu limbal bazal kök hücrelerinde p53 gen ekspresyonunda artış saptanmıştır [34-36]. Değerlendirmeler sonucunda, limbal kök hücrelerin gelişimlerinin erken evrelerinde p53 gen mutasyonuna uğradıkları öngörülse de takip eden çalışmalarda bu hipotezin aksine pterjium dokusunda artmış p53 seviyeleri gösterilememiştir [37,38].

Başka bir çalışmada diğer bir tümör supresör gen olan p16'nın pterjium dokusunda azalmış ekspresyonu bildirilmiştir [39]. Ayrıca bir onkogen olan KI-ras'ta gelişen bir mutasyon da tanımlanmıştır [40]. Pterjium dokusunda aktif hücre siklusunun belirteçleri olan siklin-D ve Ki67'yi içeren anlamlı derecede daha fazla hücre olduğu gösterilmişken, hücre siklusu inhibitörü olan p27'yi daha az hücrenin içerdiği izlenmiştir [41]. Anti-apoptotik bcl-2'nin de pterjium epitelinde eksprese olduğu bildirilmiştir. Bu proteinlerin regülasyonunun bozulması pterjium dokusunun kontrolsüz büyümesine izin

verir [42]. TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP Nick- End Labeling) analizinde, sağlıklı konjonktivalarda tüm epitelyum kalınlığı boyunca apoptotik hücreler görülürken, pterjium dokusunda apoptotik hücrelerin sadece epitelin dış katmanlarında yer aldığı gösterilmiştir [43]. Böylece apoptozisin azalmış olması da pterjium proliferasyonuna olanak sağlar. Ayrıca hücre replikasyonu sırasında telomer kısalmasını önleyen ve hücre ömrünü uzatan telomeraz aktivitesindeki artış da pterjium epitelinde tanımlanmıştır [44]. Heterozigosite kaybı ve mikrosatellit instabilitesi de pterjium örneklerinde araştırılmıştır [45-46,47].

Pterjium gelişiminde kalıtsal faktörlerin önemi tam olarak kanıtlanmamıştır. Pozitif aile anamnezi olan bireylerde artmış pterjium gelişimi riski gösterilmiştir, ancak genetik geçiş paterni tam olarak tanımlanamamıştır. Bir başka çalışmada ise ailesel pterjiumun geçiş paterninin inkomplet penetranslı otozomal dominant kalıtımla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu artmış ailesel yatkınlık, aile bireylerinin ortak çevresel ve mesleki faktörlere sahip olmasından da kaynaklanıyor olabilir [17,35,42-48].

Son yayınlarda DNA tamiri, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogenez ile ilgili genlerin pterjium gelişimiyle ilişkili olabileceğine dair bildiriler mevcuttur. Kümülatif DNA hasarı pterjium gelişimine yol açan önemli faktörlerden biri olabilir. Bu durum, defektif nükleotid eksizyon onarımı ile karakterize kalıtsal bir hastalık olan kseroderma pigmentozumlu bireylerde bilateral pterjium insidansının artması ile doğrulanabilir [49]. Son yıllarda, insan-8-oksoguanin glikozilaz I Ser326Cys polimorfizmi, glutatyon S-transferaz M1 null genotipi ve Ku70 promotörü T-991C polimorfizmi gibi DNA tamir mekanizmasındaki genetik farklılıkların artmış pterjium gelişimi riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [50-52].

Alınan pterjium dokusu patoloji örneklerinde mast hücre yoğunlukları da gösterilmiştir ve etyolojide alerjinin de bir başka etken olabileceği bildirilmiştir [53]. Etiyolojide suçlanan başka bir etken ise lakrimal sistem bozukluklarıdır. Ancak yapılan çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırmada ciddi bir fark görülemedi [54]. Bazı çalışmalarda Human Papilloma Virus (HPV) ve Herpes Simplex Virüs (HSV) enfeksiyonu ile pterjium arasındaki ilişkiye bakmışlar, ancak sonuçlar çok tartışmalıdır [55]. Pterjium epitel dokusunun limbal epitel progenitör hücrelerden gelişim hipotezini destekleyen yeni çalışmalar vardır [56].

Sonuç olarak pterjium gelişimi UV-B ışınlarının kronik etkisi altında, genetik yatkın bireylerde, proinflamatuar, fibrotik ve anjiyogenik mekanizmaların bir arada yer aldığı bir hastalık gelişim sürecidir.

2.6.4. Patogeneze

Pterjium gelişimi, progresyonu ve nüksü ile ilgili olan patofizyolojik mekanizmalar henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Yukarıda belirttiğimiz gibi pterjium patogeneziinde dejenerasyon, inflamasyon ve fibrovasküler proliferasyon yer alıyor. Ancak, pterjium patogenezi hakkındaki son bildiriler, pterjiumun konjonktival dejenerasyon ve fibrovasküler proliferasyondan ziyade, bir tümör gelişimi olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu teorinin nedenleri; etyolojisinde UV-B maruziyetinin olması ve tümör dokusuyla benzer şekilde pterjium dokusunda da p53 geninin aşırı ekspresyonunun ve diğer mutasyonların gösterilmesi, cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek nüks oranları ve cerrahisinde antimetabolitlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulması olarak sıralanabilir. Tüm bunlar pterjium dokusunun kontrol edilemeyen bir hücre proliferasyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir.

UV ışınlarına kronik maruziyetin yol açtığı değişiklikler maruz kalan UV ışınlarının kümülatif dozu ile orantılı olarak artmaktadır [22-24]. İlk saptanan bulgular göz yaşı filmindeki değişikliklerdir. Kronik süreçte eksternal evaporasyon (buharlaşıma) ve internal dehidratasyondan dolayı göz yaşı filmindeki aköz oranı azalır. UV ışınlarının kronik maruziyeti sebebiyle goblet hücreler de hasar görür ve göz yaşı filminde bu sefer müsün oranı da azalır. Aköz ve müsün oranlarının azalmasına sekonder relatif olarak göz yaşı filmindeki yağ oranı artar. Normal oranlarda olmayan göz yaşı filminin iyi fonksiyon yapamaması sonucu, açıkta kalan oküler yüzey irritan dış etkenlere daha duyarlı hale gelir ve yüzeyde erozyonlar oluşur. Oküler yüzeyde oluşan erozyonlar sonucu subepitelyal hücreler açığa çıkmaya başlar ve bu yeni inflamatuvar süreci başlatır. Fibroblast proliferasyonu ile ekstrasellüler matriks sentezi artar. Bu durumda normal yapısından farklı olan irregüler sarmala sahip tip I kollajen sentezlenir ve pinguekula gelişir. Bu küçük lezyon pterjium öncüsü olarak kabul edilir ve antijenik faktörlerin ve inflamatuvar hücrelerin salınması da eklenirse bu patolojik yapı pterjium dokusuna dönüşür. Subkonjonktival dokuda inflamasyon ilerler ve fibroblastlar aktive olur. Bu süreç kornea

epiteline doğru ilerler ve Bowman membranı zamanla hasar görür. Hem subkonjonktival dokuda hem de kornea üzerinde fibrozis oluşur [57].

Patogeneizde başka bir süreç de limbal kök hücrelerin destrüksiyonu ile ilgilidir. Bir çalışmada limbal kornea-konjonktival epitel bariyerinin bozulması ile kornea üzerine konjonktivalizasyon başladığı bildirilmiştir. Pterjium cerrahisinde açıkta kalan defekt bölgeye amniyon membran veya konjonktiva otogrefti transplantasyonu uygulandığında limbal kök hücreleri ile ilgili olumlu sonuçlar ortaya çıktığı gösterilmiştir [58,59].

Pterjium patogenezinde immünolojik mekanizmalar

Yapılan immünolojik çalışmalarda pterjium dokularında hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve insan lökosit antijeni-DR (HLADR) dahil bazı immünolojik aktivite belirteçlerinin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir [53-60,61]. Pterjium örneklerinin laboratuvar incelemesi sonucunda plazma hücresi, mast hücresi, lenfosit, dentritik hücre, CD4+ ve CD8+ T hücre sayısında belirgin oranda artış olduğu gösterilmiştir [53-61,62]. Başka bir çalışmada sağlıklı konjonktivaya göre pterjiumlu olgularda makrofaj inflamatuvar protein-4 seviyesinin arttığı görülmüştür [63]. Yapılan bazı çalışmalarda erken dönemde pterjium gelişim sürecinin tip I, III ve IV hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiş ve pterjium dokularında anormal immünglobulin depozitleri gösterilmiştir [63,65].

Pterjium epitelinin konjonktiva epitelinden mi, yoksa korneadan mı köken aldığına dair araştırmalar vardır. Pterjium patogenezinde kemik iliği progenitör hücrelerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir [66]. Kornea stromasında normal şartlarda da kemik iliği progenitör hücreler bulunmaktadır [67,68]. Yapılan çalışmalarda pterjium dokusunda p63- α -pozitif epitel hücresi kümelerinin varlığının histopatolojik olarak gösterilmiş olması pterjium dokusunun limbal epitel progenitör hücrelerden gelişim hipotezini desteklemektedir [56]. Ayrıca mezenkimal (STRO-1 pozitif) ve hematopoetik (CD34, AC133 veya c-kit pozitif) progenitörler de pterjium dokularında saptanmıştır [69]. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pterjium dokusunda CD34, c-kit, VEGFR-1 ve VEGFR-2-pozitif mononükleer hücreler gösterilmiş ve aynı hastaların kan örneklerinde de artmış oranda CD34 ve c-kit-pozitif hücreler bulunduğu bildirilmiştir [70]. Ayrıca bu olgularda hem gözyaşı hem de kan dolaşımında VEGF, SCF (Stem Cell Factor) ve subans

P seviyelerinde artış saptanmış ve bu mediatörlerin kemik iliği progenitör hücreler için bir sinyal görevi üsteleneceği bildirilmiştir.

Büyüme faktörleri ve sitokinlerin pterjium patogenezindeki rolü

Pterjium patogenezi ile ilgili ilk hipotezlerden biri Hill ve Maske tarafından geliştirilen pterjiumun kronik ve inflamatuvar bir süreç olduğuna dair hipotezdir [71]. Bu hipoteze göre inflamatuvar süreç hangi mekanizmayla etkinleşirse etkinleşsin, pterjium gelişimi ve büyümesi inflamatuvar mediatörlerle ilişkilidir. Kronik UV-B maruziyetinde pterjium dokusunda IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyesinin arttığı bildirilmiştir [72]. Ayrıca UV-B maruziyeti sonrasında IL-1 seviyesinin de arttığı bildirilmiş ve IL-1'in pterjium dokusundaki diğer inflamatuvar mediatörlerin ve MMP'lerin upregulasyonuna katkı sağladığı düşünülmüştür [73]. Yapılan bazı araştırmalarda siklooksijenaz-2'nin (COX2) de pterjiumda aşırı eksprese edildiği ve prostaglandin ürünleri oluşturarak inflamatuvar sürecin güçlenmesine neden olduğu gösterilmiştir [74]. Ek olarak, pterjium dokularında inflamasyon ve hücrel farklılaşma sürecinde yer alan bir enzim olan fosfolipaz D'de ve bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C'de de artış söz konusudur [75-76].

Pterjium dokusunun proliferatif sürecinden, epitel ve fibroblast büyüme faktörleri olan EGF, HB-EGF, FGF-2 ve PDGF, vaskülarizasyonundan ise IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF ve FGF-2 gibi pro-anjiyogenik mediatörler sorumlu tutulabilir [77-79]. Bir çalışmada endostatin ve trombospondin-1 gibi antianjiyogenik faktörlerin azaldığı bildirilmiş ve bu durumun pterjium dokusunda vaskülarizasyon artışına katkı sağladığı düşünülmüştür [80,81]. Tüm bu faktörlerin aracılığıyla pterjium dokusunda Ets-1 transkripsiyon faktörü üzerinden yeni damar oluşum süreci tamamlanır (Tablo 1) [82]. Pterjium örneklerinde yapılan çalışmalarda lenfanjiyogeneze sürecinin de aktif olduğu ve lenfatik mikrodamar yoğunluğu ile nüks gelişimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [83].

Son yapılan çalışmalarda IL-17A eksprese eden CD4⁺ T yardımcı 17 (Th17) hücrelerin de fibrozis sürecinden sorumlu olabileceği bildirilmektedir [84,85]. Özellikle pulmoner fibroziste tanımlanan fibrotik mekanizmalardan sorumlu tutulan IL-17'nin pterjium olgularında da yüksek olduğu saptanmıştır [86].

Tablo 1. İnflamatuar mediatörler ve büyüme faktörlerinin pterjium patogenezindeki görevleri.

IL-1	Diğer mediatörlerin uyarımı ve ekstraselüler matriks modülatörlerinin düzenlenmesi
IL-6	Anjiyogenez, hücre farklılaşması, doku invazyonu, inflamasyon
IL-8	Anjiyogenez, hücre farklılaşması, doku invazyonu, inflamasyon
TNF-α	Anjiyogenez, hücre farklılaşması, doku invazyonu, inflamasyon
COX2	İnflamasyon
Fodfolipaz D	İnflamasyon ve hücre farklılaşması
Sistatin C	Ekstraselüler matriks modülatörlerinin düzenlenmesi
FGF	Hücre proliferasyonu
PDGF	Hücre proliferasyonu
TGF-β	Hücre proliferasyonu ve inflamasyon
HB-EGF	Hücre migrasyonu
VEGF	Anjiyogenez
IL-17	İnflamasyon, fibrozis, anjiyogenez
IGFBP2	Hücre proliferasyonu

Stroma kökenli faktör-1'in (SDF1) ve reseptörünün (CXCR-4) de pterjium stromasında aşırı eksprese edildiği saptanmış ve pterjium gelişiminde inflamatuvar sürecin reaktif yara oluşumunu tetikleyerek hipertrofik skar oluşuma yol açabileceği bildirilmiştir [87].

Epitelyal mezenkimal geçişin pterjium patogenezinde rolü

Bir çalışmada immünohistokimyasal olarak bakılan örneklerde, pterjium epitelinde E-kaderin downregülasyonu izlenmiş, beta-katenin ve lenfoid artırıcı faktör 1'in de intranükleer birikimi saptanmıştır [88]. Bu çalışmada normal kornea epitelinden farklı olarak, snail & slug transkripsiyon faktörlerinin pterjium dokusundaki epitel hücrelerinin nükleuslarında bulunduğu ve sitokeratin 14, α - düz kas aktin (α -SMA) ve vimentinin stromaya doğru uzanan epitel hücrelerinde ko-eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu da bazal

epitel hücrelerindeki epitelyal mezenkimal geçişin, pterjium patogenezinde rol alabileceğine dair önemli bir bulgudur.

Jaworski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, pterjium dokusunda S100A4, kemik morfojenik protein 7, heterojen nükleer ribonükleoprotein A / B ve alanin-glioksilat aminotransferaz 2- benzeri 2 gibi epitelyal mezenkimal geçiş ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artış saptandığı bildirilmiştir [89].

2.6.5. Histopatoloji

Pterjium dokusu epitel, bağ dokusu ve vasküler yapılardan oluşmaktadır. Kollajen ve elastik liflerdeki değişiklikler imünohistokimyasal boyalarla gösterilmiştir. Aktinik hasara uğramış ve sayıca artmış fibroblastlardan sentezlenen yeni fibril prekürsörlerin anormal matürasyonu (elastodisplazi) ve bunların sekonder dejenerasyonu (elastodistrofi) pterjiumun patolojik temelini oluşturur [90]. Limbal hücrelerin dejenerasyonunu takiben kornea-skleral limbal bariyer yıkılır ve kornea içine invazyon, konjonktival epitel hücrelerinin göçü (konjonktivalizasyon) başlar. Bu süreçte FGF, PDGF, TGF- β , TNF- α , sitokinler, MMP gibi birçok molekül rol alır ve bağ dokuda yeniden düzenlenme ve anjiyogenez ortaya çıkar [91,92].

Pterjium başından Bowman membranı ve epitel bazal membranı arasına fibroblastlar ilerler ve korneal invazyon başlar. Bu süreçten dejenerasyona uğrayan limbal epitelyal bazal hücrelerden eksprese edilen vimentin sorumludur. Korneadaki ilk patoloji Bowman membranında oluşan veziküllerdir. Kornea stromasının yüzeyinde kist şeklinde konjonktiva adacıkları (Fuchs adacıkları) bulunabilmektedir. Bunlar subepitelyal gri opasiteler şeklinde pterjiumun önündeki korneada gözükmektedir [93-94]. Pterjium dokusu korneaya doğru Bowman membranında Stocker çizgisi oluşturuyor. Yapılan incelemeler sonucunda Stocker çizgisinin hemosiderin birikintilerinden kaynaklandığı ortaya çıkmıştır [95].

Pterjium dokusunda plazma hücreleri yoğun olarak bulunmaktadır. Kollajen fibrillerinden oluşan geniş elastoid bantlar saptanmıştır. Ön segment anjiyografisi yapılan bir çalışmada pterjium kanlanması anterior konjonktival dolaşımdan kaynaklandığı görülmüştür [96-98]. Yapılan bir çalışmada non-invaziv olan impresyon sitolojisi yöntemi ile limbal hasarın tanı ve takibi yapılabilmektedir [99]. Bu yöntemle sitokeratin ekspresyonu,

pterjium epiteli morfolojisindeki değişiklikler ve goblet hücrelerinin varlığı saptanabilmiştir. İmmüno Floresan boyama ile pterjium kesitlerinde IgE ve IgG gösterilmiş ve tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun pterjium gelişimine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. MMP ekspresyonunun değişmesinin korneal invazyon ile ilişkili olduğu öğrenilmiştir [99,100].

2.6.6. Klinik bulgular

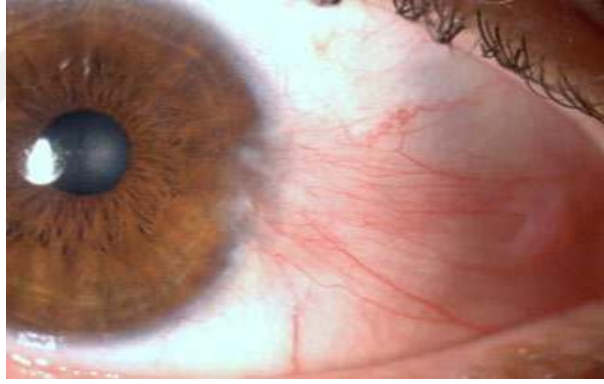
Asemptomatik olmakla birlikte hastalar polikliniklere gözlerde kızarıklık, batma, yanma hissi, fotofobi, diplopi, görme aksını etkilediğı ve astigmatizmaya da sebep olduğu için görme bulanıklığı şikayetleri ile başvurmaktadırlar. Ayrıca hastaların büyük bir kısmını kozmetik açıdan rahatsız etmekte, kontakt lens kullananlarda kullanım zorluğu ve kuru göz bulgularına sebep olmaktadır. Görme ile ilgili şikayetler daha ileri pterjium olgularında görülmektedir. Görme aksını kapatan pterjium olgularında görme keskinliği ve görme alanı önemli derecede etkilenmiştir. Daha basit olgularda ışık saçılması, kontrast sensitive bozukluğu, gece görmede zorlanma gibi şikayetler ortaya çıkmaktadır [1]. Çok ileri ve nüks pterjium olgularında subkonjonktival dokunun medial kantus ve forniks bağ dokusu ile sıkı bağlantılar oluşturması semblefara ve bazen medial rektusa kadar ulaşarak adezyonlara, glob hareketlerinde kısıtlanmaya ve diplopiye neden olmaktadır. Astigmatizma derecesini etkileyen faktörler pterjiyumun büyüklüğü ve invazyon derecesi, korneal elastisite, mekanik kuvvetlerin gücü ve korneanın bu kuvvetlere karşı direnci olarak gösterilmiştir. Sıklıkla kurala uygun ve düzensiz astigmatizma oluşmaktadır. Bunun nedeni ise pterjiyuma bağlı horizontal eksen de korneal düzleşme, dikey eksen de ise dikleştirici kontraktür meydana gelmesidir. Hastaların %46'sında 0,5 D'den büyük, %13'ünde ise 4,0 D ve daha büyük kurala uygun astigmatizma olduğu gösterilmiştir. Yüksek astigmatizma değerleri cerrahi endikasyon gerektirir. Preoperatif astigmatizma ne kadar yüksekse, postoperatif düzelme de o kadar fazladır [101,102].

Pterjium başının önünde Bowman membranı içinde hemosiderin birikimi ile oluşan sarı-kahverengi renkte çizgiye Stocker çizgisi adı verilmiştir. Bu bölgede kornea düzleşmiştir ve göz yaşı göllenmesi olmaktadır [95].

Pterjiumda klinik sınıflandırma; lezyonun boyutuna, korneal invazyon yapmasına, optik zon tutulumuna ve vaskülarizasyonuna göre yapılmıştır. Korneal invazyona göre yapılan sınıflamada üç tip pterjium tanımlanmıştır.

Tip I pterjium; küçük primer pterjiumdur, limbusla sınırlıdır, bazen minimal korneal invazyon yapmıştır. Morfolojik olarak kendi içinde üç farklı tipi vardır.

- Fibröz: Küçük beyaz renkli lezyondur. Bu tip lezyonlarda vaskülarizasyon çok azdır.
- Pinguekular: Baş kısmının korneaya invazyon yapmayan türüdür. Gövde kısmında horizontal vaskülarizasyonlar vardır.
- Klasik: Pterjium yapısının tüm bölümleri izlenir. Baş kısmı korneaya invazyon (1-2 mm) yapmıştır (Şekil 2).



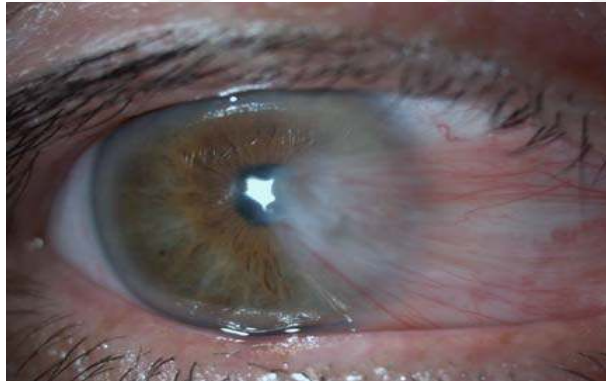
Şekil 2. Tip I klasik pterjium.

Tip II pterjium; Korneaya invazyon 2-4 mm kadardır, ancak optik zon tutulumu bu tip pterjiumlarda görülmez. Gövde kısmında horizontal vaskülarizasyonlar vardır. Primer ve nüks pterjiumlar olarak izlenebilir. Hastalar görme bulanıklığı ve gözde irritasyon bulguları ile başvururlar (Şekil 3).



Şekil 3. Tip II pterjium.

Tip III pterjium; Korneaya invazyon 4 mm ve üzerindedir, optik zonü kapatır ve görme kaybına neden olur (Şekil 4). Bu tip pterjiumlar primer ve nüks pterjiumlar olarak izlenebilir. Adezyon yapabilir ve horizontal rektus kaslarından birini içine alarak hareket kısıtlılığına neden olur. Fornikslere kadar ulaşırsa semblefaraona neden olur [104-107].



Şekil 4. Tip III pterjium.

Pterjium gelişimi sınıflandırması lokasyon ve boyutuna göre beş evreye ayrılmıştır.

Evre I: Bu evrede belirgin bir lezyon yoktur. İritasyona bağlı konjonktivit olarak kabul edilir. Konjonktival damarların çapı ve sayısı normalden fazladır. Hastalar kuru göz belirti ve semptomları ile başvururlar.

Evre II: Burada belirgin lezyon mevcuttur. Pinguekula ve pterjium evresi olarak kabul edilir. Anormal vaskülarizasyon ve inflamasyon hakimdir. Hastalar yabancı cisim hissi ve yanma, kaşınma gibi şikayetler ile başvururlar.

Evre III: Burada pterjium başı limbustadır, veya korneaya minimal invazyon başlamıştır. Limbal pterjium olarak kabul edilir. Anormal vaskülarizasyon ve fibroproliferasyon hakimdir. Hastalar evre II’de olan aynı şikayetler ile başvururlar.

Evre IV: Burada 2 mm veya üzerinde korneal invazyon saptanır. Korneal pterjium olarak kabul edilir. Yoğun vaskülarizasyon vardır ve dejeneratif süreç başlamıştır. Granülasyon dokusu Bowman membranı ile kornea epiteli arasına kadar ilerlemiştir. Stocker çizgisi bu evrede görülebilir, ayrıca korneal ödem ve dellene keratopatisi de izlenebilir. İnflamasyon nedeniyle veya korneada sinir uçlarına etki ettiği için ağrı hissi de eşlik edebilir.

Evre V: Birleşik pterjium olarak kabul edilir. Bilateral pterjiumlarda, kimyasal maddelere maruz kalma ve travma sonrası veya nüks pterjiumlarda, hızlı progresyon sonucu görülmektedir. Astigmatizmaya bağlı görme bozuklukları daha çoktur, hastaların şikayetleri daha ciddi ve daha sık olmaktadır [107].

2.6.7. Ayırıcı tanı

Pterjiumda görülen şikayet ve bulgularla başvuran hastalarda ayırıcı tanıya dikkat etmek gerekiyor. Bunlardan en önemlisi psödopterjiumdur.

Psödopterjium: Kimyasal maddelere maruz kalma, travma veya geçirilmiş cerrahi sonrasında oluşabilen fibrovasküler doku bantıdır. Korneaya göre saat kadranı olarak herhangi bir bölgede olabilir. Başı ve boynu alttaki dokulara yapışık (Tablo 2).

Tablo 2. Pterjium ve psödopterjium özellikleri.

Özellikler	Pterjium	Psödopterjium
Yaş	Orta – ileri yaş	Her yaş
Evre	Progresif, stabil, regresif	Stabil
Tutulum bölgesi	İnterpalpebral	Herhangi bir alan
Prob testi	Altından prob geçmez	Prob altından geçebilir
Histopatoloji	Dejeneratif	İnflamatuvar

Pinguekula: Sarı renkli, oval görünümde bir lezyondur ve limbusu aşmaz. Kapak aralığında, genelde kornea mediali ve lateralinde izlenir.

Granülom: Geçirilmiş travma veya cerrahi sonrası oluşur. Kabarık ve yumuşak lezyonlardır.

Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi (KİN): Tek taraflı, papillamatöz, jele benzer yapıda bir kitle olarak karşımıza çıkar. Korneaya göre herhangi bir saat kadranında görülebilir. Kadife benzeri veya lökoplakik (beyaz), genellikle kabarık, vaskülarize, kanat şeklinde olmayan bir yapıya sahiptir.

Limbal dermoid: Genelde alt temporal limbusta yuvarlak, sarı-beyaz konjenital bir kitledir. Preauriküler cilt katlantıları ve vertebra kemik defektleri ile birlikte Goldenhar sendromunun bir bulgusu olabilir.

Tarrien marjinal dejenerasyonu: 20-40 yaş arası kişilerde görülen ve novaskülarizasyonun, opasitenin ve bazen lipid birikintilerinin de eşlik ettiği korneal periferik incelmeye bağlıdır. Epitel dokusu normal, ince veya kalın olabilir. Bowman membranı ise dejenere olmuştur veya yoktur.

Pannus: Genelde kontakt lens kullanımı, oküler rozasea, herpetik keratit, kronik blefarit, fliktenüler keratit, atopik hastalıklar, trahom ve travma gibi diğer sebeplere bağlı

olarak kan damarlarının kornea üzerine yürümesidir. Genellikle Bowman membran seviyesindedir, bazen hafif kabarıklık da yapabilir.

Nodüler episklerit: Düzensiz konjonktival ve episkleral damarlanmalar ile karakterizedir. Yüzeysel yuvarlak şekilli lezyonlardır. Lokalize ağrı şikayetine neden olabilir.

Yabancı cisim: Limbus ve yakın bölge konjonktivadaki yabancı cisimler de tedavi edilmediğinde hızlı bir şekilde o bölgede fibrovasküler proliferasyon ve inflamasyon başlar. Bu pterjium dokusuna yakın bir görüntünün oluşmasına neden olur.

Skumöz hücreli karsinom: Sınırları düzensiz olan ve sert kalsifik lezyonlardır. Kesin tanısı bütün kornea ve konjonktiva tümörleri gibi histolojik olarak konmaktadır. Oküler yüzey neoplastik lezyonları ayırıcı tanıda dikkatli bir şekilde izlenmelidir ve şüphelenildiği zaman mutlaka eksizyonel biyopsi ile patolojik değerlendirmeye gidilmelidir [105-107].

2.6.8. Tedavi

Tedavi Tarihçesi

M.Ö. 1000 yıllarına ait veriler pterjiumu ilk kez tanımlayan kişinin Susruta olduğunu bildiriyor. Tedavisini tuz ile yapmış, iltihap bulguları ortaya çıktığında ise lezyonu avülsiyeye ederek gözü tedavi etmeye çalışmıştır.

M.Ö. 496 yıllarda pterjium tedavisinde Hipokratın anne sütü, idrar ve metal tuzları denediğini biliyoruz. Çin araştırmacıları ise meyan kökü ve başka bitkileri de deneyerek bazı alternatif yöntemler kullanmayı denemişlerdir.

19. yüzyılda cerrahi teknikler ve aletler geliştikten sonra pterjium cerrahisi ile ilgili teknikler de tanımlanmaya başlanmıştır. 1872 yılında pterjium cerrahisinde, skleral açıklığı kapatmak için kadavradan alınan konjonktiva kullanılmıştır. Bundan dört sene sonra Klein mukoza içeren dokuları kullanmayı uygun görmüştür. 1911 yılında Morax ve Magitot homolog kornea greftlerini denemeye başlamışlar. Magitot aynı dönemde lamellar keratoplasti yöntemini de uygulamaya başlamıştır. Bu yıllarda Terson ise penetran keratoplasti uygulamış ve ayrıca X-ışınlarının da etkisini araştırmaya başlamıştır. Elsching 1926 yılında medialdeki skleral açıklığı kapatmak için lateral

konjonktiva transpozisyonunu denemiş, D’Ombrain ise bunun aksine çıplak sklera tekniğini uygulamıştır. 1962 yılında ilk kez Meacham amniotik dokuları kullanmaya başlamıştır.

Konjonktiva otogreftini oküler yüzeye ilk kez uygulayan Thoft olmuştur. Thoft 1977 yılında konjonktival otogreft transplantasyon prosedürünü tanımlamış, bunu konjonktiva epitel bozukluğu olan gözlere uygulamıştır. Pterjium cerrahisinde ise konjonktival otogreft ilk kez 1985 yılında Kenyon tarafından ileri sürülmüştür ve yaptığı çalışmada konjonktival otogreft kullanımının cerrahi sonuçlarını bildirmiştir [103]. Kornea epitelyal kök hücrelerinin limbal bölgede yerleştiğini bildiren ve limbal bariyerin önemini gösteren çalışmaların ardından Kenyon, serbest konjonktival grefte limbal doku dahil edilmesinin gerekli olduğunu düşünmüştür. 1989 yılında Limbal Konjonktival otogreft transplantasyon prosedürünü tanımlayarak cerrahi sonuçlarını bildirmiştir. Bu prosedür daha önce nüks pterjium vakaları için uygun olarak kabul edilse de, son yıllarda hem primer hem de nüks pterjium olgularında kullanımı yaygınlaşmıştır [104].

Konservatif tedavi

Etyolojideki asıl etken UV radyasyona kronik olarak maruz kalınmasıdır. Bu yüzden UV ışınlarından korunmak önemlidir. UV radyasyondan korunmak için gözlük lensleri ve lens kaplamaları teknolojisinde yeni gelişmeler başlamıştır. Gözlük lensleri sıklıkla organik ve mineral özlelliktedirler. Organik lenslerin mineral camlara göre daha hafif ve dayanıklı olması, UV ışınlarına karşı korumanın daha etkili olması sebebi ile günümüzde kullanımı yaygınlaşmıştır. Dünyaya ulaşan UV ışınları mevsimlere, enleme, günün saatine ve rakıma bağlı olarak değişim göstermektedir. Coğrafi enlemleri farklı olan yerlerde UV ışınlarına kronik maruziyet de aynı olmadığı için her enlem için farklı özellikte lensler ve kaplamalar sunulmuştur. Tropik bölgelerde yaşayanlar için UV – 400 filtreli ve antirefle kaplamalı orta gri lensler, çöl ikliminde yaşayanlar için ise UV filtreli, kahverengi lensler uygun görülmüştür. Fotokromik lenslerin UV ışınlarına karşı %100 koruyucu olduğu bilinse de bu gerçek değildir. UV filtreli aynalı camların UV ışınlarına karşı koruyuculuğu araştırılmış ve %99 zararlı radyasyondan koruma sağladığı bildirilmiştir. Açık renk irise sahip kişiler güneş ışınlarının pik yaptığı saatlerde açık ortamlarda bulunmamalı, UV ışınları geçirmeyen ve koyu renkli lensler tercih

etmelidirler. Sertifikalı optik mağazalardan alınmayan, UV koruması olmayan güneş gözlüklerinin kullanımından kaçınılmalıdır [107].

Rüzgar, toz, sigara dumanı, egzoz gazları, yüzme havuzu suyunda bulunan klor gibi kimyasallar, kuru hava gibi diğer çevresel faktörler de pterjium etyolojisinde önemli rol almaktadır ve kronik maruziyetinden kaçınılmalıdır. Göz yaşı filminin tabakalarında olan bozulmalar ile pterjium bulguları arasında korelasyon mevcuttur. Gerekirse suni göz yaşı kullanımı ile oküler yüzeyin hidrasyonu sağlanmalı ve siklosporin gibi antiinflamatuvar etki gösteren ajanlar reçete edilebilir. Gerektiğinde punktum plakları da kullanılabilir [107].

Pterjium gelişiminin oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yukarıda bahsettiğimiz oküler yüzey değişiklikleri ve iritanlara kronik maruziyet inflamasyonu artırır.

Non-streoid antiinflamatuvar ilaçlar: indometazin, diklofenak sodyum, ketorolak içeren ilaçların kısa süreli kullanımı bildirilmiştir.

Topikal steroid damlaları: loteprednol etabonat, florometalon asetat, deksametazon fosfat içeren ilaçların kullanımı bildirilmiştir.

Topikal dekonjestan damlalar: tetrahidrazolin ve nafazolin içeren damlaların kullanımı bildirilmiştir. Bu ajanlar vazokonstriksiyon sağlar ve vasküler aktiviteyi azaltırlar.

Diyet: Yapılan çalışmalar omega-6'dan fakir ve omega-3'den zengin beslenmenin vücutta inflamatuvar sitokinleri azalttığını bildirmiştir [108,109].

Cerrahi tedavi

Pterjiumun asıl tedavisi cerrahidir. Burada amaç patolojik dokunun oküler yüzeyden tamamen temizlenmesi ve buna bağlı optik ve kozmetik problemleri ortadan kaldırmaktır. Cerrahi yöntem seçeneklerimiz ise cerrahın tecrübesine, pterjiumun özelliğine ve hastaya bağlıdır. Cerrahi yöntemlerin geliştirilmesi ve yeni tekniklerin sunulmasının nedeni ise nüks gelişimidir [110,111].

Cerrahi tedavi endikasyonları:

- Görme aksına uzanan veya uzanma ihtimali yüksek olan pterjium vakaları
- Astigmatizmayı indüklemesi nedeniyle görme kalitesinin düşmesi
- Sık tekrarlayan inflamasyon
- Daha ileri pterjiumlarda göz hareketlerinde kısıtlılık
- Atipik görünümde olup displazi şüphelendirmesi
- Kozmetik rahatsızlık [112,113]

En önemli problem nüks oranlarının yüksek olmasıdır. Nüksü önlemek için bugüne kadar farklı yöntemler geliştirilmiştir. Nüks oranları bazı tekniklerde az görülse de diğer tekniklerde bu oranın %88'e kadar değiştiği bildirilmiştir (Tablo 3).

Nüks pterjiumlar, primer pterjiumdan farklı olarak daha hızlı ve agresif seyir gösterebilmektedir. Bu durumda optik zon tutulumu ve semblefaron gelişme riski de primer pterjiumdan daha yüksektir. Nüks gelişimi en çok ilk iki ayda görülmektedir. Bir yıldan sonra nüks görülme oranı azalmaktadır [105-110].

Pterjium cerrahisinde uygulanan bütün yöntemlerin ortak prensipleri basit cerrahi eksizyon, mekanik bariyer uygulamalar, kornea saydamlığının sağlanması, konjonktiva rekonstrüksiyonu ve adjuvan tedaviler oluşturmaktadır.

Tablo 3. Pterjium cerrahi tekniklerinde nüks oranları [114].

Tedavi yöntemleri	Nüks oranları (%)
Açık sklera	38-88
Primer kapama	45-70
Amniyon membran transplantasyonu	6-40
Lamellar keratoplasti	6-30
Konjonktival otogreft	5-40
Konjonktival otogreft + fibrin yapıştırıcı	5,5-11,9
Limbal Konjonktival otogreft	0-18,2
Adjuvan tedaviler	
Mitomisin – C	0-40
5-florourasil	5-25
Radyoterapi	0-50
Anti-VEGF	66,7

Açık Sklera Tekniği

İlk kez D’Ombrain tarafından tanımlanmıştır ve teorik olarak en hızlı ve basit uygulanabilir yöntem olsa da literatürde %88’e varan nüks oranları bildirilmiştir. Pterjium dokusunu ekseye ederken bir miktar bulber konjonktiva ve Tenon dokusunu birlikte çıkardıktan sonra açıkta kalan skleranın üzerine doku yerleştirilmez ve bu defektin kapanması konjonktivanın ilerlemesi yoluyla olması beklenir. Bazı durumlarda konjonktiva skleraya dikilir. Yüksek nüks oranlarının görülmesi mitomisin-C, 5-florourasil gibi antimitotik ajanların ve beta radyasyon adjuvan tedavilerinin tedaviye eklenmesini gerektirmiştir. Postoperatif komplikasyonlardan olan granülom gelişimi en

sık bu yöntemde görülmüştür. Granülom gelişimi ile birlikte aynı zamanda dellens keratopatisi oluşumu da gözlenmiştir [116-119].

Primer Konjonktival Kapama

Pterjium eksiyanundan sonra konjonktival yara kenarları birbirine suture edilir. Nüks oranlarının %45-70 arasında görüldüğü bildirilmiştir [105,110,113].

Konjonktival Flep Kaydırma

Pterjium eksizyonundan sonra açıkta kalan skleranın alttan veya üstten konjonktival flep kaydırarak kapatılması tekniğidir. Nüks veya çift başlı pterjium (aynı gözde her iki tarafta pterjium olması) vakalarında kullanılabilir. Postoperatif komplikasyonlardan olan kist gelişimi ve flep retraksiyonu sık olarak bu yöntemde görülmüştür. Nüks oranları ise %1,6-15 arasında bildirilmiştir [119,120].

Amniyon Membran Transplantasyonu (AMT)

Amniyon membran veya amniyon, plasentanın en iç tarafında yer alan bir katmandır. Bazal membranı kalındır, stroması ise tip 1, tip 3-5 kollajen, laminin ve proteoglikanlar içeren avasküler stromal yapıdadır [121]. Epiteli ise tek sıra küboid hücrelerden oluşmuştur. Amniyotik membran, hem antiinflamatuvar hem proinflamatuvar sitokinler içermektedir. Oftalmolojide greft olarak ilk kez 1940 yılında De Roth tarafından konjonktival rekonstrüksiyon için kullanılmıştır. AMT o zamana kadar yanık cerrahisinde, cilt yaralanmalarında örtü amaçlı, yapay vajina cerrahisinde, abdomen ve pelvis cerrahilerinde yapışıklıkları önlemek amacıyla kullanılmaktaydı. Kim ve Tseng tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalarında korneal epitelin tamamen soyulması ve limbal keratektomi sonrasında AMT'nin korneal epitelin tekrar oluşturulmasında etkili olduğunu bildirmiştir. Amniyon membran adezyon, migrasyon ve differansasyonu artırarak epitelizasyonu hızlandırmaktadır. Ayrıca inflamasyonu azalttığı, neovaskülarizasyonu ve fibrozisi baskıladığı da bildirilmiştir [122-125].

Başka bir özelliği ise amniyon membranında HLA I ve HLA II antijen ekspresyonunun bulunmamasıdır. Bu nedenle uygulama sonrası immünsüpresif tedavi

gerekmemektedir. Amniyon membran elektif sezaryen vakalarında steril şartlarda alınır. Donörlerin seronegatif olması şarttır. Taze olarak veya dondurularak 70 güne kadar saklanılabilir [122-126].

AMT pterjium cerrahisinde geniş doku defektlerini örtmek için kullanılır. Oftalmolojide diğer kullanım alanları ise persistan kornea epitel defekti, büllöz keratopati, kornea ve skleral ülserlerin tedavisi ve parsiyel limbal kök hücre yetersizliği olarak gösterilebilir. Pterjium cerrahisinde kullanılırsa, skleral açıklığı kapatmak için uygun büyüklükte kesilir ve epitel dokusu üstte kalacak şekilde yara yerine sütüre edilir. Tek kat veya çift kat olarak kullanılabilir, fibrin doku yapıştırıcısı ile birlikte kullanımı da mümkündür. Nüks oranlarına bakarsak %10-25 arasında değişmektedir. Shusko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AMT subkonjonktival yerleştirilerek konjonktival otogreft ile kombine şekilde uygulanmış ve 6 aylık takipte nüks oranının %1 olduğu gösterilmiştir. AMT komplikasyonları içinde önemli bir komplikasyon piyojenik granülomdur ve başka ciddi komplikasyon da saptanmamıştır [126-128].

Amniyotik membran, temin edilmesinin kolay olmaması, beraberinde bazı enfeksiyonların kontaminasyonu riskinin olması, allojenik materyal olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Lamellar Keratoplasti

Lamellar keratoplasti ileri evre ve nüks pterjium vakalarında, geniş ve derin keratektomi sonrasında, incelmış korneanın güçlendirilmesi ve limbusta mekanik bir bariyerin oluşturulması amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Pterjium eksizyonunu takiben trepanasyon yapılarak keratektomi yapılır ve donör greft bu alana naylon sütürlerle fiks edilir. Ameliyat sonrasında geniş spektrumlu antibiyotik, suni göz yaşı kullanılır. Epitelizasyon sonrası topikal steroidler de tedaviye eklenir. Bu teknik özellikle optik aksı kapatan ileri pterjium olgularında geçerlidir. Teknik olarak zorluğu, pahalı olması, grefte bağlı komplikasyonlar ve enfeksiyon riskinin yüksek olması lamellar keratoplastinin dezavantajlarıdır. Grefte bağlı komplikasyonları sıralarsak; greftin yerinden kayması, ara yüzeyde reepitelizasyon, rejeksiyon, neovaskülarizasyon ve greft erimesini gösterebiliriz. Korneada ileri derecede incelmeye ve perforasyon, kornea santralinde optik aksı kapatan

ciddi skar gelişen vakalarda penetran keratoplasti tekniği tercih edilebilir. Lamellar keratoplasti tekniğinde nüks oranları %6-30 arasında değişmektedir [129].

Konjonktival Otogreft

Pterjium eksizyonunu takiben açıkta kalan alanı kapatmak için alınan serbest konjonktival otogreftin yara yerine sütüre edilme tekniğidir. İlk kez Kenyon ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve otogreft olarak korneanın limbusa yakın üst temporal konjonktival bölgesi kullanılmıştır. Otogreft hazırlanırken Tenon dokusu korunup konjonktiva disseke edilerek konjonktival parça alınır. Alınan parça yara yerinde konjonktivanın yara kenarlarına sütüre edilir. Otogrefti yara yerine fibrin doku yapıştırıcısı kullanarak da yerleştirmek mümkündür. Otogreft üst kadrandan alındığında yara yeri sekonder iyileşmeye bırakılır. Bazen otogreft alt temporal bölgeden de alınabilir. Bu durumda greft alınan yara yeri primer sutureasyonla tamir edilmelidir [104-130].

Konjonktival otogreft, açıkta kalan skleral alana fibrin doku yapıştırıcısı kullanarak uygulanabilir. Fibrin doku yapıştırıcısının kullanılmasının avantajları; sutureasyon süresinin kalkması ile cerrahi sürede azalma, ameliyat sonrası hastalarda yanma, batma, yabancı cisim hissi gibi şikayetlerin azalması, suture bağlı inflamasyonun olmaması olarak bilinmektedir. Ticari izin alındıktan sonra fibrin doku yapıştırıcılarının kullanımı farklı alanlarda olduğu gibi oftalmolojide de yaygınlaşmıştır. Ticari hazır fibrin yapıştırıcılar bugün farklı marka isimleri adı altında üretilmektedir. Hazır fibrin yapıştırıcısında 2 komponent vardır. Birinci komponent fibrinojen, faktör 13 ve aprotinindir. İkinci komponent ise trombin ve CaCl_2 'dir. Cerrahi sırasında kullanılırken iki komponent karıştığı zaman koagülasyon basamağının son aşaması başlar. Birinci komponentteki fibrinojen ikinci komponentteki trombin ile karşılaştığında fibrine dönüşür. Fibrin ise faktör-13 aracılığıyla çapraz bağlanarak dakikalar içinde dayanıklı ve sıkı bir ağ yapısı oluşturur. Dezavantajlarından bahsederek yüksek maliyetli olması, sığır komponentlerine bağlı prion geçişi ve viral (özellikle HPV B19) enfeksiyonların geçişini gösterebiliriz. Taze donmuş plazmadan da yüksek fibrinojen içeren bölüm (kriyopresipitat) ayrılarak trombin eklenip fibrin yapıştırıcı elde edilebilir. Bu ürün -25°C altında 12 ay saklanabilir [131-132].

Konjonktival otogreft tekniğini kullanarak normale yakın limbus anatomisi elde etmek mümkündür. Bu cerrahi teknik iyi kozmetik sonuçlar vermektedir. Konjonktival otogreft ayrıca bir bariyer özelliği göstermekte ve konjonktivanın korneaya doğru vaskülarizasyonunu önlemektedir. Dezavantajlarını sıralarsak; teknik olarak kolay olmaması, cerrahi sürenin diğer tekniklerden daha uzun olması, başka bir yaranın oluşması, sütür materyaline bağlı reaksiyon ve şikayetlerin olması gösterilebilir. Üst temporalden konjonktival otogreft alınması ileride o bölgenin fibrotik değişikliklere ve subkonjonktival yapışıklıklara maruz kalacağı anlamına gelir. Bu nedenle glokom cerrahisi planlanacak hastalarda bu tekniği kullanmak uygun görülmemektedir. Konjonktival otogreft tekniğinde nüks oranları %2-40 arasında bildirilmiştir ve bu cerrahin tecrübesine ve tekniğin uygulanışına göre değişmektedir. Diğer komplikasyonlardan greft ödemi, greft altında hemoraji ve hematoma, greft nekrozu ve kaybı, Tenon granülomu, epitelyal inklüzyon kisti ve subkonjonktival fibrozis gösterilmiştir [105,107,110].

Limbal Konjonktival Otogreft

Konjonktival otogreftten farklı olarak limbal konjonktival otogreft kullanılan durumlarda alınan otogreft limbus limbusa karşılık gelecek şekilde sütüre edilir. Limbusta korneal epitelyal kök hücreler yer almaktadır. Bu durum pterjium eksiyonu sırasında hasar görmüş kornea epiteli hücrelerinin rejenerasyonuna yardımcı olacaktır ve limbal otogreft kullanıldığı için korneayı konjonktivanın gelecekteki invazyonuna karşı koruyacaktır. Al Fayed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer pterjium için konjonktival ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinin ikisinin de başarılı olduğu gösterilmiştir, ancak nüks pterjiumlar için limbal konjonktival otogreft tekniğinin başarı sonuçlarının konjonktival otogreft tekniğinden daha yüksek olduğunu bildirmişler. Limbal konjonktival otogreft tekniğinin sonuçları diğer tekniklerle karşılaştırılmış ve en başarılı teknik olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle birçok cerrah kendi pratiğinde standart olarak sadece bu cerrahi tekniği uygulamaktadır. Bu teknikle greft alındığında konjonktivayı Tenon kapsülünden iyi disseke etmenin nüks gelişimini azalttığı ve iyi cerrahi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [133-138].

Adjuvan Tedavi

Son çalışmalarda pterjium cerrahisinde cerrahi tedaviye ek olarak topikal siklosporin, antimitotik ajan, anti-VEGF veya beta radyasyon kullanımın nüks oranlarını azalttığı bildirilmiştir [139].

Kortikosteroid: Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek araşidonik asit sentezini, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolaklarını inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini bloke ettiği bildirilmiştir. Pterjium tedavisinde intraoperatif enjeksiyon olarak ve postoperatif topikal olarak kullanılmaktadır [140].

Topikal siklosporin A: Siklosporin 11 aminoasitten oluşan siklik nonribozomal bir polipeptittir. Doğal bir üründür ve *Beauveria nivea*'dan izole edilmektedir. Antiinflamatuvar ve immünsüpresif bir ajan olan siklosporin A postoperatif topikal damla şeklinde kullanılmaktadır. Tok ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siklosporin A'nın %0,05 konsantrasyonda ameliyat sonrası topikal kullanımının nüks gelişimini önlediği bildirilmiştir [141]. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada sadece bir vakada nüks saptanmıştır ve siklosporin A adjuvan tedavi uygulanan grubun kontrol grupla karşılaştırıldığında nüks oranı 5 kat daha düşük çıkmıştır. İbarez ve arkadaşlarının çalışmalarında da siklosporin A'nın pterjium olgularında nüks oranını düşürdüğü bildirilmiştir [142].

Mitomisin-C (MMC): DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eden bir antimitotik ve antineoplastik ajandır. *Streptomyces caespitosus*'dan izole edilmiş bir substrattır. İlk kullanımı topikal olarak başlatılmıştır. Kunituma ve Mori tarafından ileri sürülmüş bu uygulamada pterjium tedavisinde 1-2 hafta boyunca 0,4 mg/dl'lik konsantrasyonda kullanıma başlanmıştır. Fibroblast göçünü önlemekte ve fibroblastlar üzerinde antiproliferatif etki yaratmaktadır. İnteroperatif kullanımı daha sonralar, %0,02 konsantrasyonda MMC emdirilmiş sünger ile 3-5 dk boyunca direkt yara yerine uygulamakla başlanmıştır. Uygulamanın hemen ardından yara yerinin en az 30 cc serum fizyolojik ile yıkanması uygun görülmüştür. Fazla koterizasyon yapılmamaya dikkat edilmiştir. Günümüzde de en yaygın kullanımı %0,02 konsantrasyonlardadır. Başka bir çalışmada da ameliyat öncesi subkonjonktival MMC kullanımının pterjium

vaskülarizasyonunu ve inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir [143-144]. MMC uygulama sonrasında takiplerde yara iyileşmesinde gecikme, fotofobi, postoperatif irritasyon, oküler rahatsızlık görülmüştür. Bu yöntemin daha önemli komplikasyonlarını sıralarsak; korneal ve skleral incelme, dellen keratopatisi, korneal ödem, punktat keratopati, granülom saptandığı bildirilmiştir. Skleral erime, perforasyon ve nekroz gibi ciddi komplikasyonların nedeni olarak kapiller endotelde mitoz inhibisyonu ve yara iyileşmesinde gecikme olduğu gösterilmiştir. Topikal kullanımı güvenli değildir, yüzeyde kümülatif doza ulaşması beraberinde komplikasyon riskini de artırmaktadır. Bu nedenle intraoperatif uygulama daha doğrudur. Oküler rozasea, herpetik keratit, keratokonjonktivitis sikka gibi vakalarda da kullanımı gösterilmiştir. Konjonktival otogreft ve AMT cerrahi tekniklerinde intraoperatif olarak MMC kullanımının cerrahisi sonuçları olumlu yönde etkilediği ve nüks oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Açık sklera cerrahi yöntemi ile birlikte kullanımı önerilmemektedir ve komplikasyon oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir [145-147].

5-Florourasil (5-FU): 5-FU bir antimetabolittir. Timidilat sentetazı inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu engeller. Oftalmolojide kullanımı ile kornea epitel hücrelerin, konjonktivada ve Tenon kapsülünde yer alan fibroblastların proliferasyonunu engellediği bildirilmiştir. Adjuvan tedavi olarak 25-50 mg/dl dozunda kullanıldığında etkinliği MMC ile aynı olduğu gösterilmiştir. Konjonktival otogreft cerrahi tekniği ile beraber uygulandığında nüks oranları %11-60 arasında saptanmıştır. Yan etkileri de MMC ile aynı olduğu gösterilmiştir [148-149].

Radyoterapi: Pterjium tedavisinde kullanımı 1912 yıllarından beri bilinmektedir. Radyasyon kaynağı olarak stronsiyum 90 (⁸⁸Sr), radyum D+E ve ruthenyum 106 kullanımı bildirilmektedir. Beta radyasyon vasküler endotelial hücrelere direkt etki ederek, mitozu inhibe eder ve hızlı bölünmelerini engeller. Tek doz veya bölünmüş dozlarda uygulanmaktadır ve genellikle 1000-3000 rad doz aralığında uygulanmaktadır. Çıplak sklera cerrahi tekniği ile kullanımı yaygındır. Pterjium eksizyonunu takiben yara yerine radyoaktif plak suture edilir ve yeterli doz sağlanıncaya kadar orada bekletilir. Nüks oranları %0,5- 52 arasında değişmektedir. Kozmetik olarak daha iyi görünüm elde edildiği de bildirilmiştir. Komplikasyonlarını sıralarsak; korneal ve skleral incelme,

korneal epitelyal defekt, episkleral granülom, ptozis, katarakt, restriktif diplopi gibi ciddi sonuçlar bildirilmiştir [150-151].

Anti-Vasküler Endotelyal Growth Factor (Anti-VEGF): Khalfaoui ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda pterjium tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanların anjiogenez ve neovaskülarizasyonu önlemede ve nüks oranlarını azaltmada önemli role sahip olduğunu bildirmişler. Pterjium dokusunda VEGF salınımının yüksek olması, anti-VEGF uygulanarak vaskülarizasyonun baskılanacağı düşünülmüştür. Bu ajanlardan en çok bevacizumab kullanılmaktadır. Birçok çalışmada subkonjonktival ve topikal olarak ayrı kullanım şekilleri bildirilmiştir. Teng ve Bahar yaptıkları çalışmalarda düzenledikleri tedavi şekillerini sunmuşlar. Enjeksiyon olarak kullanılırsa 2,5mg/0,1ml oranda bevacizumab peroperatif ve postoperatif pterjium yatağına enjekte edilmektedir. Topikal olarak kullanılırsa gün içinde 2-8 kez ve 3-24 hafta devam edecek şekilde 25mg/ml konsantrasyonda kullanım şekli bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda nüks oranlarını azalttığı bildirilse de kesin başarılı sonuçlar elde edilememiştir ve adjuvan tedavide anti-VEGF kullanımının nüks gelişimine etkisi tartışmalıdır [152-154].

2.6.9. Pterjium cerrahisi komplikasyonları

Pterjium tedavisindeki komplikasyonlar, cerrahiye bağlı ve uygulanan adjuvan tedaviye bağlı olarak iki ayrı başlıkta değerlendirilmelidir. Pterjium cerrahisi komplikasyonlarını ise üç ayrı grupta değerlendirebiliriz [155].

Cerrahi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar: Pterjium başının eksizyonuna bağlı korneal veya skleral incelme, iç rektus kasının yaralanması ve konjonktival otogreft tekniği uygulananlarda greftin ters dönmesi olarak gösterilebilir [105-154].

Cerrahi sonrası erken dönem komplikasyonlar: Greft altında hemoraji, hematoma, greft ödemi, greft kaybı, konjonktival kemozis ve kornea epitel defekti gibi komplikasyonlar görülmektedir. Bu sorunların büyük kısmı spontan olarak veya topikal tedaviler düzenlenerek geçmektedir. Sütür materyali ile ilişkili komplikasyonların azalması için monofilaman naylon sütür veya fibrin doku yapıştırıcısı kullanılabilir. Derin

korneal invazyonu olan pterjium vakalarında postoperatif takiplerde korneal skar görülebilmektedir. Tenon kisti de erken dönemde görülebilen komplikasyonlardandır.

Cerrahi sonrası geç dönem komplikasyonlar: En önemlisi nüks gelişimi ve özellikle açık sklera tekniğinde görülen skleral ülserasyonlardır. Otogreft kullanılan olgularda greft nekrozu da görülebilmektedir.

Adjuvan tedaviye bağlı komplikasyonlar: Antimetabolit adjuvan tedavi uygulanan vakalarda nekrotizan sklerit ve skleral perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. Yine antimetabolit adjuvan tedavi uygulamasına bağlı postoperatif geç dönemde katarakt, glokom ve skleral kalsifikasyon gibi komplikasyonlar bildirilmiştir [143-151].

Prabhasawat, geliştirmiş olduğu bir değerlendirme sisteminde nüks gelişimi ve kozmetik görünüme göre postoperatif bir evreleme sunmuştur [127].

Grade I: Normal görünüm

Grade II: Fibrotik doku yok, limbusa kadar uzanan ince episkleral damarlar var.

Grade III: Limbusa kadar uzanan fibrovasküler doku var, kornea invazyonu yok.

Grade IV: Fibrovasküler doku korneaya invazyon yapmıştır, nüks (+).

2.7. Otolog Kan Ürünleri

Otolog kan ürünleri son yıllarda doku tamiri ve rejenerasyonunda birçok klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. “Dede Korkut” hikayelerinde bile göz hastalıklarının tedavisinde kan uygulananımı ile ilgili konular yer almıştır. Kanın biyolojik materyal olarak kullanımı son 40 yılda daha büyük ilgi çekmiştir ve başlangıçta doku yapıştırıcısı olarak kullanıma girse de sonradan otolog materyal olarak daha geniş kullanım alanlı bulmuştur [7,156,158]. Oftalmolojide özellikle oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır. Oküler yüzeyin işlevsel açıdan sağlam kalabilmesinde göz yaşı filminin çok önemli rolü vardır. Otolog kan ürünlerinin oküler yüzey hastalıklarında geniş kullanıma

geçilmesinin nedeni göz yaşı içerisindeki maddelerin otolog kan ürünlerinde bulunması, ayrıca antimikrobiyal etki ve lubrikasyon özelliklerinin olması düşünülebilir. Serum ile göz göz yaşı içeriği biyokimyasal olarak büyük oranda benzerlik göstermektedir [158,159] (Tablo 4).

Tablo 4. Göz yaşı ile kan serumu içeriklerinin karşılaştırılması [158].

Parametreler	Göz yaşı	Serum
Ph	7,4	7,4
Osmolarite	298	296
EGF (ng/ml)	0,2-3,0	0,5
TGF-beta (ng/ml)	2-10	6-33
Vitamin A (ng/ml)	0,02	46
Lizozim (mg/ml)	0,02	46
İmmünoglobülin A (µg/ml)	1190	2
Fibronektin (µg/ml)	21	205

2.7.1. Otolog Serum

İlk olarak kuru göz hastalıklarında damla şeklinde kullanılarak kuru göz tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Ancak, Sjögren sendromu hastalarına tedavi amaçlı uygulandığında sadece semptomatik fayda sağladığı görülmüştür. Suni göz yaşı preparatları ile otolog serum karşılaştırıldığında, suni göz yaşının epitel hücre bütünlüğünü sağlamada yetersiz olduğu gösterilmiştir. Otolog serum içinde bulunan A vitamini, epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, immünoglobulinler, albümin ve alfa-2-makroglobulin gibi ajanlar oküler yüzey sağlığını korumada önemli yer alırlar. Otolog serum içinde pro-inflamatuar sitokinler de vardır. Otolog serumun damla şeklinin hazırlanmasında tek bir protokol yoktur. İmmünoglobulin ve kompleman sayısının otolog serum içinde fazla miktarda bulunması vücutta zararlı etkiler ortaya çıkarabilir. Literatürde persistan epitel defekti nedeniyle otolog serum tedavisi verilen bir

hastanın korneasında immünoglobulin birikimi oluştuğunu gösteren bir olgu vardır. Başka bir çalışmada romatoid artritli bir hastada 1 günlük kullanımından sonra periferik infiltrasyon ve ülserasyon geliştiği bildirilmiştir. Romatoid faktör ve diğer antijenler otolog serumda bulunan otoantikörlerle birlikte teorik olarak immün kompleks birikimine yol açabilir ve sekonder inflamasyona neden olabilir. [160-164].

2.7.2. Plateletten Zengin Plazma (PRP)

Plateletler (trombositler), çekirdeksiz hücreler olup, kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alır. Bir trombosit periferik kan dolaşımında 8-10 gün yaşar. Trombositler sadece hemostatik tıkaç oluşturmak sürecinde değil, aynı zamanda yara iyileşmesinde, inflamasyon ve anjiyogeneizde, hatta yumuşak doku matürasyonunda da görev alırlar. Elektron mikroskopik incelemelerde trombositlerin 3 tip farklı granüle sahip olduğu görülmüştür [165-167].

Alfa granüller: Büyük boyutlarına ve fazla sayılarına göre alfa granüllere majör granüller adı verilmiştir. 300-500 nm çapındadırlar. Hemostaz, inflamasyon, yara iyileşmesi, hücre-ekstrasellüler matriks etkileşiminde önemli rolleri vardır. Alfa granüllerin içinde PDGF, TGF- β , EGF, FGF, VEGF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), trombosit faktör-4, fibrinojen, trombospondin, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF), faktör V, faktör VII gibi pıhtılaşma proteinleri, albümin ve immünoglobulin gibi komponentler yer almaktadır.

Delta granüller: Elektron mikroskop ışınlarını yoğun bir şekilde absorbe etmeleri nedeniyle yoğun cisimcikler olarak da adlandırılmışlar. 250 -300 nm çapındadırlar. Delta granüllerin içinde kalsiyum, pirofosfat, ADP, ATP, histamin, epinefrin ve serotonin gibi komponentler yer almaktadır.

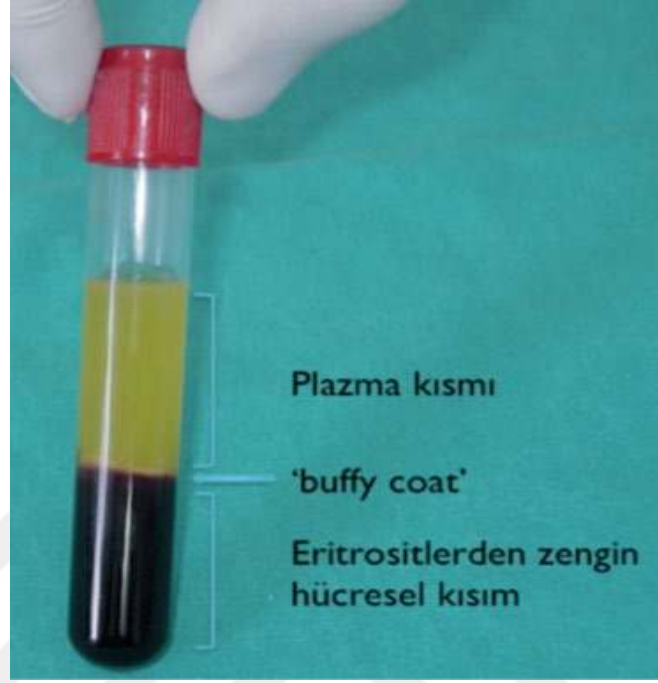
Lambda granüller: Bu granüller sadece lizozomal enzimler içerirler. 175-200 nm çapındadırlar. Bakterisidal etkisinden başka fibrinoliz fazında da rol alırlar [165-168].

Yara iyileşmesi aslında fibin tıkaç oluşması ile başlar. Yaralanma sırasında trombositler ekstrasellüler matriks komponentleri ile buluşurlar. Bu süreç trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu olarak devam eder. Trombositlerden salınan tromboplastin, aktive olarak protrombini trombine dönüştürür. Trombinin yardımıyla fibrinojen fibrin ağı oluşturur. Fibrin ağı dolaşımdaki kök hücreleri yakalamaya çalışır ve

yara yerinde anjiyogenezi aktive eder. Tam bu sırada trombositlerin alfa granülleri içinde bulunan büyüme faktörleri salınarak görevlerini yerine getirmeye başlarlar [167-169].

İnflamatuvar yanıtın oluşmasında trombositlerin rolü çoktur. Alfa granüller içinde bol miktarda proinflamatuvar ve immünmodülatör mediatörler yer almaktadır. VEGF, PDGF, FGF gibi büyüme faktörleri sayesinde anjiyogenezi aktive olur, damar duvarı geçirgenliği artar, endotel hücreleri ve fibroblastların proliferasyonu başlar. Trombospondin-1 ve endostatin ise anjiyogenezi inhibitörleridir [170-173].

PRP (Platelet-Rich Plasma) birinci nesil trombosit konsantresidir. PRP hazırlanırken tüp içine kimyasal maddeler eklenmektedir, bu nedenle bu ürün tam otojen sayılmaz. İlk santrifüj aşamasında kanın doğal pıhtılaşmasını engellemek için sitrik asit ve EDTA (etilen diamin tetraasetik asit) kullanılmaktadır. Bu aşamada eritrositler dibeye çökmekte (%45) ve üstte sarı renkte plazma kalmaktadır (%55). Plazmanın eritrositlere yakın en alt düzeyinde ince bir katmanda (buffy coat) lökositler ve trombositler yoğunlaşmıştır. İkinci aşamada ise plazmadan ve “buffy coat” tabakasından bir miktar alıp santrifüj ediliyor. Bu aşamada yapay pıhtılaştırma oluşturmak için sığır trombin, CaCl_2 veya başka bir pıhtılaştırıcı ilave edilir. Buradaki amaç yüksek yoğunluktaki trombositlerin trombinle aktive edilmesi ve plazmada çok miktarda büyüme faktörleri oluşturmaktır. Bu tür plazmaya da plateletten zengin plazma (PRP) adı verilmiştir (Şekil 5) [7-174].



Şekil 5. Santrifüj sonrası cam tüpte oluşan tabakalar.

PRP'nin elde edildikten sonra en kısa sürede, özellikle altı saat içinde kullanılması önerilmektedir. PRP'nin etkinliğinin 7-10 gün olduğu düşünülmektedir. Büyüme faktörlerin salınımı ilk 3-5 günde gerçekleşiyor. PRP kullanıldığında normal yara yerinde beklenen trombosit sayısının 3 katı kadar trombosit bulunduğu için, büyüme faktörlerinin yoğun konsantrasyona ulaşması yara iyileşmesi ve onarımı daha çok hızlandırmaktadır. Hem yumuşak dokuların hem sert dokuların iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir [175-177].

PRP kullanımının avantajları yanında dezavantajları da vardır;

- Tamamen otojen olmaması, yara yerinde yabancı cisim reaksiyonuna yol açabilmesi,
- Yapay pıhtılaşma sonucu daha rijit fibrin matriks oluşturmaması ve büyüme faktörlerinin hızlı salınımına neden olmasıdır [178-179].

1970 yılında keşfedilen PRP'yi klinikte ilk kez ve arkadaşları kullanmıştır. Açık kalp ameliyatı sırasında kullanımını bildiren Ferrari ve arkadaşları birçok biyoaktif

molekölün varlığına bağlı hasar görmüş dokuların yenilenmesinde, PRP'nin öneminden bahsetmişlerdir [180]. Diş hekimliğinde ilk kullanımı 1998 yılında Whitman tarafından bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda maksillofasiyal cerrahide PRP uygulamasının kemik rejenerasyonu üzerine olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir [181]. Bundan sonra diş hekimliği, ortopedi ve travmatoloji, maksillofasiyal plastik ve rekonstrüktif cerrahide kullanımı yaygınlaşmıştır. Yatak ve bası yaralarında, diyabetik yaralarda, dolaşım bozukluğuna bağlı, arteryal veya venöz yetersizliğe bağlı ülserlerde yara iyileşmesini ve onarımı hızlandırdığı, yine tendon zedelenmelerinin iyileşme sürecinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Meme küçültme veya büyütme, yüz gerdirme gibi estetik cerrahilerde ameliyat süresini kısalttığı, drenaj gereksinimini azalttığı ve postoperatif daha az ödem görüldüğü bildirilmiştir [182-184].

Oküler yüzey hastalıklarında PRP damla şeklinde kullanılmaktadır. Klasik tedavilere cevap vermeyen korneanın persistan epitel defektlerinin iyileşmesinde önemli fark oluşturduğu, epitelizasyon süresinin azalması, daha saydam bir kornea yapısı ve daha iyi bir görme keskinliği elde etmeye katkılarda bulunduğu bildirilmiştir. Graft versus Host reaksiyonlarında ortaya çıkan komplikasyonların tedavisinde %74 oranında semptomatik düzelme saptanmıştır. Lakrimal bez fonksiyonlarının düzelmesinde, kuru göz hastalığında, LASIK sonrası flep nekrozu tedavisinde, fotorefraktif keratektomi sonrası korneal haze tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde otuzdan fazla protokol rapor edilmiştir [158]. Protein içeriği, trombosit zenginliği ve lökosit içerip içermemesine göre farklı PRP ürünleri rapor edilmiş ve uygulama protokolüne göre her birinin farklı etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğu bildirilmiştir [158,185,187].

2.7.3. Plateletten Zengin Fibrin (PRF)

Platellet-Rich Fibrin (PRF) ikinci nesil trombosit konsantresidir. 2001 yılında Choukroun ve arkadaşlarının çalışmaları ile ortaya çıkan bu ürün PRP'dan farklı olarak antikoagülan ve trombin ilavesi gerektirmeden elde edilebilmektedir [5]. Tekniği daha basit ve daha hızlıdır (Tablo 5). PRF bol miktarda trombosit ve az miktarda lökosit içeren bir fibrin matriks yapısındadır. Bu yapıda yer alan trombosit ve lökositler yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Bu hücrelerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler doku tamirinde, anjiyogenez ve rejenerasyonda, enfeksiyonların önlenmesinde görev

alırlar. Fibrin matriks zamanla rezorbsiyona uğrar, içindeki sitokinler ve büyüme faktörleri de bu süreçte 7 günden fazla süren, devamlı ve yavaş salınım gösterirler [188,189].

Tablo 5. PRP ile PRF özelliklerinin karşılaştırılması [190].

Plateletten zengin ürünler	PRP	PRF
Protokol	Kompleks	Kolay
Elde edilme zamanı	Yavaş	Hızlı
Antikoagülan kullanımı	Var	Yok
Maliyet	Yüksek	Düşük
Fibrin miktarı	Düşük	Yüksek
Fibrin oluşma zamanı	Hızlı	Fizyolojik
Lökosit miktarı	%0-50	%65
İmmünmodülatör özellik	Zayıf	Güçlü
Anjiyogenez potansiyeli	+++++	+
Osteokondüktif potansiyel	Zayıf	Yüksek
Kök hücre	Var	Var

Hazırlanma yöntemi

Hastadan alınan venöz kan bekletilmeden kuru steril cam tüplere alınır ve 2700 rpm hızla toplam 12 dk santrifüj edilir. Tüp içine antikoagülan konulmadığından trombositler tüp duvarına temas ederek aktive olurlar ve pıhtılaşmayı başlatırlar. Fibrinojen tüpteki trombin tarafından fibrine dönüştürülür ve tüpün orta kısmında yoğunlaşmaya başlar. En üstte hücresiz plazma, ortada fibrin pıhtı, en altta ise eritrositler bulunur. Burada da “buffy coat” olarak adlandırılan ve fibrin katman ile eritrositlerin çöktüğü katman arasında sıkışan bir tabaka izlenmektedir. Lökositlerin ve trombositlerin büyük yoğunluğu bu katmanda yer alıyor. Özellikle cerrahi uygulamalarda bu kısmın uzaklaştırılmamasına, bir miktar fibrinin üzerinde kalmasına dikkat etmek gerekiyor. Santrifüj işlemi tamamlandıktan sonra tüp içindeki örnekten fibrin kısmı alıp, özel kit

kullanarak pıhtı içindeki serum çıkarılıp membran haline getirilmektedir. Elde edilen örnek elastik yapıda otolog bir membrandır ve yara yerine suture edilebilmektedir. PRF membranının elde edilmesindeki en kritik aşama yukarıda da belirttiğimiz gibi venöz kan hastadan alındıktan sonra en kısa süre içinde (<1 dk) santrifüj işlemine geçilmelidir. Bir dakikadan fazla bekletilirse elde edilen PRF sağlam, elastik, bütün bir PRF membranı değil, dağınık şekilde polimerize olan ve az miktarda oluşan fibrin pıhtı olacaktır [181-191].

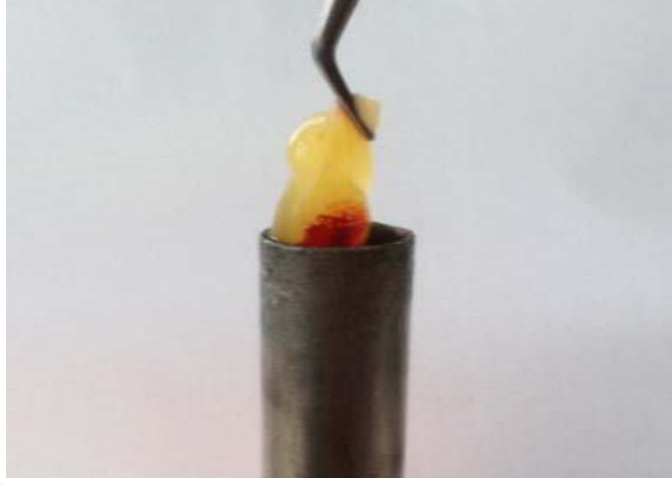
2.7.4. Titanyum Tüp ile Hazırlanan PRF membran (T-PRF)

Cam tüplerde hazırlanan PRF membranı birçok kliniklerde başarılı olarak kullanılsa da bazı kaynaklarda bunun dezavantajlarından bahsedilmiştir. Cam tüpler içine alınan kan örnekleri santrifüj aşamasında tüp duvarlarına çarpma sonucu etkileşime girebilir ve duvarlardan ayrılan silika partikülleri fibrin matrikste asılı kalarak tedavi sırasında hastaya geçme ihtimali olabilir. Uzun dönemde cam veya cam kaplı plastik tüplerin kullanımına bağlı yan etkileri ortadan kaldırmak için T-PRF geliştirilmiştir [192].

Cam tüplerde hazırlanan PRF'den farklı olarak T-PRF elde edilirken grade IV titanyum tüp kullanılmaktadır. Tunalı ve arkadaşları tarafından geliştirilen T-PRF ilk olarak tavşan modelleri üzerinde kullanılmıştır. Bu hayvan çalışmasında, en iyi histolojik materyalin 3500 rpm ve 15 dk santrifüj sonucu elde edildiği bildirilmiştir. T-PRF'nin 15. günde rezorbe olduğu ve yara yerinde iyi bir rejeneratif potansiyele sahip ve yeni bağ dokusu ile kaplı yapının kaldığı bildirilmiştir [8,9].

2014 yılında Tunalı ve arkadaşları tarafından daha farklı bir çalışma yürütülmüştür. İnsanlardan alınan venöz kan hem titanyum tüpe hem de cam tüpe koyularak santrifüj edilmiştir ve bu membranları histolojik olarak karşılaştırmışlar (Şekil 6). Işık mikroskopunda yapılan incelemelerde T-PRF'nin cam tüpte elde edilen PRF'e göre daha kalın ve belirgin olduğu, T-PRF'deki fibrin matriksin diğerinden daha iyi ve sıkı yapıda organize olduğu ve daha küçük aralıklara sahip olduğu gösterilmiştir.

Histomorfometrik analiz yapılırsa, birim alana düşen fibrin sayısı T-PRF’de diğerinden daha fazladır [8,9].



Şekil 6. Titanyum tüpte oluşan fibrin otogreft materyal.

Plateletten zengin fibrin (PRF) içinde bulunan komponentler

Trombositlerde bulunan büyüme faktörleri

Büyüme faktörleri hücreSEL büyüme, çoğalma ve hücreSEL farklılaşmada uyarıcı yeteneğe sahip doğal maddelerdir. Genellikle protein yapısındadırlar. Büyüme faktörleri genellikle hücreler arası sinyal molekülleri olarak hareket ederler. Trombositlerde 30'dan fazla büyüme faktörü tanımlanmıştır, bunların arasında aşağıdaki altı faktör en önemlilerindendir.

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF); hücre bölünmesini ve büyümesini düzenleyen büyüme faktörlerinden biridir. Özellikle mitogeneze ve anjiyogeneze önemli rol oynar. PDGF fibroblast, osteoblast, tenosit ve vasküler düz kas hücreleri gibi mezenkimal hücrelerin proliferasyonunu başlatır, mezenkimal kök hücrelerin migrasyonunu ve kemotaksisini hızlandırır. Fibroblastlar, düz kas hücreleri ve glial hücreler dahil mezenkimal kökenli hücreler için güçlü bir mitojendir.

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), iki A alt biriminden (PDGF-AA), iki B alt biriminden (PDGF-BB) veya bir A ve bir B alt biriminden (PDGF-AB) oluşan

dimerik bir glikoproteindir. İnsanda PDGF sinyal ağı beş liganddan ve iki reseptörden oluşur. Reseptörler PDGFR alpha ve PDGFR beta olarak bilinmektedir [193,194].

PDGF trombositler tarafından sentezlenip alfa granüllerde depolanır ve etkinleştikten sonra salınırlar. Ayrıca düz kas hücreleri, aktif makrofajlar ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere diğer hücreler tarafından da sentezlendiği bildirilmiştir [195]. PDGF yara iyileşmesinin erken aşamalarında mitojeniktir, farklılaşmamış mezenkimal ve progenitör hücrelerin proliferasyonunu sağlar. Daha sonraki aşamalarda PDGF, yeni doku modellenmesi, hücresel farklılaşma ve morfogenezde yer alan indüktif olaylarda rol alır [196].

PDGF, özellikle yara iyileşmesinde yaygın olan fibroblastların bölünüp çoğalması için gerekli bir faktördür. Aslında PDGF, bir hücrenin bölünme sürecinde G1 kontrol noktasının atlanmasına izin verir [197]. Yapılan bir çalışmada monosit, makrofaj ve fibroblast hücrelerine dışarıdan verilen PDGF'nin etkinliğini araştırmışlar. Çıkan sonuçlarla PDGF'nin hücre proliferasyonunu, kemotaksisi ve gen ekspresyonunu uyardığını, proinflatuar hücrelerin ve fibroblastların akışını önemli ölçüde artırdığını ve böylece yara iyileşme süresini hızlandırdığını bildirmişler [198].

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β); TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç izoformu bilinen polipeptit yapıda bir büyüme faktörüdür. Bu izoformlardan transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) insanda en fazla bulunan formdur. Birçok hücre tarafından sentezlenen TGF- β 'nın embriyogenezde, hücre diferansiasyonu, hücre apoptozisi ve immün fonksiyonlar üzerinde önemli etkinliği araştırılmıştır [199]. Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon yolu birçok farklı yollar ile etkileşerek hücrenin homeostazını sağlamaktadır. TGF- β 1, bazı hücrelerde aktivatör, bazılarında ise inhibitör etki göstermektedir. TGF- β 'nın B lenfositleri ve aktif makrofajlar üzerinde engelleyici, CD4 + T hücreleri ve pro-inflatuar sitokinleri salgılayan Th17 hücreleri üzerinde ise indükleyici etkisi saptanmıştır [200].

Paradoksal olarak, TGF- β hem tümör inhibitör hem de tümör promotörüdür. Tümör baskılayıcı etkisi esasen anti-proliferatif ve apoptotik etkinliği üzerinden yorumlanır. TGF- β 1, epitelyal hücre proliferasyonunu karsinogenezin erken evresinde

inhibe ederken ileri evresinde aktive eder. Bu etkiler konsantrasyona, hücre tipine, hücre diferansiasyona ve tümör mikro çevresine bağlı olarak değişmektedir [201]. Yapılan araştırmalar sonucunda kornea epiteli, stroma ve endotelinde TGF- β 'nın bulunduğu bildirilmiştir. TGF- β 'nın keratosit migrasyonu üzerinde inhibitör etkinliği bildirilmiştir [202].

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) genellikle lokal olarak etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran, yapısal olarak primer aminoasit dizilimleri ile insan proinsülinine benzeyen, metabolik olarak hipoglisemiye neden olan peptittir. Yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesi içerisinde yer alır. Fibroblast kökenli hücrelere mitojenik etki gösterir, lokal etkilerinin yanısıra dolaşıma katılarak uzak organlarda endokrin etkiler gösterebilir [203].

IGF'nin iki temel formu vardır. Bunlar tek zincirli polipeptit yapısında olan ve insülin ligandlarından oluşan IGF-1 ve IGF-2 formlarıdır. IGF-1 ve -2'nin birbirinden ayrı reseptörleri vardır. IGF-1; mezenkimal hücrelerin büyümesinde, dokuların yaşamını sürdürmesinde önemli rol oynar. IGF-1 protein sentezini tetikleyerek veya apoptozu önleyerek bu işlemleri gerçekleştirir. IGF-1, substance-P ile birlikte ortaya sinerjik etki çıkararak korneal epitel migrasyonunu artırabilir [203].

IGF-1'in aksine IGF-2 ise fetal büyüme faktörü olarak bilinmektedir. IGF-2'nin en önemli rolü, gebelik sırasında büyümeyi hızlandırmaktır [204].

VEGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ailesinin bir alt grubu olan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri (VEGF) hem vaskülogenezde hem de anjiyogenezde yer alan önemli sinyal proteinleridir. Beş ayrı tür VEGF proteini vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. VEGF ailesinin tüm üyeleri, hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörlerine (VEGFR) bağlanarak hücrel yanıtı uyarır, bu da transfosforilasyon yoluyla dimerleşmelerine ve aktive olmalarına neden olur [205].

VEGF-A Human-VEGF olarak da bilinir. VEGF-A geni, kromozom 6p21.3'teki lokalizasyonda kodlanmıştır. VEGF-A, endotel hücrelerinin migrasyonunu, mitozunu hızlandırır, anjiyogenezi indükler, matriks mettalloproteinlerin aktifliğini artırır,

makrofajlara ve granüositlere kemotaktik etki gösterir, damarlarda vazodilatasyona ve permeabilite artışına neden olur. Endotelyal hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve sağ kalımları üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler VEGF-A düzeylerini artırabilir ve dolayısıyla lokal anjiyogenez ve inflamasyon şiddeti de artabilir [206].

VEGF vücutta hem fizyolojik hem patolojik olaylarda yer alır. İskemik retina hastalıkları ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun patogeneğinde rol oynamaktadır. İntravitreal anti-VEGF uygulaması yapılarak bu hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir [207].

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), polipeptit yapılı bir büyüme faktörü olup biyolojik etkilerini bir transmembran protein olan EGF reseptörü (EGFR) aracılığı ile göstermektedir. Trombositler, makrofajlar, monositler ve fibroblastlar EGF'nin başlıca kaynağıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda EGF'nin, fibroblast çoğalmasını uyarak, granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırarak, epitelizasyonu artırarak ve yeni damar oluşumunu uyarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir [208]. Kornea yaralarının iyileşmesinde EGF'nin etkili olduğu saptanmıştır. Hayvan çalışmalarında topikal uygulama olarak EGF'nin korneal epitelyal bozuklukların iyileşmesi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. EGF etkisiyle korneal epitelyal ve stromal hücrelerde DNA sentezinin arttığı gösterilmiştir [209].

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), dokuların rejenerasyonu ve onarımı üzerinde önemli etkisi olduğu gösterilen çok fonksiyonlu büyüme faktörüdür. Başlangıçta fibroblast proliferasyonunu artıran bir protein olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise 23 üyesi olan FGF ailesi olarak bilinmektedir. FGF'ler, kendi reseptörlerine (FGFR) bağlandıktan sonra etkinleşirler ve sinyalleşme RAS / MAP kinaz yolu ile uyarılırlar. FGF'ler endotel hücreleri, fibroblastlar, düz kas ve mast hücreleri, kondrositler tarafından sentez edilerek salınmaktadır. Birçok FGF, uzak hedeflerde görev almak için salgılanırken, bazıları bir doku içinde ve hatta bir hücre içinde lokal olarak etki eder. Çok sayıda farklı hücrelerde farklı etkilere sahip olduklarından dolayı FGF'ler "pluripotent" büyüme faktörleri olarak tanımlanmıştır. FGF'lerin esas etkilerinin mitojenik etki olduğu

gösterilmiş, anjiyogenezde ve embriyolojik gelişim sürecinde bir modölatör olduğu bildirilmiştir [210].

FGF1 ve FGF2'nin en önemli fonksiyonu endotel hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırmaktır. Bunların etkisiyle endotel hücreleri damarsal yapılara organize olur ve böylece anjiyogenez gerçekleşir. FGF1 ve FGF2, vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) veya trombosit kaynaklı büyüme faktörüne (PDGF) göre daha güçlü anjiyogenik ajanlardır. Hücre proliferasyonu ve anjiyogenez dışında yara iyileşmesinde hücre migrasyonuna destek verdiği gösterilmiştir [211].

İnflamatuar sitokinler

PRF membranı içerisinde sadece trombosit kaynaklı komponentler değil, ayrıca lökosit kaynaklı komponentler de yer almaktadır. Lökosit kaynaklı sitokinler inflamasyonun kontrolünde rol oynamaktadır.

Sitokinler, hücreler arasında mediatör olarak davranan çeşitli proteinlerin oluşturduğu bir gruptur. Bunlar, başlangıçta bağışıklık süreçlerini regüle eden ve mediatör olarak davranan, immün sistem hücrelerinin ürünleri olarak tanımlanmışsa da bu gün artık birçok sitokinin immün sistem dışındaki hücreler tarafından da üretildiği ve immün sistem dışı hücreleri de etkileyebileceği bilinmektedir.

Sitokinler önceden hazırlanıp hücre içinde depolanmazlar, sentezleri için gen transkripsiyonu gereklidir. Ancak oluşan mRNA'lar kısa ömürlüdürler. İmmün yanıt için gerektiğinde salgırlar. Bir sitokin salgılamı diğerlerinin salgılamı yada baskılanmasını etkileyebilir.

Sitokinler hücre-hücre iletişimi dışında metabolizmanın düzenlenmesi, doku homeostazının sağlanması ve yara iyileşmesinde görev alırlar. Sitokinlerin, günümüzde çeşitli bozuklukların tedavisinde biyolojik cevabı modifiye edici olarak klinik kullanımı bildirilmektedir. İnflamatuar süreçte önemli rol oynayan sitokinler şunlardır: IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-4 [212].

İnterlökin-1 β (IL-1 β): IL-1 ailesinin bir üyesidir ve inflamasyon kontrolünün anahtar mediatörüdür. IL-1 iki farklı gene karşılık gelen α ve β olmak üzere 2 izo-formda bulunur, ancak IL-1 β izo-formu daha yaygındır. IL-1 β 'nın esas görevi T helper lenfositlerin uyarılmasıdır. Birkaç hücre tarafından salınmaktadır; bunlar aktive edilmiş makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar ve Langerhans hücreleridir. IL-1 sentezi, TNF- α , interferonlar ve bakteriyel endotoksinler aracılığı ile gerçekleşir [213-214].

Tümör Nekrotizan Faktör-alfa (TNF- α): İnflamatuvar süreçte önemli bir mediatördür. TNF- α 'nın asıl görevi bağışıklık hücrelerinin regülasyonudur. Başlangıçta sadece makrofajlar tarafından üretildiği düşünülmekteydi, ancak günümüzde lenfoid hücreler, mast hücreleri, endotelyal hücreler, kardiyak miyositler, yağ dokusu, fibroblastlar ve nöronlar dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretildiği gösterilmiştir. TNF- α endotel hücrelerinin adezyon moleküllerini uyararak ve sitokinler için kemotaktik olan kemokinleri üreterek inflamasyon bölgesine nötrofil ve makrofajların akınına aracılık eder. Bakteriyel endotoksinlere karşı ilk salınan sitokinlerdir. IL-6 ve TGF- β tarafından salınımı kontrol edilmektedir [211-215].

İnterlökin-6 (IL-6): Büyük oranda aktif monositlerden, endotel hücreleri ve epitel hücrelerinden salınmaktadır, ancak aktif T ve B lenfositlerinden, kondrosit, mastosit ve osteoblastlardan da salınabilmektedir. Salgılanması IL-1 β , TNF- α ve PDGF, ayrıca bakteriyel endotoksinler tarafından uyarılmaktadır. T lenfositlerin aktivasyonunu, B lenfositlerin diferansiyasyonunu sağlar, antikor salınımını uyarır ve kendi salgılanmasını da kontrol edebilir. IL-6 bağışıklık hücrelerine iletilen sinyaller için büyük bir amplifikasyon yolu oluşturur. Son olarak IL-6, kendi salınımını hem uyarabilir hem de inhibe edebilir, ayrıca yıkım ve yeniden şekillenmeye yol açan reaksiyon zincirlerini destekler [216-217].

İnterlökin-4 (IL-4): Aktifleşmiş B ve T lenfositlerin proliferasyonunun uyarılması ve B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşması dahil birçok biyolojik role sahiptir. Humoral ve adaptif bağışıklıkta önemli bir düzenleyicidir [218]. IL-4'ün inflamasyon ve yara onarımında önemli rol oynadığı bildirilmiştir. IL-4, fibroblastlardan kollajen sentezini uyarır, yara iyileşmesini destekler ve inflamasyonun şiddetini azaltır. Bu süreç aşağıdaki mekanizma ile gerçekleşmektedir.

Bildiğimiz gibi, doku makrofajları inflamasyon ve yara onarımında önemli rol oynar. Dokularda IL-4 varlığı, makrofajların alternatif M2 hücrelerinin (onarım makrofajları) aktivasyonunu destekler ve klasik M1 hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder. Onarım makrofajlarındaki (M2) artış, IL-10 ve TGF- β salınımı ile birlikte patolojik inflamasyonun gerilemesine neden olur. Arginaz, prolin, poliaminazlar ve M2 hücreleri tarafından aktifleşen TGF- β 'nın salınımı yara onarımı ve fibrozis ile sonuçlanır [219].

Defekt bölgenin kapanmasında önemli nokta hücre migrasyonudur. Sadece sitokinler ve büyüme faktörleri değil, PRF içeriğinde bulunan fibronektin ve vitronektin gibi adeziv proteinlerin, PRF matris yapısında yer alan mezenkimal kök hücrelerin de yara iyileşmesinde ve hücre migrasyonunda önemli rolleri vardır. PRF içeriğindeki fibrin, endotel hücrelerden $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunu artırır ve endotel hücrelerinin vitronektine ve fibronektine bağlanmasını sağlar. Mezenkimal kök hücreler ise yara bölgesine göç ederek farklı hücre türlerine dönüşebilmektedirler [220-222].

PRF'nin klinik kullanım alanları

Diş hekimliğinde yaygın bir şekilde kullanıma geçen PRF, diş çekimi sonrasında soketlerin korunmasında, sinüs cerrahisinde horizontal ve vertikal kemik augmentasyonları uygulamada, diş eti çekilmelerinde, periprostetik yumuşak doku miktarının artırılmasında, peri-implantitis tedavisinde, kemik kaybı olan olgularda rejenerasyon tedavisinde pratik avantajlar ve tedaviye katkılar sağlamaktadır. Bütün bu çalışma yerlerinde ağrı ve enfeksiyon riskinin azaldığı, yara iyileşmesinin hızlandığı görülmüştür. Ayrıca kemik grefti uygularken defektlerin rekonstrüksiyonunda PRF ile kombine uygulama da bildirilmiştir [5,179,223,225].

Plastik ve rekonstrüktif cerrahilerinde, rinoplasti ameliyatlarında dorsal nasal augmentasyon amacıyla kullanılmıştır. Yağ dokusu ile birlikte kullanımlar da bildirilmiştir ve greft dokunun yaşam süresinin uzadığı ile ilgili sonuçlar gösterilmiştir. Ayrıca, yüz germe ameliyatları, zigomatik kemik kırıkları, ortopedi kliniklerinde rotator cuff rekonstrüksiyonu ve menisküs yırtıklarının tedavisi, dermatoloji kliniklerinde saç implantasyon tedavisinde, kronik yaraların tedavisinde ve birçok cerrahi alanlarda da

kullanılmış ve komplikasyon riskinin azaldığı, yara iyileşmesinde hızlanmanın görüldüğü bildirilmiştir [226,234].

Oftalmolojide oküler yüzey rahatsızlıklarında, otolog kan ürünleri ve PRP uzun zamandır kullanılmaktadır. Persistan korneal epitel defektlerinin iyileşmesine katkı sağladığı, epitelizasyon süresinin kısalmasına, daha saydam bir kornea yapısı ve daha iyi bir görme keskinliği elde etmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir [11,12,235]. 2001 yılında Choukroun ve arkadaşlarının çalışmaları ile ortaya çıkan PRF, tamamen otojen ürün olması, içeriğinde hiçbir yabancı madde olmaması ve oküler yüzey hastalıklarında membranöz bir materyal kullanım imkanları sunması nedeniyle daha çok ilgi çekmeye başlamıştır. 2016 yılında Can ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada desmatosel olgularında PRF membran kullanılmıştır, hastalarda semptomlarda azalma ile birlikte kornea dokusunda daha kolay iyileşme saptanmıştır. PRF'nin konjktiva dokularının iyileşmesi üzerine etkisi tavşanlar üzerinde araştırılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir [236].

Cam tüplerde hazırlanan PRF membranının pterjium cerrahisinde uygulanması, yeni tedavi seçeneği olarak Çakmak ve arkadaşları tarafından yapılan 2017 yılına ait bir çalışmada anlatılmıştır [4]. Bu çalışmada konjonktival otogreft uygulanan vakalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Nuhoğlu F. ve arkadaşlarının kliniğimizde yaptığı diğer bir çalışmada ise primer pterjiumun cerrahi tedavisinde titanyum-trombositten zengin fibrin membran otogreftin (T-PRF) etkinliği araştırılmıştır [12]. Pterjium tedavisinde PRF kullanımı ile ilgili günümüzde başka bir çalışma yoktur.

PRF membran kullanımının pterjium tedavisi için avantajları;

- Hızlı hazırlanabilirliği nedeniyle cerrahi sürede kısalma
- Tamamen otojen olması
- Maliyetinin düşük olması ve kolay ulaşılabilirliği
- İstenilen boyutta hazırlanabilmesi
- Yara iyileşmesine mekanik ve kemotaktik destek sağlaması
- Büyüme faktörlerinin daha yavaş salınım göstermesi
- Postoperatif enfeksiyon riskini azaltması
- Konjonktival otogreft yönteminde olduğu gibi başka bir konjonktiva alanında hasara neden olmaması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır (54022451-050.05.04- 16.07.2019). Çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun yapılmıştır. Ocak 2016 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde primer pterjium nedeniyle ameliyat olan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Dahil edilme kriterleri:

1. Primer pterjium vakaları
2. Yirmi yaştan büyük olmak
3. Limbal konjonktival otogreft tekniği (LKO), Titanyum - Plateletten Zengin Fibrin membran kullanarak (T-PRF) ve Mitomicin - C uygulanarak beraberinde Titanium- Plateletten Zengin Fibrin membran kullanarak (MMC + T-PRF) cerrahi tedavisi yapılmış primer pterjium hastaları.
4. Peroperatif komplikasyon görülmeden cerrahisi tamamlanan olgular.

Dışlanma kriterleri:

1. Başka oküler yüzey hastalığı bulunanlar, aynı gözden kornea veya konjonktiva cerrahisi geçirmiş olmak.
2. Glokom, allerjik konjonktivit vs. gibi hastalıklar nedeniyle sürekli topikal tedavi alan hastalar
3. Nüks pterjium hastaları
4. Yara iyileşmesini etkileyen sistemik hastalığı olanlar.
5. Pıhtılaşma bozukluğuna neden olan hastalığı olanlar.

Hastaların ameliyat öncesi yaş, cinsiyet, sistemik hastalık bilgileri, pterjium boyutu ve tarafı, tashihli görme kenskinlikleri, göz içi basıncı, detaylı ön ve arka segment muayeneleri, göz geçmişi dikkatli bir şekilde kaydedilmiştir. Pterjium dokusu biyomikroskobun mm'lik skalası ile kornea üzerinden ölçülerek pterjium boyutu olarak kabul edilmiştir. Olguların patolojik laboratuvar sonuçları kontrol edilmiştir ve pterjium dokusu ile uyumlu bulgular olarak not edilmiştir. Olguların ameliyat notları ve ameliyat sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında 3 ay aralıklarla olan kontrollerindeki muayene bulguları not edilmiştir. Uygulanan greftin durumu, yara yeri ile ilgili bilgiler, kornea ve konjonktivaya ait muayene notları, komplikasyon durumu, nüks zamanı ve nüks bulguları değerlendirilmeye alınmıştır. Olguların periyodik kontrollerinde saptanan, limbusu aşarak korneaya invazyon yapan fibrovasküler doku varlığı nüks olarak kabul edilmiştir. Nüks gelişmeyen olgular başarılı olarak kabul edilmiştir.

Olgular 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Limbal konjonktival otogreft kullanılan olgular (LKO). Pterjium eksizyonu sırasında açıkta kalan sklerayı kapatmak için üst temporalden alınan limbal konjonktival serbest otogreft kullanılmıştır.

Grup 2: T- PRF kullanılan olgular (T-PRF). Burada, açıkta kalan sklerayı kapatmak için limbal konjonktival otogreft yerine Titanyum tüpte hazırlanan PRF otogrefti (T-PRF) kullanılmıştır.

Grup 3: MMC uygulanarak çift katlı T-PRF kullanılan olgular (MMC+T-PRF). Grup 2'den farklı olarak burada skleral yatağa pterjium eksizyonunu takiben %0,02 MMC çözeltisi emdirilmiş üçgen süngerler uygulanmıştır. Her uygulamadan hemen sonra oküler yüzey en az 30 cc serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Grup 2'de olduğu gibi pterjium eksizyonu sonrasında açıkta kalan sklerayı kapatmak için T-PRF uygulanmıştır, yalnız burada T-PRF membran çift katlı olarak hazırlanmıştır.

3.2. T- PRF Hazırlanması

Ameliyata başlamadan hemen önce antekübital venden 20-22 gauge intraket kullanılarak steril şartlarda alınan 20 ml venöz kan antikoagülan içermeyen ve sterilize

edilmiş 2 adet grade IV Titanyum tüpe her birinde 10 ml olacak şekilde doldurulmuştur. Bir dakikalık süreyi geçmeyecek şekilde Titanyum tüpler santrifüj cihazına (Intraspın™, ABD) karşılıklı olarak yerleştirilmiş ve 2700 rpm hızında 12 dk santrifüj edilmiştir. (Şekil 7)



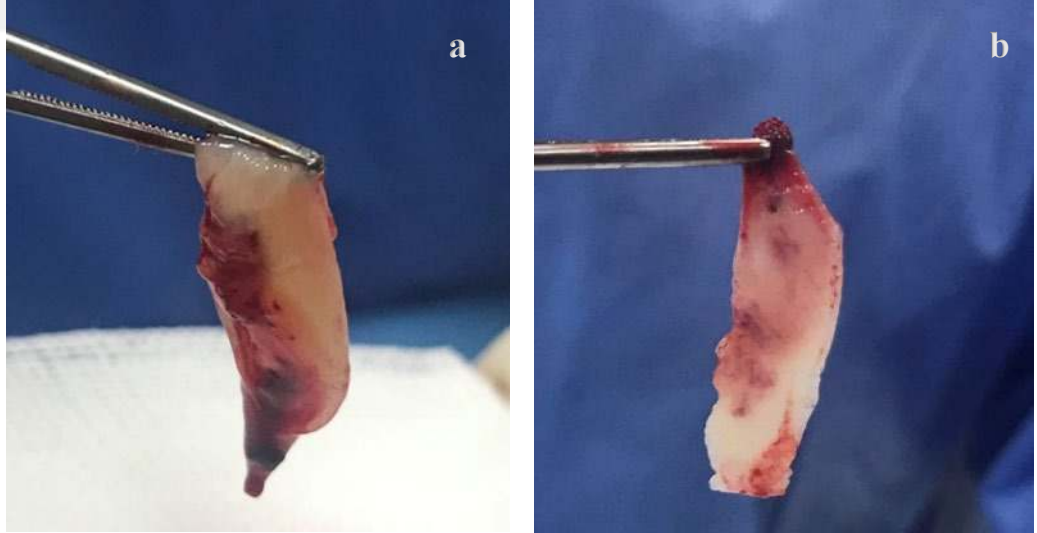
Şekil 7. Santrifüj cihazı (Intraspın™, ABD).

Santrifüj işlemi tamamlandıktan sonra tüplerde orta tabakada oluşmuş fibrin pıhtı, steril pressel yardımıyla PRF kit (Xpression™, ABD) üzerine yerleştirilmiştir (Şekil 8). Fibrin pıhtının alt kısmında bulunan kırmızı kan hücrelerinden oluşan tabaka ise uzaklaştırılmıştır (Şekil 9).



Şekil 8. PRF kit (Xpression™, ABD).

PRF kit üzerine yerleştirilen fibrin pıhtının içindeki serum mekanik kompresyon ile uzaklaştırılarak fibrin membran elde edilmiştir.



Şekil 9. T-PRF membranının tüpten alındığında (a) ve mekanik kompresyon sonrasındaki görünümü (b).

3.3. Cerrahi Teknik

Tüm olgular aynı cerrah tarafından, lokal anestezi altında, ameliyat mikroskobu ile yapılmıştır. Oküler yüzeye %5 proparakain HCl topikal anestetik madde

damlatılmıştır. Preoperatif hazırlık aşamasında göz kapakları ve periorbital bölge %10 povidon-iyot solüsyonu ile dezenfekte edilmiştir. Kiprikler örtü altında kalacak şekilde ameliyat bölgesi ve hasta steril bir şekilde kapatılmıştır. Göz kapaklarını açıkta tutmak için kapak ekartörleri kullanılmıştır. Topikal anestezi madde bu aşamada tekrar damlatılmıştır. Açıkta kalan kornea ve konjonktiva yüzeyi %5 povidon-iyot ile 3 dk süre bekletilerek tekrar dezenfekte edildikten sonra salin solüsyonu kullanarak oküler yüzey yıkanmıştır. Pterjium eksizyonu yapılacak alana subkonjonktival 10 mg/ml lidokain ve 0.0125 mg/ml epinefrin karışımı lokal anestezi madde uygulanmıştır. Hastaların lokal anestezisinden emin olduktan sonra ameliyat mikroskobu altında pterjium dokusu sınırları steril kalemle işaretlenmiştir. *Westcott* makas ve *crescent* bıçak kullanılarak pterjium dokusu eksizyonu gerçekleştirilmiştir. Eksizyonu takiben kornea üzerindeki yapışık fibrotik doku ise elmas uçlu motorize mikrotur (Bien-Air Osseodoc™, İsviçre) yardımı ile temizlenmiştir. Pterjium altındaki Tenon dokusu da sklera üzerinden temizlenerek ve ince uçlu tek kullanımlık pilli koter kalemi (Accu-Temp®) uygulanarak kanama kontrolü sağlanmıştır.

Grup 1 cerrahi tekniği: Limbal konjonktival otogreft (LKO) tekniği ile yapılan olgularda konjonktivanın korneaya yakın üst temporal bölgesi limbal konjonktival otogreft için işaretlenmiştir ve subkonjonktival lokal anestezi uygulanarak limbal konjonktival otogreft alınmıştır. Tenon dokusundan arındırarak konjonktiva disseke edilip limbal konjonktival parça alınmıştır. Alınan otogreft, limbus kısmı limbusa gelecek şekilde pterjium eksizyonu yerine yerleştirilerek absorbe olabilen 8/0 poliglaktin sütür materyali (Polysorb™) ile 5-7 adet sütürle konjonktivanın yara kenarlarına sütüre edilmiştir.

Grup 2 cerrahi tekniği: T-PRF tekniğinde pterjium eksizyonu aşamaları LKO tekniğindeki ile aynı yapılmıştır. Hazırlanan T-PRF membran pterjium eksizyon alanına uygun büyüklükte kesilerek pterjium eksizyonu yara yerine yerleştirilerek konjonktivanın yara kenarlarını geçecek şekilde 8/0 poliglaktin absorbe olabilen sütür materyali (Polysorb™) ile 5-7 adet sütürle sütüre edilmiştir.

Grup 3 cerrahi tekniği: MMC + T-PRF tekniğinde de pterjium eksizyonu aşamaları LKO tekniğindeki ile aynı yapılmıştır. Burada pterjium eksizyonunu takiben

önceden hazırlanmış %0,02 MMC çözeltisi emdirilmiş üçgen süngerler skleral yatağa her seferinde 1dk olmakla total 3 kez uygulanmıştır. Her uygulamadan hemen sonra okuler yüzey en az 30 cc serum fizyolojik ile yıkanmıştır. T-PRF grubunda olduğu gibi pterjium eksizyonu sonrasında açıkta kalan sklerayı kapatmak için T-PRF uygulanmıştır. T-PRF grubundan farklı olarak bu grupta membran çift katlı olarak hazırlanmıştır. Birinci katman skleral açıklığın doğrudan üzerine, kenarları konjonktiva yara kenarlarının altında kalacak şekilde yerleştirilip, ikinci katman ise birinci katmanın üzerinde kalacak ve konjonktiva yara kenarlarını geçecek şekilde 8/0 poliglaktin absorbe olabilen sütür materyali (Polysorb™) kullanarak sütüre edilmiştir.

Ameliyat sonunda bütün olgularda hastaların gözleri antibiyotikli pomad (tobramisin %0,3 pomad) sürerek göz bandajı ile kapatılmıştır. Postoperatif 2 hafta kullanmak üzere topikal antibiyotik damla 4x1 (%0.3 tobramisin), oral analjezik 3x1 (500 mg parasetamol), topikal lubrikant damla 4x1 (%0.15 sodyum-hyaluronat) ve %1 prednisolon sodium damla 4x1 ve topikal lubrikant jel 1x1 (2mg/gr poliakrilik asit) reçete edilmiştir.

3.4. Veri Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmelerle yapılmıştır. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way Anova Testi; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmada adı geçen ruhsat ve izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal ilintimiz yoktur.

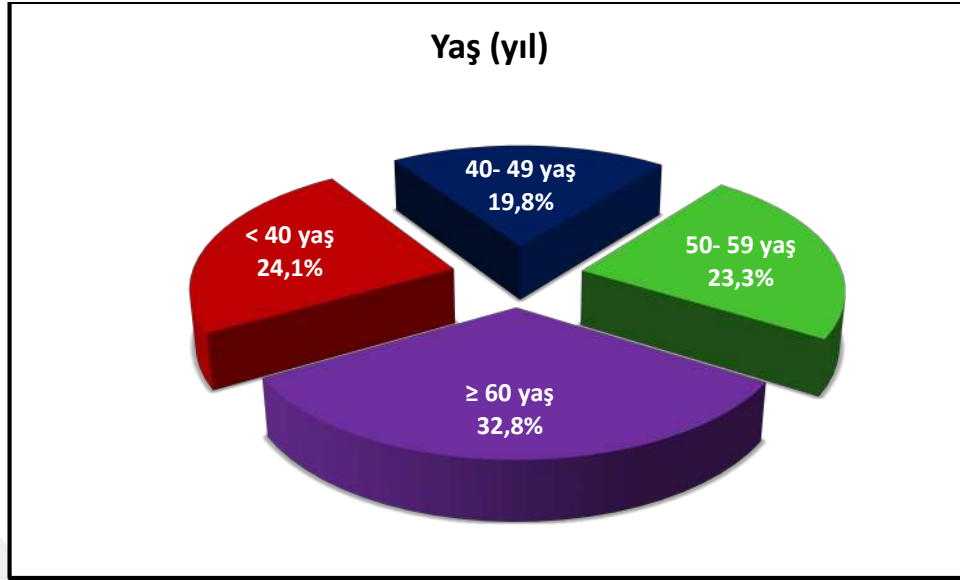
4. BULGULAR

Çalışmamıza 57 erkek, 47 kadın olmak üzere, toplam 104 hastanın 116 gözüne ait veriler dahil edildi ve retrospektif değerlendirme yapıldı. Bunlardan 12 hastanın çift gözü, 92 hastanın ise tek gözü primer pterjium nedeni ile ameliyat edilmiştir. Olgular tümü üzerinden değerlendirilirse 116 gözün %50.0'si (n=58) kadın, %50.0'si (n=58) erkek olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan olguların %44'ünün (n=51) sağ gözü, %56'sının (n=65) sol gözü opere edilmiştir.

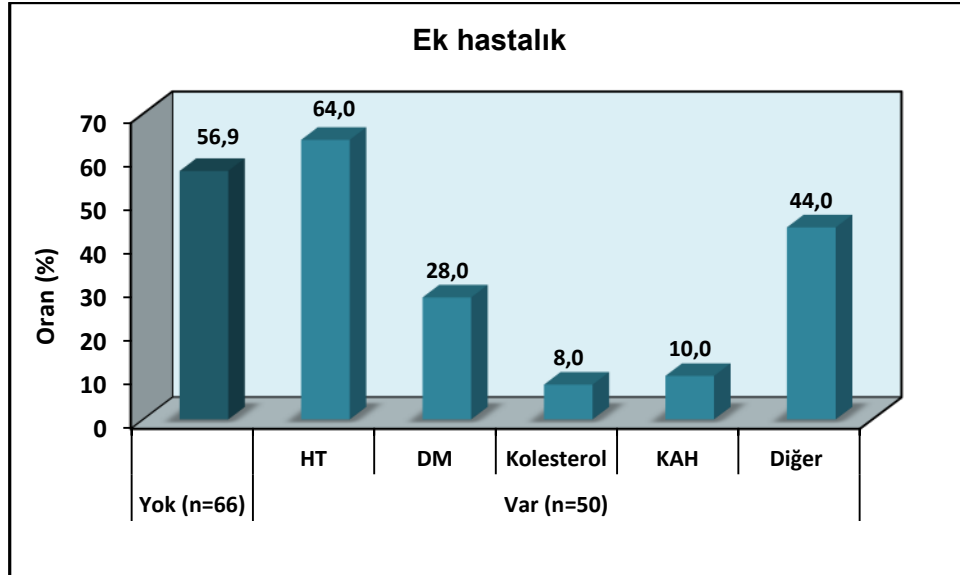
Pterjium boyutları 1.1 mm ile 5.0 mm arasında değişmekte olup, ortalama 2.49 ± 0.83 mm'dir; %97.4'ü (n=113) nazal, %2.6'sı (n=3) temporal bölgededir.

Genel olarak değerlendirildiğinde olguların yaşları 20 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama 51.16 ± 14.61 yıldır; %24.1'i (n=28) 40 yaşın altında, %19.8'i (n=23) 40-49 yaş, %23.3'ü (n=27) 50-59 yaş aralığında, %32.8'i (n=38) ise 60 yaş ve üzerindedir (Şekil 10).



Şekil 10. Tüm olguların yaş dağılımı.

Çalışmaya alınan olguların %43.1'inde (n=50) ek hastalıklar görülmektedir; bu olguların %64.0'ünde (n=32) Hipertansiyon, %28.0'inde (n=14) Tip I Diabetes Mellitus (DM), %8.0'inde (n=4) Hiperkolesterolemi, %10.0'unda (n=5) Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve %44.0'ünde (n=22) otoimmün olmayan diğer hastalıklar görülmektedir (Şekil 11).



Şekil 11. Ek hastalıkların dağılımı (tüm olgular).

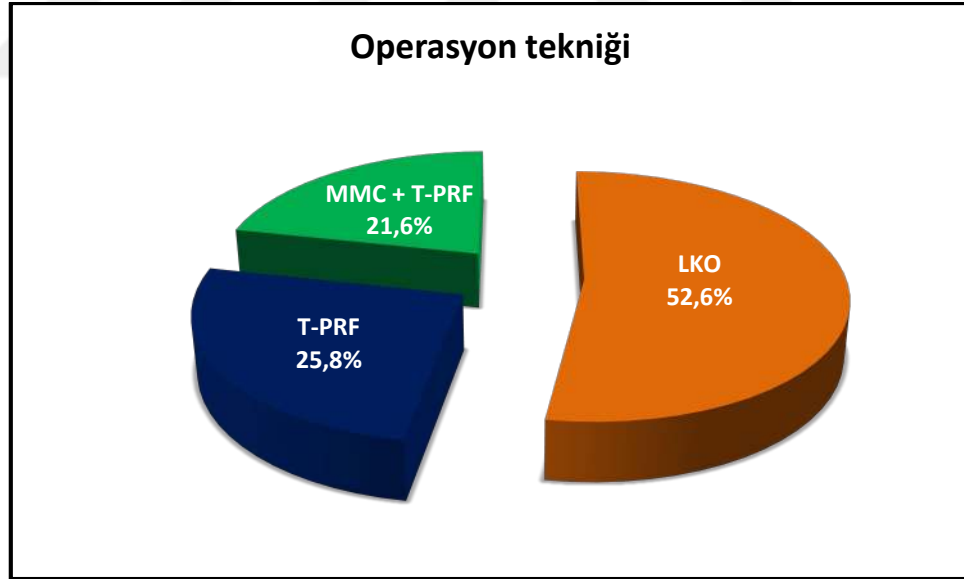
Tüm olgular 3 ayrı grupta toplanarak değerlendirildi:

Grup 1: Limbal konjonktival otogreft kullanılan olgular (LKO grubu)

Grup 2: T- PRF kullanılan olgular (T-PRF grubu)

Grup 3: MMC uygulanarak çift katlı T-PRF kullanılan olgular (MMC+T-PRF grubu).

Olguların %52.6'sına (n=61) Limbal konjonktival Otogreft (LKO), %25.8'ine (n=30) sadece T-PRF ve %21.6'sına (n=25) MMC + T-PRF tekniği ile cerrahi uygulanmıştır (Şekil 12).



Şekil 12. Cerrahi tekniklerin dağılımı.

Olguların yaşlarını gruplara göre incelediğimizde LKO grubundaki olguların yaşı 20 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama 52.39 ± 15.49 yıl, T-PRF grubunda 26 ile 74 arasında değişmekte olup, ortalama 51.93 ± 13.30 yıl, MMC+T-PRF grubunda ise 23 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama 47.20 ± 13.71 yıldır. Gruplara göre olguların

yaşları ve cinsiyet dağılımları ve eşlik eden hastalık görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıkların gruplara göre dağılımı detaylı bir şekilde Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre olguların demografik özelliklerinin dağılımı.

			Tümü	LKO	T-PRF	MMC + T-PRF
Yaş (yıl)^a	<i>Min-Mak (Medyan)</i>		20-86 (51)	20-86 (53)	26-74 (51)	23-70 (49)
	<i>Ort±Ss</i>		51,16±14,61	52,39±15,49	51,93±13,30	47,20±13,71
	< 40 yaş	n(%)	28 (24,1)	15 (24,6)	9 (36,0)	4 (13,3)
	40- 49 yaş	n(%)	23 (19,8)	10 (16,4)	6 (24,0)	7 (23,3)
	50- 59 yaş	n(%)	27 (23,3)	13 (21,3)	5 (20,0)	9 (30,0)
	≥ 60 yaş	n(%)	38 (32,8)	23 (36,5)	5 (20,0)	10 (33,3)
Cinsiyet^b	Kadın	n(%)	58 (50,0)	34 (55,7)	15 (50,0)	9 (36,0)
	Erkek	n(%)	58 (50,0)	27 (44,3)	15 (50,0)	16 (64,0)
•Eşlik eden hastalık(var)	<i>HT, DM, KAH, Hiperkolest. ve diğer</i>	n(%)	50 (43,1)	26 (42,6)	16 (53,3)	8 (32,0)

^aOneway ANOVA Test $p0,310$, ^bPearson Ki-Kare test $p0,251$, •Birden çok seçenek işaretlenmiştir

Olguların preoperatif özellikleri;

Olguların preoperatif göz muayene bulguları ve pterjium özellikleri gruplara göre değerlendirildiğinde LKO grubundaki olguların pterjium boyutları 1.1 mm ile 5.0 mm arasında değişmekte olup ortalama $2,51\pm0,79$ mm, T-PRF grubundaki olguların pterjium boyutları 1.2 mm ile 3.2 mm arasında değişmekte olup ortalama $2,52\pm1,07$ mm, MMC + T-PRF grubundaki olguların pterjium boyutları ise 1.2 mm ile 5.0 mm arasında değişmekte olup ortalama $2,39\pm0,58$ mm’dir. Gruplara göre olguların pterjium boyutları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 7).

Olguların Snellen eşeline göre düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EİDGK) ölçümleri istatistiksel analiz yapılacağı için logMAR görme keskinliğine dönüştürüldü ve tüm olguların logMAR görme keskinliği ölçümleri ortalama 0.17 ± 0.3 , Snellen eşeline göre ise ortalama 0.79 ± 0.28 EİDGK arasında değişmektedir. Tüm olguların göz içi basıncı

(GİB) ölçümleri ortalama 15.23 ± 2.19 'dur. Gruplara göre olguların Preoperatif GİB ve Preoperatif LogMAR EİDGK ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Preoperatif bulgular ve katarakt cerrahisi geçmişi varlığının gruplara ilişkin dağılımı Tablo 7'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 7. Olguların preoperatif göz muayene bulgularının gruplara göre dağılımı.

			Tümü	LKO	T-PRF	MMC + T-PRF
Pterjium boyutu (mm) C3	<i>Min-Mak (Medyan)</i>		1,1-5(2,5)	1,1-5 (2,5)	1,2-3,2 (2,5)	1,2-5 (2,5
	<i>Ort±Ss</i>		2,49±0,83	2,51±0,79	2,52±1,07	2,39±0,58
Taraf ^a	Sağ	n(%)	51 (44,0)	24 (39,3)	17 (56,7)	10 (40,0)
	Sol	n(%)	65 (56,0)	37 (60,7)	13 (43,3)	15 (60,0)
Temporal/ Nazal ^b	Nazal	n(%)	113 (97,4)	59 (96,7)	29 (96,6)	25 (100)
	Temporal	n(%)	3 (2,6)	2 (3,3)	1 (3,4)	0 (0)
Preoperatif GİB^{c1}	<i>Min-Mak (Medyan)</i>		9-25 (15)	9-25 (15)	12-22 (16)	13-20 (15)
	<i>Ort±Ss</i>		15.23±2.19	14.87±2.29	15.97±2.31	15.24±1.54
Preoperatif LogMAR EİDGK^{c2}	<i>Min-Mak (Medyan)</i>		0-2 (0)	0-2 (0)	0-1,3 (0,1)	0-0,7 (0)
	<i>Ort±Ss</i>		0.17±0.31	0.18±0.33	0.21±0.33	0.10±0.17

^aPearson Ki-kare Test($p0,265$), ^bOneway ANOVA Test ($p1,000$) ^{c1}Kruskal Wallis Test ($p0,100$),

^{c2}Kruskal Wallis Test ($p0,399$), ^{c3}Kruskal Wallis Test ($p0,999$).

Tüm olguların göz bulguları incelendiğinde; %91.4'ünün (n=106) herhangi bir göz patolojisinin olmadığı görülürken, %2.6'sında (n=3) Druzen, %0.9'unda (n=1) RPE değişiklikleri, %0.9'unda (n=1) KRA, %1,7'sinde (n=2) NPDR ve %0.9'unda (n=1) lazerle tedavi edilmiş geçirilmiş retina yırtığı görülmektedir. Gruplara göre olguların tarafları, temporal/ nazal bölge oranları ve eşlik eden göz patolojisi görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Çalışmaya alınan tüm olguların takip süreleri 3 ile 36 ay arasında değişmekte olup, ortalama 16.38 ± 10.26 aydır ve medyan 13.5 aydır. Gruplara göre takip süreleri incelendiğinde LKO grubunda 3 ile 36 ay arasında (ortalama 15.49 ± 11.82 , medyan 7), T-PRF grubunda 6 ile 36 ay arasında (ortalama 16.53 ± 9.24 , medyan 12), MMC + T-PRF grubunda ise 6 ile 28 ay arasında (ortalama 15.49 ± 11.82 , medyan 20) değişmektedir

(Tablo 8). Cerrahi tekniklerine göre grupların takip süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 8. Olguların takip sürelerinin gruplara göre dağılımı.

		Tümü	LKO	T-PRF	MMC + T-PRF
Takip süresi ^{c3}	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-36 (13,5)	3-36 (7)	6-36 (12)	6-28 (20)
	<i>Ort±Ss</i>	16,38±10,26	15,49±11,82	16,53±9,24	18,36±6,82

^{c3}Kruskal Wallis Test $p0,066$

Olguların postoperatif bulguları;

Bu olguların ameliyat sonrası takiplerinde kornea muayene bulguları değerlendirildi. Nüks görülmeyen olgularda pterjium cerrahisi sonrası korneaya ilişkin görülebilecek komplikasyonlardan hiçbirisi izlenmemiştir. Bu üç teknikle yapılan, nüks etmeden devam eden tüm olgularda postoperatif takiplerde kornea sonuç olarak kendi epitelizasyonunu tamamlamış ve intakt olarak değerlendirilmiştir.

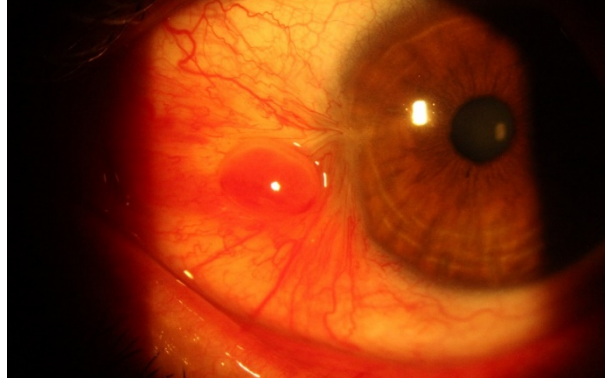
Bu olguların ameliyat sonrası takiplerinde konjonktiva muayene bulguları da değerlendirmeye alındı. Postoperatif 1. günde bütün olguların konjonktiva muayene bulgusu not edilmiştir, sütürlerin intakt olduğu görülmüştür. Postoperatif 1. hafta bulguları karşılaştırıldığında T-PRF grubundaki olguların ($n=30$) 3'ünde (%10) konjonktiva geri çekilmiş ve 1'inde (%3,3) vaskülarizasyonda artış saptanmıştır (Tablo 9).

Postoperatif 1. ay verileri incelendiğinde T-PRF grubundaki 30 olgunun 2'sinde (%6,7) konjonktiva epitelizasyonunda gecikme olduğu, 1 (%3,3) olguda konjonktivada granülom geliştiği ve sadece 1 (%3,3) olguda fibrovasküler proliferasyon geliştiği görülmüştür (Şekil 13). Konjonktival granülomu olan hastaya 3 hafta sonra lokal anestezi altında ameliyathane şartlarında granülom eksizyonu uygulandı. Fibrovasküler proliferasyon gerçekleşen vaka ise nüks pterjium olarak değerlendirildi. Konjonktival epitelizasyonda gecikme olan vakaların takiplerinde ilerleyen zamanda epitelizasyonlarını

tamamladığı ortaya çıktı. MMC + T-PRF ve LKO gruplarında ise postoperatif 1. hafta ve 1. ayda konjonktiva normal olarak değerlendirilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Cerrahi tekniklere göre postoperatif konjonktiva özellikleri.

Konjonktiva		Cerrahi teknik							
		LKO		T-PRF		MMC+		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1.gün (n=116)	Hiperemik Konjonktiva	61	100	30	100	25	100	116	100
	Sütürler intakt								
1.hafta (n=116)	Normal	61	100	26	86,6	25	100	112	96,5
	Konjonktiva geriye çekilmiş	0	0	3	10	0	0	3	2,6
	Vaskülarizasyon artışı var	0	0	1	3,3	0	0	1	0,9
1.ay (n=116)	Epitelizasyon tamamlanmış	61	100	26	86,6	25	100	112	96,5
	Epitelizasyon eksikliği	0	0	2	6,7	0	0	2	1,7
	Granülom	0	0	1	3,3	0	0	1	0,9
	Fibrovasküler proliferasyon (nüks)	0	0	1	3,3	0	0	1	0,9
3.ay (n=115)	Normal	49	80,3	19	65,5	23	92,0	91	79,1
	Fibrovasküler proliferasyon (nüks)	5	8,1	4	13,8	2	8,0	11	9,5
	Sadece vaskülarizasyon artışı	7	11,5	6	20,7	0	0	13	11,3
6.ay (n=102)	Normal	47	87,0	12	48,0	21	91,3	80	78,4
	Fibrovasküler proliferasyon (nüks)	7	13,0	7	28,0	2	8,7	16	15,7
	Sadece vaskülarizasyon artışı	0	0	6	24,0	0	0	6	5,9
9.ay (n=60)	Normal	28	100	14	87,5	14	87,5	56	93,3
	Fibrovasküler bant	0	0	2	12,5	2	12,5	4	6,7



Şekil 13. Postoperatif 1. ayda konjonktival granülom gelişmiş (T-PRF grubunda).

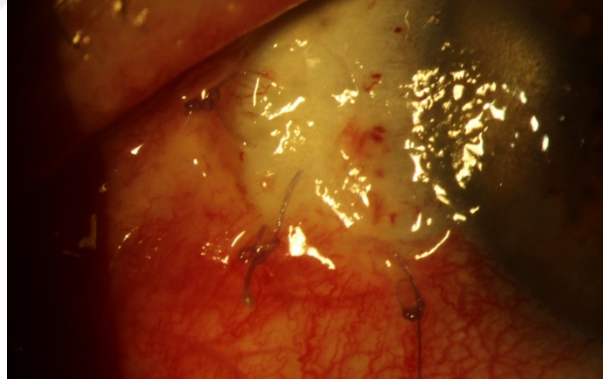
Postoperatif 3.ay verileri incelendiğinde ise LKO grubundaki 61 olgunun 5’inde (%8,1) fibrovasküler proliferasyon gerçekleştiği ve 7’sinde (%11,5) sadece vaskülarizasyon artışı izlendiği, T-PRF grubundaki geriye kalan 29 olgunun 4’ünde (%13,8) fibrovasküler proliferasyon ve 6’sında (%20,7) sadece vaskülarizasyon artışı izlendiği, MMC + T-PRF grubunda ise 25 olgunun sadece 2’sinde (%8) fibrovasküler proliferasyon görüldüğü anlaşılmıştır (Tablo 9).

Postoperatif 6.ay verileri incelendiğinde ise LKO grubundaki geriye kalan 54 olgunun 7’inde (%13) fibrovasküler proliferasyon gerçekleştiği, T-PRF grubundaki geriye kalan 25 olgunun 7’sinde (%28) fibrovasküler proliferasyon ve 6’sında (%24) sadece vaskülarizasyon artışı izlendiği, MMC + T-PRF grubunda ise geriye kalan 23 olgunun sadece 2’sinde (%8,7) fibrovasküler proliferasyon görüldüğü anlaşılmıştır (Tablo 9).

Postoperatif 9. ay verileri incelendiğinde ise takiplere gelen T-PRF grubundaki geriye kalan 16 olgunun 2’sinde (%12,5) fibrovasküler proliferasyon izlendiği, MMC + T-PRF grubunda ise geriye kalan 16 olgunun 2’sinde (%12,5) fibrovasküler proliferasyon görüldüğü anlaşılmıştır. LKO grubundaki geriye kalan 28 olgunun hepsinin postoperatif 9. ay konjonktiva muayenesi sonuçları normal sınırlar içinde değerlendirilmiştir. Cerrahi tekniklere göre postoperatif konjonktiva özellikleri Tablo 9’da görülmektedir.

Bu olguların ameliyat sonrası takiplerinde uygulanan greftin klinik durumuna ilişkin muayene bulguları değerlendirildi. Veriler incelendiğinde, postoperatif 1. gün muayenesi bulguları içinde T-PRF grubundaki olguların (n=30) sadece 1'inde (%3,3) greft kaybı olduğu, postoperatif 3. ayda tam epitelizasyon gerçekleşene kadar kayıp dokunun yerinde skleral açıklık kaldığı görüldü.

Postoperatif 1. haftada T-PRF grubundan geri kalan olguların (n=29) 5'inde (%17,2) T-PRF membranın rezorbe olduğu izlendi (Şekil 14). Postoperatif 1. ayda ise aynı gruptan geri kalan diğer olguların hepsinde (n=24) rezorbsiyon tamamlamıştı. MMC + T-PRF ile opere edilen olgular grubundan postop 1. gün ve 1. hafta muayene bulgularında herhangi bir kayıp veya rezorbsiyon saptanmamıştır. Postoperatif 1. ay muayenelerinde ise olguların (n=25) hepsinde tam rezorbsiyon gerçekleştiği izlenmiştir. LKO grubunda ise postoperatif dönemde greft ile ilgili herhangi anormal bir durum izlenmemiştir ve postoperatif 1. ayda greftin tam iyileştiği saptanmıştır. Cerrahi tekniklerine göre takiplerdeki greft varlığı Tablo 10'da görülmektedir.



Şekil 14. Postoperatif 7. günde PRF membran otogrefti rezorbe olmuş (T-PRF grubunda).

Tablo 10. Cerrahi tekniklere göre takiplerdeki greft varlığı.

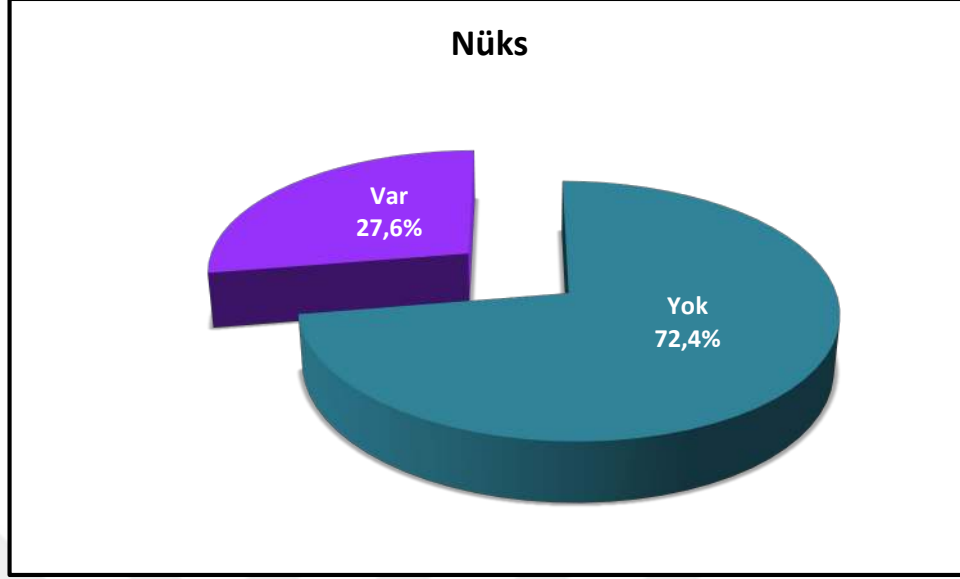
Graft		Cerrahi teknik							
		LKO		T-PRF		MMC+ T-PRF		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1.gün (n=116)	İntakt	61	100	29	96,7	25	100	115	99,1
	Kayıp	0	0	1	3,3	0	0	1	0,9
1.hafta (n=115)	İntakt	61	100	24	82,8	25	100	97	83,6
	Rezorbe	-	-	5	17,2	0	0	6	5,2
1.ay (n=110)	İntakt	61	100	-	-	-	-	61	52,6
	Rezorbe	-	-	24	100	25	100	49	47,4

Bu olguların ameliyat sonrası takiplerinde nüks dışında görülen postoperatif komplikasyon bulguları da gruplara göre değerlendirilmeye alındı. T-PRF grubunda yer alan 30 olgunun 1'inde (%3,3) greft kaybı nedeniyle skleral açıklık saptanmıştır, 1'inde (%3,3) ise konjonktival granülom izlenmiştir. Bu iki vaka ile ilgili yukarıda bahsedilmiştir. LKO grubundaki olguların (n=61) 1'inde ise 1. haftada aponörotik ptozis saptanmıştır ve ileride ptozis cerrahisi önerilmiştir, ama hasta kabul etmemiştir. Cerrahi tekniklere göre takiplerdeki komplikasyon oranlarının dağılımı Tablo 11'de görülmektedir. Nükslere ilişkin istatistik değerlendirme ileride gösterilecektir.

Tablo 11. Cerrahi tekniklere göre postoperatif komplikasyonlar.

Cerrahi teknik								
Komplikasyon	LKO		T-PRF		MMC+ T-PRF		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Skleral açıklık	0	0	1	3,3	0	0	1	0,9
Aponörotik ptozis	1	1,6	0	0	0	0	1	0,9
Konjonktival granülom	0	0	1	3,3	0	0	1	0,9

Çalışmaya alınan tüm olguların %27.6'sında (n=32) nüks görülmektedir; nüks zamanları 1.5 ile 9 ay arasında değişmekte olup, ortalama 5.20 ± 2.09 ay ve medyan 6 aydır (Şekil 15). Çalışmaya alınan tüm olguların takip süreleri 3 ile 36 ay arasında değişmekte olup, ortalama 16.38 ± 10.26 aydır ve medyan 13.5 aydır. Nüks eden olguların nüks etmeden geçen süreleri 1 ile 36 ay arasında değişmekte olup, ortalama 14.25 ± 10.52 aydır ve medyan 9 aydır (Tablo 8, 13).



Şekil 15. Tüm olgularda nüks oranı.

Bu olguların gruplara göre nüks oranı dağılımını hesaplamak için nüks sayısını ve görülme zamanını istatistiksel olarak her grup için ayrı değerlendirdik. Değerlendirmeler sonucunda postoperatif 1. haftada hiçbir grupta nüks olmadığı, 1. ayda T-PRF grubunda (n=30) 1 olguda (%3,3) nüks görüldüğü anlaşılmış ve diğer gruplarda nüks saptanmamıştır. Postoperatif 3. ay, 6. ay ve 9. ayda ise nüks görülme oranlarının gruplara göre farklılık gösterdiğini saptadık.

Postoperatif 3. ay verileri incelendiğinde LKO grubundaki 61 olgunun 5'inde (%8,2), T-PRF grubundan geriye kalan 29 olgunun 4'ünde (%13,8), MMC + T-PRF grubunda ise 25 olgunun 2'sinde (%8) nüks görüldüğü anlaşılmıştır.

Postoperatif 6. ay verileri incelendiğinde LKO grubundan geriye kalan 54 olgunun 7'inde (%13), T-PRF grubundan geriye kalan 25 olgunun 7'sinde (%28), MMC + T-PRF grubundan ise geriye kalan 23 olgunun 2'sinde (%8,7) nüks görüldüğü anlaşılmıştır.

Postoperatif 9. ay verileri incelendiğinde ise T-PRF grubundan geriye kalan 16 olgunun 2'sinde (%12,5), MMC + T-PRF grubundan ise geriye kalan 16 olgunun da

2'sinde (%12,5) nüks görüldüğü anlaşılmıştır. LKO grubundan geriye kalan 28 olgunun hiçbirisinde postoperatif 9. ayda nüks saptanmamıştır.

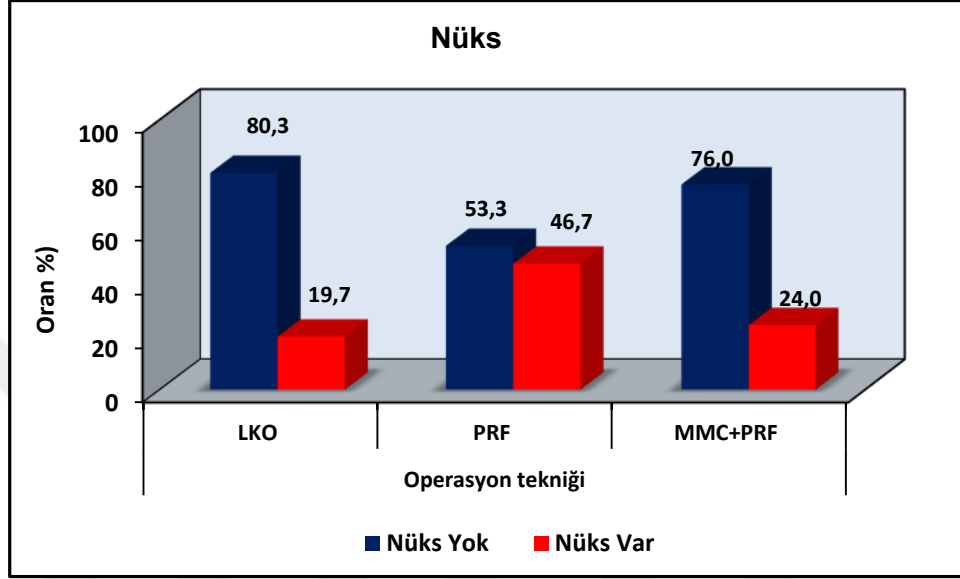
Tablo 12. Cerrahi tekniklere göre nüks görülme süresi.

Cerrahi teknik								
Nüks varlığı	LKO		T-PRF		MMC+ T-PRF		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1.hafta (n=116)	0	0	0	0	0	0	0	0
1.ay (n=116)	0	0	1	3,3	0	0	1	0,9
3.ay (n=115)	5	8,2	4	13,8	2	8,0	11	9,6
6.ay (n=102)	7	13,0	7	28,0	2	8,7	16	15,7
9.ay (n=60)	0	0	2	12,5	2	12,5	4	6,7
12.ay (n=54)	0	0	0	0	0	0	0	0
Postop 2.-3. yıl (n=48)	0	0	0	0	0	0	0	0

Sonuç olarak LKO grubundan 5 olguda (%8,2) 3. ayda, 7'sinde (%11,5) 6. ayda nüks saptanmıştır ve total nüks oranı tüm olgular üzerinden %19,7 olarak hesaplanmıştır.

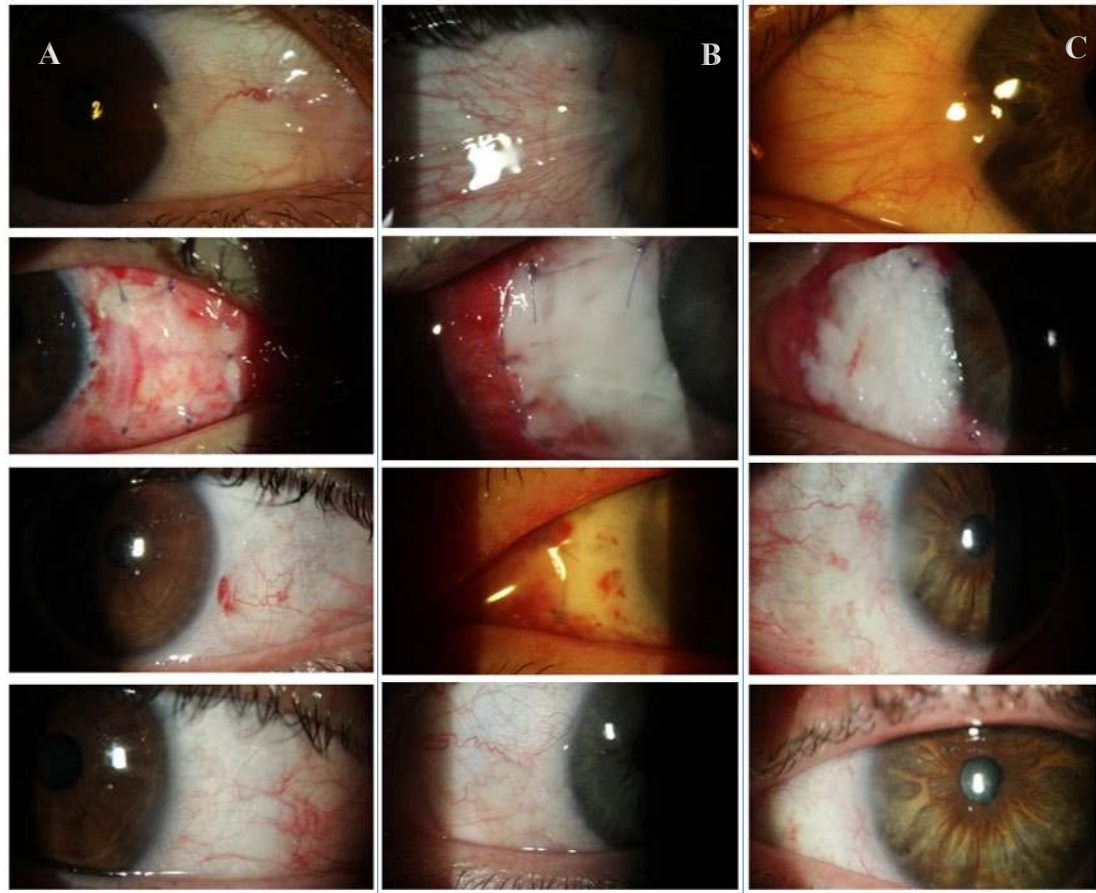
T-PRF grubundan 1 olguda (%3,3) 1. ayda, 4'ünde (%13,3) 3. ayda, 7'sinde (%23,3) 6. ayda, 2'sinde de (%6,7) 9. ayda nüks saptanmıştır ve total nüks oranı tüm olgular üzerinden %46,7 olarak hesaplanmıştır.

MMC + T-PRF grubundan ise 2 olguda (%8,0) 3. ayda, 2'sinde (%8,0) 6. ayda, 2'sinde de (%8,0) 9. ayda nüks saptanmıştır ve total nüks oranı tüm olgular üzerinden %24,0 olarak hesaplanmıştır (Şekil 16).



Şekil 16. Cerrahi tekniklere göre nüks oranları.

İlk 9 ayda nüks gelişmeyen ve kontrollerine düzenli devam eden olgular için postoperatif 1. yıl (n=54), 2. ve 3. yıl (n=48) takiplerinde hiçbir grupta nüks saptanmamıştır (Şekil 18). Cerrahi tekniklerine göre takiplerdeki nüks görülme zamanının aylara ilişkin dağılımı Tablo 13’de görülmektedir.



Şekil 17. Preoperatif, postoperatif 1. gün, 1. ay ve 6. ay muayene bulguları; A- LKO tekniği, B- T-PRF tekniği, C- MMC+T-PRF tekniği.

Cerrahi tekniklerine göre olguların takip süreleri, nüks eden olgularda nüks etme zamanları ve nüks etmeden geçen süre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplara göre takip süresi ve nüks görülme süresine ilişkin karşılaştırma.

Cerrahi teknik	N	Nüks ^b		Takip süresi ^c (ay)	Nüks etme zamanı ^c (ay)	Nüks etmeden geçen süre ^c (ay)
		Var n(%)	Yok n(%)	Min-Maks (Medyan)	Min-Maks (Medyan)	Min-Maks (Medyan)
LKO						
<i>Ort±Ss</i>	61	12 (19,7)	49 (80,3)	3-36 (7) 15,49±11,82	3-6 (6) 4,75±1,54	3-36 (7) 15,16±12,08
T-PRF						
<i>Ort±Ss</i>	30	14 (46,7)	16 (53,3)	6-36 (12) 16,53±9,24	1-9 (6) 5,25±2,26	1,5-30 (8,5) 10,58±7,86
MMC+ T-PRF						
<i>Ort±Ss</i>	25	6 (24,0)	19 (76,0)	6-28 (20) 18,36±6,82	3-9 (6) 6,00±2,68	3-26 (20) 16,40±8,20

^cKruskal Wallis Test* $p>0.05$ ^bPearson Ki-kare Test* $p<0.05$

Cerrahi tekniklere göre gruplarda nüks görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.023$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; T-PRF tekniği uygulanan olgularda nüks görülme oranı (%46,7), LKO ve MMC+T-PRF tekniği uygulananlardan daha yüksektir. MMC + T-PRF tekniği uygulanan olgularla (%24,0) LKO tekniği uygulanan olguların (%19,7) nüks görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Cerrahi tekniklere göre gruplar karşılaştırıldığında pterjium boyutları ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 14). ($p>0.05$).

Tablo 14. Gruplara göre pterjium boyutları ile nüks varlığı arasındaki istatistiksel değerlendirme.

			Pterjium boyutu (mm)			<i>p</i>
			n	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	
Cerrahi teknik	LKO	Yok	49	1,2-5 (2,5)	2,65±0,79	0,054**
		Var	12	1,1-3 (2)	1,96±0,55	
	T-PRF	Yok	16	1,2-4 (2)	2,18±0,99	0,053
		Var	14	1,3-5 (3)	2,91±1,05	
	MMC+	Yok	19	1,2-3,2 (2,5)	2,41±0,62	0,564
		Var	6	1,4-2,8 (2,5)	2,32±0,49	

^eMann Whitney U Test

Cerrahi tekniklere göre postoperatif logMAR EİDGK ve GİB ölçümleri de karşılaştırıldı. Pre- operatif ve postoperatif karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

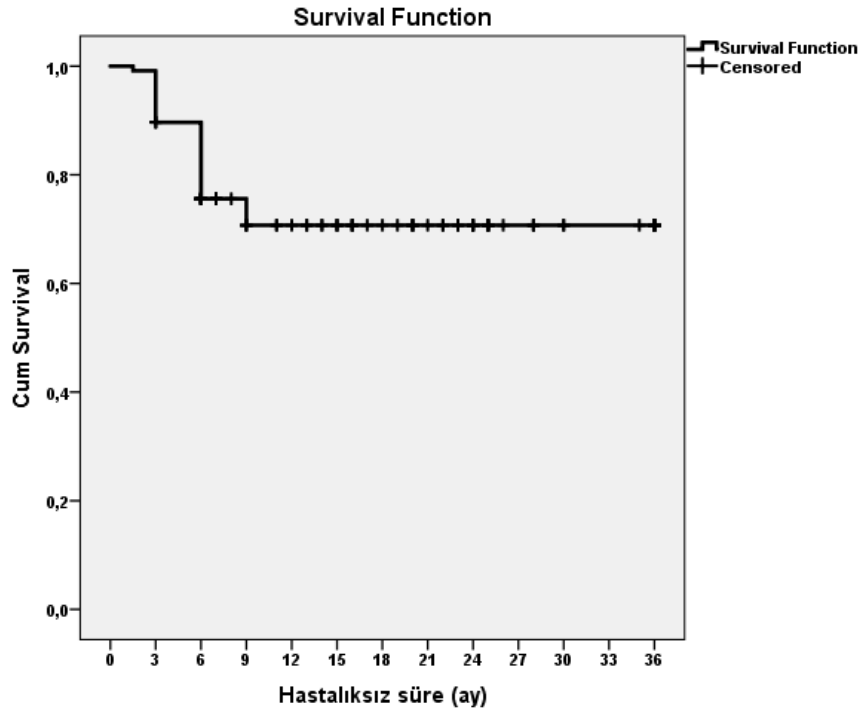
Tablo 15. Gruplara göre EİDGK logmar, GİB bulgularının preoperatif ve postoperatif 6. ay karşılaştırması.

		LKO		T-PRF		MMC +T-PRF		Tüm olgular	
		Pre-op.	Post-op.	Pre-op.	Post-op.	Pre-op.	Post-op.	Pre-op.	Post-op.
EİDGK (logMAR)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-2 (0)	0-2	0-1,3 (0,1)	0-1,3 (0,1)	0-0,7 (0)	0-0,7 (0)	0-2 (0)	0-2 (0)
	<i>Ort±Ss</i>	0.18±0.33	0.19±0.24	0.21±0.33	0.19±0.23	0.10±0.17	0.11±0.28	0.17±0.31	0.19±0.36
GİB	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	9-25 (15)	9-24 (15)	12-22 (16)	12-23 (16)	13-20 (15)	12-20 (14)	9-25 (15)	9-25 (15)
	<i>Ort±Ss</i>	14.87±2.29	15.77±2.18	15.97±2.31	15.65±2.16	15.24±1.54	15.85±1.66	15.23±2.19	15.31±2.12

^eKruskal Wallis Test ($p0,750$)

NÜKSSÜZ SAĞKALIM ANALİZİ

Çalışmaya katılan 116 olgudan; 84 olguda nüks görülmezken (%72.4); 32 olguda nüks gözlenmiştir. Ortalama nüksüz sağkalım süresi 27.04 ± 1.35 aydır. En son nüks 9. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif nüksüz sağkalım oranı %70.7, standart hatası %4.4'dür.



Şekil 18. Nüksüz sağkalım grafiği.

Tablo 16. Cerrahi tekniklerine göre nüksüz sağkalım analizi.

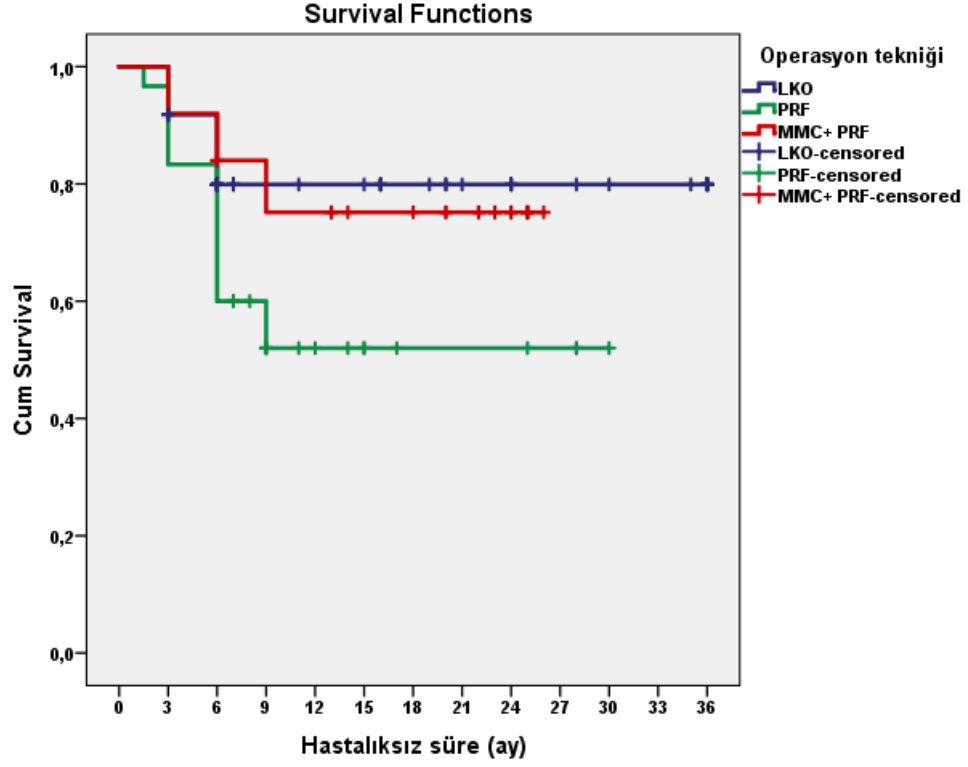
Cerrahi teknik	Nüks			Nüksüz sağkalım oranı	Ortalama nüksüz sağkalım süresi (ay)	%95 Confidence Interval <i>Lower – Upper</i>
	N	Var	Yok			
LKO <i>Ort±Ss</i>	61	12	49	%80,3	29,73±1,62	26,546 – 32,904
T-PRF <i>Ort±Ss</i>	30	14	16	%53,3	18,17-2,31	13,642 – 22,698
MMC+ T-PRF <i>Ort±Ss</i>	25	6	19	%76,0	21,06±1,77	17,598 – 24,515

Kaplan-Meier Analizi

LKO tekniği uygulanan 61 olgudan; 49 olguda nüks olmadığı (%80.3); 12 olguda nüks gözlemlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin 29.73±1.62 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 6. ayda görülmüştür.

T-PRF tekniği uygulanan 30 olgudan; 16 olguda nüks olmadığı (%53.3); 14 olguda nüks gözlemlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin 18.17±2.31 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 9. ayda görülmüştür.

MMC+PRF tekniği uygulanan 25 olgudan; 19 olguda nüks olmadığı (%76.0); 6 olguda nüks gözlemlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin 21.06±1.77 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 9. ayda görülmüştür.



Şekil 19. Cerrahi tekniklerine göre nüksüz sağkalım grafiği.

Cerrahi tekniklerine göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde 3 yıllık (36 aylık) nüksüz sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0.030$; $p<0.05$). Yapılan ikili değerlendirmeler sonucunda; T-PRF tekniği uygulanan olguların nüksüz sağ kalımlarının, LKO tekniği uygulananlardan daha düşüktür. Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). MMC + T-PRF tekniği grubu ile LKO tekniği grubu olguların karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Pterjium, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Konjonktivanın korneaya doğru fibrovasküler özellikli doku olarak uzanım göstermesi ile karakterizedir. Hastalar polikliniklere genel olarak gözlerde kızarıklık, batma, yanma hissi, görme aksını etkilediği ve astigmatizmaya da sebep olduğu için görme bulanıklığı şikayetleri ile başvurumaktadırlar. Ayrıca hastaların çoğunu kozmetik açıdan rahatsız etmekte ve bir kısmında kuru göz hastalığı bulgularına neden olmaktadır [1].

Günümüzde pterjiumun başlıca tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi teknikler içinde açık sklera tekniği, primer konjonktival kapama, amniyon membranı transplantasyonu, konjonktival ve limbal konjonktival otogreft gibi yöntemler bilinmektedir. Nüks oranlarını azaltmak, cerrahi süreyi kısaltmak ve daha başarılı sonuçlar elde etmek amacıyla yeni farklı yöntemler ve adjuvan tedaviler geliştirilmiştir. Nüks oranlarını çevresel ve kişisel faktörler, hastanın yaşı, pterjiumun tipi ve boyutu, uygulanan cerrahi teknikler etkileyebilmektedir. Ayrıca, geçirilmiş cerrahi travma ve ameliyat sonrası gelişen inflamasyon da nüks gelişimi riskini artıran faktörler olarak bildirilmektedir. Bu nedenle olguların özelliğini de dikkate alarak nüks oranı en az olan bir teknik tercih edilmelidir [2-3].

Yapılan çalışmalarda açık sklera tekniğinde %38-88, primer konjonktival kapama tekniği uygulanan olgularda %45-70 arasında nüks oranı bildirilmiştir. Yüksek nüks oranları nedeniyle tedavide bu iki teknik günümüzde daha az tercih edilmektedir. Bu tekniklerin yerini açıkta kalan sklerayı kapatmak için kullanılan doku grefti uygulamaları almıştır. Pterjiumun cerrahi tedavisinde açıkta kalan sklerayı kapatmak için doku grefti uygulandığında nüks oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir [105,116,119].

Açıkta kalan skleranın alttan veya üstten konjonktival flep kaydırarak kapatılması olarak tanımlanan konjonktival flep kaydırma tekniğinde nüks oranları %1,6-15 arasında bildirilmiştir. Ayrıca, bu teknik sonuçlarında postoperatif kist gelişimi ve flep retraksiyonu gibi komplikasyonlar gösterilmiştir [119,120].

Kenyon ve arkadaşlarının tanımladığı konjonktival otogreft tekniği ile yapılan çalışmalarda %5,3 oranında nüks bildirilmiştir. Bu çalışmaya benzer yapılan diğer çalışmalarda konjonktival otogreft tekniğinde nüks oranları ortalama %5-40 arasında gösterilmiştir [103-107].

Kornea epitelyal kök hücrelerinin ve limbal bariyerin önemini gösteren çalışmaların ardından Kenyon, limbal konjonktival otogreft transplantasyon tekniğini tanımlamıştır [104]. Al Fayed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer pterjium için konjonktival ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinin ikisinin de başarılı olduğu gösterilmiş, ancak nüks pterjium için limbal konjonktival otogreft tekniğinin sonuçlarının konjonktival otogreft tekniğinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir [138]. Bu tekniğin daha önce sadece nüks pterjium vakaları için uygun olduğu kabul edilse de son yıllarda hem primer hem de nüks pterjium olgularında kullanımı yaygınlaşmıştır [104]. Limbal konjonktival otogreft tekniğinin sonuçları diğerleri ile karşılaştırılmış ve en başarılı teknik olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda limbal konjonktival otogreft tekniğinin nüks oranları ortalama %0-18,2 arasında bildirilmiştir. Bu nedenle birçok cerrah kendi pratiğinde standart olarak bu tekniği kullanmaktadır [133,237].

Biz de kliniğimizde limbal konjonktival otogreft tekniğini sık uygulamaktayız. Cerrahi tekniğimizde pterjium eksizyonunu takiben kornea üzerindeki yapışık fibrotik dokuları temizlemek için elmas uçlu motorize mikrotur (Bien-Air Osseodoc™, İsviçre) kullanmaktayız. Yapılan çalışmalarda korneal yüzeyi temizlemek için elmas uçlu mikrotur kullanılan olgularda manüel temizlemeye kıyasla cerrahi sürenin daha kısa olduğu, postoperatif daha iyi görme keskinliği kazandırdığı, postoperatif astigmatizma ve kozmetik açıdan daha iyi sonuçlar verdiği ve daha az komplikasyona neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların postoperatif ağrı düzeyi de elmas uçlu mikrotur kullanılan olgularda manüel temizleme tekniğine kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir [238]. Bizim çalışmamızda yer alan LKO grubundaki nüks oranı literatürde bildirilen limbal

konjonktival otogreft tekniği ile yapılan çalışmalardaki nüks oranları ile benzer sonuçlanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda yer alan LKO grubundaki olguların büyük oranı genç bireylerdir (ortalama yaş 51,16±14,61 yıl). Pterjium cerrahisi geçiren genç hastalarda nüks oranının yaşlı hastalardan yüksek saptandığını gösteren birçok çalışma vardır [239]. Kesin patofizyolojik mekanizma bildirilmemekle birlikte, yara iyileşme sürecinin hastanın yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda yer alan LKO grubundaki tüm olgularda st temporal bölgeden limbal konjonktival otogreft alınmıştır ve yara iyileşmesi komplikasyonsuz şekilde gerçekleşmiştir. Syam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt temporal bölgeden alınan donör konjonktiva alanında yüksek oranda (%36,6) skar oluşumunun izlendiği bildirilmiştir [240].

Konjonktival ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinin bazı dezavantajları vardır. Cerrahi sürenin uzun olması, ikinci yara yeri oluşması, hastaların postoperatif konforunun düşük olması ve kompleks bir cerrahi olması gibi nedenlerle tüm hastalara uygun görülmemektedir. Konjonktival otogreftin alındığı st temporal bölgede gelişen subkonjonktival yapışıklıklar ve skar dokusu, ileride olası filtran cerrahisi uygulanabilecek olgularda filtran cerrahisinin başarısını düşürebileceğinden dezavantaj oluşturmaktadır. Konjonktival otogreft tekniğinde karşılaşılan diğer komplikasyonlar ise; dellen keratopatisi, cerrahi uygulanan bölgede veya donör dokunun alındığı bölgede pyojenik granülom ve sütüre bağlı yabancı cisim reaksiyonu oluşmasıdır [103,237].

Cerrahi süreyi kısaltmak ve postoperatif hasta konforunu artırmak için sütürasyon yerine fibrin yapıştırıcı kullanımı tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda fibrin yapıştırıcı kullanımının komplikasyon ve nüks oranları sütürasyon tekniğine göre daha yüksek gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak fibrin yapıştırıcının, sütürlere kıyasla dokuda daha fazla kollajen artışı olduğu gösterilmiştir. [241]. Kontaminasyon riski ve yüksek maliyetli olması da dezavantajları içinde yer almaktadır. Bazı çalışmalarda konjonktival otogrefti uygulamak için fibrin yapıştırıcı yerine otolog kan ürünleri kullanılmıştır. Kurian ve arkadaşlarının bununla ilgili bir çalışmasında greft kaybı ve nüks oranları karşılaştırılmış, her iki grupta da benzer sonuçlar gösterilmiştir [242]. De Wit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sütür ve fibrin yapıştırıcı ile oluşabilecek yabancı cisim reaksiyonunu önlemede otolog kan ürünlerinin kullanımının üstünlüğü bildirilmiştir [243].

Sütür ve fibrin yapıştırıcı kullanmadan greft uygulaması ile ilgili cerrahi teknikler de bildirilmiştir. Hemostazın koter kullanılmadan kendiliğinden oluşmasına izin verilerek, greftin skleral yatağa yapışmasında az sızıntının faydalı olacağı, yara yerindeki otolog fibrinin greft fiksasyonu için yararlı bir alternatif yöntem olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmalarda sütür ve fibrin yapıştırıcının olası yan etkilerinin görülmemesi, cerrahi sürenin kısalması, postoperatif hasta konforunun fibrin yapıştırıcı ve sütür uygulanarak kullanılan tekniklerden daha iyi olması gibi avantajlarından bahsedilmiştir. Graft kayması ve kaybı gibi önemli komplikasyonları ve nüks oranı nedeniyle bu tekniğin geliştirilmesi gerektiği bildirilmiştir [244,261].

Pterjium cerrahisinde açıkta kalan sklerayı kapatmak için amniyon membran transplantasyonu (AMT) tekniği geliştirilmiştir. Bu teknikte skleral açıklığı kapatmak için amniyon membranı uygun büyüklükte kesilir ve epitel dokusu üstte kalacak şekilde yara yerine suture edilir. Fibrin doku yapıştırıcısı ile birlikte kullanımı ile ilgili çalışmalar da vardır. Tek kat veya çift kat olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda pterjium cerrahisinde uygulanan AMT tekniğinin nüks oranlarının %6-40 arasında olduğu bildirilmiştir [245-248]. Shusko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amniyon membranı subkonjonktival yerleştirilerek konjonktival otograft ile kombine şekilde uygulanmış ve 6 aylık takipte nüks oranının %1 olduğu gösterilmiştir. Subkonjonktival yerleşimli amniyon membranından salınan antiinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile nüks gelişiminin önlendiği bildirilmiştir [249]. Birçok çalışmada AMT tekniği diğer tekniklerle karşılaştırılmış, konjonktival otograft tekniğinin AMT tekniğinden daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Konjonktival veya limbal konjonktival otograft tekniklerinin uygulanmasının mümkün olmadığı olgularda AMT tekniği ile olumlu sonuçlar gösterilmiştir. Otograft materyal olmaması, temin edilmesinin zor ve hazırlanma prosedürünün kompleks olması gibi dezavantajları vardır. Ayrıca kontaminasyon riski de bildirilmiştir. Bu nedenle primer pterjium tedavisinde AMT tekniği sık tercih nedeni değildir [245-250].

Son yıllarda mitomisin-C (MMC) uygulamaları, pterjium nükslerinin önlenmesinde ve cerrahi tedavi başarısının artırılmasında sıklıkla kullanılan adjuvan tedavi seçeneklerinden biri olmuştur. DNA ve RNA sentezini engelleyen bir ajan olan

MMC'nin en önemli avantajı fibroblast aktivitesini uzun süreli baskılama özelliğidir [143-146]. MMC, pterjium cerrahisinde adjuvan ajan olarak ilk kez Kunitoma ve Mori tarafından topikal olarak uygulanmıştır. MMC, çok etkili bir antimetabolit olup oküler yüzeyde uygulanmasından yıllar sonra bile gözlenebilen komplikasyonlara neden olabilmektedir [251]. Topikal damla olarak kullanımı artan kümülatif bir doza ulaşmasına ve komplikasyonların artmasına yol açmaktadır. Son çalışmalarda verilen bildirilere dayanarak 0,2 mg/ml'lik MMC solüsyonu emdirilmiş süngerlerin oküler yüzeye 3 dk boyunca kullanımı güvenilir tedavi olarak kabul görmüştür [6]. Pterjiumun cerrahi tedavisinde MMC uygulanması ile nüks oranlarında azalma gösterdiğini bildiren birçok çalışma vardır [252]. Yapılan çalışmalarda, AMT ve konjonktival otogreft tekniklerinde intraoperatif olarak MMC uygulanmasının olumlu sonuçlar verdiği ve nüks oranlarını azalttığı bildirilmiştir. MMC'nin açık sklera tekniği ile birlikte kullanımının yüksek oranda komplikasyona yol açtığı gösterilmiştir. [145,146]. Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nüks pterjium olgularında konjonktival otogreft ve %0,02 MMC birlikte uygulanmasının tek başına konjonktival otogreft yöntemine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir [254]. Biz de kliniğimizde limbal konjonktival otogreft ile %0,02 MMC birlikte kullanımını büyük oranda nüks pterjium olguları için uygulamaktayız. Ancak Kam ve Young'ın yaptığı çalışmada nüks pterjium olgularında limbal konjonktival otogreft ve MMC birlikte uygulanmasının tek başına limbal konjonktival otogreft tekniği ile benzer sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir [255]. MMC'nin oküler yüzeye kullanımının yara iyileşmesinde gecikme, korneal ve skleral incelme, dellen keratopatisi, korneal ödem, punktat keratopati, granülom gibi önemli komplikasyonları vardır. MMC'nin yan etkilerinden kaçınmak için konsantrasyonu ve uygulama süresi düzgün ayarlanmalıdır. Bizim intraoperatif uygulamalarımızda önceden %0,02 MMC çözeltisi emdirilmiş üçgen süngerler skleral yatağa her seferinde 1 dk olmakla total 3 kez uygulanmıştır. Her uygulamadan hemen sonra okuler yüzey en az 30 cc serum fizyolojik ile yıkanmıştır.

PRF (Trombositten zengin fibrin), lökosit ve trombosit zengin ikinci nesil bir otolog biyomateryal olarak bilinmektedir. Kolay uygulanabilir ve biyokimyasal başka bir işlem gerektirmeyen protokolü sayesinde kişinin kendisinden alınan kan örneklerinden elde edilebilmektedir. Çok çeşitli büyüme faktörleri ve proteinlerin kontrollü salınımlarını içeren bu preparatların doğal yara iyileşmesi için gerekli olan maddeleri yoğun olarak

içerdikleri bilinmektedir. Son yıllarda birçok alanda sert ve yumuşak dokuların iyileşmesinde kullanılmaya başlanmıştır. PRF, sıkıştırılarak membran haline getirildiğinde suture edilebilir doku grefti olarak kullanılabilir. Ototogreft olması, kolay elde edilebilmesi ve maliyetinin düşük olması, PRF membranının avantajlarıdır. PRF membran, içerisinde yoğun oranda trombosit, lökosit, kök hücreleri ve bunlardan salınan büyüme faktörleri ile sitokinleri barındıran fibrin matriksten oluşmaktadır. PRF içerisindeki büyüme faktörleri ve sitokinler, kontrollü salınım göstererek hücre proliferasyonu ve migrasyonuna destek sağlar ve ekstrasellüler matriks sentezi için kemotaktik etkiye bulunurlar [5].

Diş hekimliğinde yaygın bir şekilde kullanıma geçen PRF, aynı zamanda ortopedi, kulak-burun-boğaz, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, dermatoloji kliniklerinde ve saç ekimi merkezlerinde uygulanmaya başlanmıştır. Yara iyileşmesinde ve komplikasyonların azalmasında olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Tamamen otojen bir ürün olması, içeriğinde hiçbir yabancı madde bulunmaması ve oküler yüzey hastalıklarında membranöz bir materyal kullanım imkanları sağlaması nedeniyle göz hastalıklarının tedavisinde de uygulanmaya başlanmıştır [5,7,8].

Pterijiumun cerrahi tedavisinde kullanımı ilk kez Çakmak ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [4]. Yapılan çalışmada konjonktival otogreft tekniği ile PRF membran otogrefti tekniği karşılaştırılmıştır. Konjonktival otogreft grubunda nüks görülmezken, PRF membran kullanılan olguların 1'inde (%6,6) nüks saptanmıştır. PRF tekniğinin ortalama ameliyat süresi konjonktival otogreft tekniğinden 10 dk daha kısa hesaplanmıştır. Konjonktival otogreft grubunda 2 hastada (%10,0), PRF grubunda ise 1 hastada (%6,6) greft kaybı saptanmıştır. Postoperatif inflamasyon varlığı PRF membran tekniğinde diğerinden daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada PRF hazırlanırken cam tüpler kullanılmıştır. Bizim olgularda kullanılan PRF otogrefti ise titanyum tüplerde hazırlanmıştır.

Titanyum, canlı dokulara mükemmel biyo-uyumluluk göstermesi ile bilinmektedir ve korozyona en dirençli metaller arasında yer almaktadır. Diş implantları, yapay kalp kapakçıkları ve eklem protezlerinde güvenle kullanılmaktadır. Tunalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada titanyum tüpler kullanılarak PRF membran

hazırlanmıştır. T-PRF olarak tanımlanan bu yeni otolog ürün klasik PRF ile karşılaştırıldığında daha iyi organize olmuş ve daha sıkı fibrin matriks içermektedir. Ayrıca T-PRF membranının rezorbsiyon süresi klasik PRF ile kıyaslandığında daha uzundur, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı ise daha yavaştır [9]. Nuhoğlu F. ve arkadaşlarının merkezimizde yaptığı bir çalışmada primer pterjiumun cerrahi tedavisinde T-PRF'nin etkinliği araştırılmıştır [12]. Bu çalışmada tek katlı T-PRF membranı kullanılmıştır. Tek katlı T-PRF tekniğindeki nüks oranları (%46,7) Çakmak ve arkadaşlarının çalışmasından (%6,6) yüksek saptanmıştır. Nuhoğlu F. ve arkadaşlarının çalışmasındaki nüks oranları açık sklera tekniği ile benzer sonuçlar vermiştir [12]. Bu çalışmadaki nüks oranlarının yüksek saptanması tek katlı T-PRF membranının erken rezorbsiyonu ile ilişkili olabileceğini ve cerrahi tekniğin modifiye edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Pterjium tedavisinde PRF kullanımı ile ilgili günümüzde başka bir çalışma da yoktur.

T-PRF membranının erken rezorbsiyonunun nüks gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülerek bu çalışmamızda bir grupta (MMC+T-PRF grubu) çift katlı T-PRF uygulamaya karar verilmiştir. Buradaki hedef, skleral yatağın erken açığa çıkmasını engellemek, otogreftin ömrünü uzatarak büyüme faktörleri ve sitokinlerin daha yavaş ve uzun sürede salınımını mümkün kılmaktır. Böylece, çift katlı T-PRF membranının rezorbsiyon süresinin daha da uzayacağını ve geç rezorbsiyonun nüks etme riskini azaltacağını öngördük. Greft varlığına göre gruplar karşılaştırıldığında postoperatif 1. haftada çift katlı T-PRF membranının rezorbsiyonu daha devam etmekteyken, tek katlı T-PRF uygulanan grupta postoperatif 1. gün muayenesinde 1 olguda (%3,3) greft kaybı saptanmış, 5 olguda (%17,2) ise postoperatif 1. haftada membranların tam rezorbe olduğu görülmüştür (Tablo 10). Postoperatif 1. ay kontrollerinde ise her iki gruptaki T-PRF membranlarının rezorbsiyonu tamamlanmış bulunmaktadır.

Bu çalışmada gruplara verilen kısaltılmış isimler tekniklerin özetini göstermektedir. LKO grubundaki olgularda limbal konjonktival otogreft tekniği kullanılmıştır ve herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmamıştır. T-PRF grubundaki olgularda otogreft olarak tek katlı T-PRF kullanılmıştır ve bu grupta da herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmamıştır. MMC +T-PRF grubundaki olgularda ise tekniği

geliştirerek çift katlı T-PRF otogrefti ve adjuvan tedavi olarak %0,02 MMC çözeltisi kullanılmıştır. Demografik özellikler, pterjium boyutları, pterjium tipi ve postoperatif takip süreleri gruplar arasında homojen dağılım göstermektedir.

Bu 3 grup arasında yapılan karşılaştırmada cerrahi tekniklere göre nüks görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.023$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; T-PRF tekniği uygulanan olgularda (%46,7) nüks görülme oranı, LKO (%19,7) ve MMC+T-PRF (%24,0) tekniği uygulananlardan daha yüksektir. MMC + T-PRF tekniği uygulanan olgularla LKO tekniği uygulanan olguların nüks görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. MMC+T-PRF tekniğindeki nüks sonuçlarının T-PRF tekniğine kıyasla ciddi oranda düşük görülmesi tam olarak membranın çift katlı olmasına mı, yoksa MMC kullanımına mı bağlı olduğunu tam olarak bilmemekteyiz.

Literatürde bildirilen veriler incelendiğinde konjonktival ve limbal konjonktival otogreft tekniği ile yapılan olguların nüks oranları sırasıyla %5-40 ve %0-18,2 arasındadır [103-107,133]. MMC+T-PRF grubu nüks sonuçları ile LKO grubunun sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması ve literatürde bildirilen konjonktival ve limbal konjonktival cerrahi tekniklerin nüks sonuçlarına benzer sonuçlanması bu tekniğin LKO tekniğine alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

MMC + T-PRF grubunda cerrahi teknik daha da geliştirilerek adjuvan madde eklenmiştir. Nüks oranlarını azaltmak için çift katlı T-PRF membranı uygulaması öncesinde, açıkta kalan skleral alana %0,02 mitomisin-C uygulanmıştır. Pterjium gelişimi, progresyonu ve nüksü ile ilgili olan patofizyolojik mekanizmalar henüz kesin olarak aydınlatılmamış olsa da son bildiriler, pterjiumun konjonktival dejenerasyon ve fibrovasküler proliferasyondan ziyade bir tümör gelişimi olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu teorinin nedenleri; etyolojisinde UV-B maruziyetinin olması ve tümör dokusuyla benzer şekilde pterjium dokusunda da p53 geninin aşırı ekspresyonunun ve diğer mutasyonların gösterilmesi ve bilinen yüksek nüks oranlarıdır [34-36]. Tüm bunlar pterjium dokusunun kontrol edilemeyen bir hücre proliferasyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu nedenle cerrahi tedaviye mitomisin-C eklenmesinin başarılı sonuçlar vereceğini düşündük. MMC intraoperatif olarak skleral

yatak üzerine uygulandığında doku proliferasyonunu ve fibroblast aktivitesini baskılamaktadır [254].

Pterjiumda adjuvan tedavi olarak MMC uygulandığında nüks oranlarında azalma gösterdiğini bildiren birçok çalışma vardır [254]. Bizim çalışmamızın sonucunda da MMC ile T-PRF otogrefti uygulanan olguların nüks oranlarının (%24,0) tek başına T-PRF uygulananlardan (%46,7) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Kheirkhah ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, nüks pterjium olgularında hem konjonktival hem de limbal konjonktival otogreft öncesi skleral yatağa MMC uygulamıştır. MMC + konjonktival otogreft tekniği uygulanan grupta %0,02 nüks saptanmıştır. MMC + limbal konjonktival otogreft tekniği uygulanan grupta ise nüks saptanmamıştır [256]. Çalışmamızda yer alan MMC + T-PRF grubundaki nüks oranı, literatürde bildirilen MMC ‘nin adjuvan tedavi olarak eklendiği konjonktival ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinden daha yüksek çıkmıştır. MMC + T-PRF tekniğinde metodoloji geliştirilerek nüks oranlarının azaltılabileceği düşünülebilir.

T-PRF grubunda pterjium nüks oranlarının yüksek çıkması dışında ciddi bir komplikasyon görülmemiştir. Sadece bir olguda konjonktival granülom gelişmiştir ve postoperatif 1. ayda lokal anestezi ile granülom eksize edilmiştir (Tablo 9). Sonraki takiplerinde bu olguda ve diğerlerinde başka bir komplikasyon izlenmemiştir. MMC+T-PRF uyguladığımız olgularda ise hiçbir komplikasyon izlenmemiştir.

Pterjium dokusunu eksize ettikten sonra açıkta kalan skleral alanı bir oküler yüzey yarası olarak kabul edebiliriz. Buradaki asıl hedefimiz hem yarayı düzgün bir şekilde iyileştirmek hem de nüks gelişimini önlemektir. T-PRF, içerdiği komponentlerle yara onarımına katkıda bulunurken, MMC antimitotik ve antiproliferatif etkisini göstermektedir. Bu durumda, T-PRF’nin hücre proliferasyonuna ve yara onarımına olan olumlu etkilerinin MMC tarafından baskılabileceği düşünülebilir. Ancak, MMC + T-PRF grubunda yara iyileşmesi ile ilgili herhangi bir olumsuz sonuç saptanmamıştır (Tablo 11). Günümüzde MMC uygulaması ile birlikte PRF membran uygulanarak doku modeli oluşturulup histolojik ve immünolojik sonuçlarını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamaktadır.

Yara iyileşmesi ile ilgili elde edilen olumlu sonuçlar çift katlı T-PRF membran uygulamasının konjonktival defektlerin kapatılması için tercih edilebilecek bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Can ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptığı araştırmada, PRF membranın konjonktival yara iyileşmesinde etkinliği gösterilmiş ve bu teknikle iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [236]. Konjonktival yaralara amniyon membran transplantasyonu (AMT) uygulanan çalışmalarda sonuçlarla benzer sonuçlar elde edilmesi PRF membran uygulamasının AMT tekniğine alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Can ve arkadaşlarının çalışmasında sadece yakın dönem sonuçları karşılaştırılmıştır ve bu konuda yapılan tek çalışma olarak bilinmektedir. Uzun dönem sonuçlarını gösteren bir çalışma henüz günümüzde bulunmamaktadır. İçerdiği büyüme faktörleri ve sitokinlerle, mikro ve makro-mimarisi ile PRF, oküler yüzeyin rekonstrüksiyonu için ideal bir otogrefttir. İleride oküler yüzey defektlerinde çift katlı T-PRF membranı kullanımının daha güvenli bir yöntem olacağını düşünmekteyiz. Açık yaralara ve defektli dokulara yüzey kapama özelliği ve onarıcı etkisinden birçok çalışmada bahsedilmiştir. Merkezimizde yapılan bir çalışmada iki vitreo-retinal cerrahi olgusunda tam kat maküla deliklerinin kapanmasını kolaylaştırmak için T-PRF kullanımı bildirilmiştir. Bu çalışma, otolog PRF kullanımının maküla deliklerinin tedavisi için güvenli ve etkili bir alternatif yöntem olabileceğini göstermektedir [257]. Günümüzde otolog kan ürünlerinin yeni kullanım alanları ve hazırlanma protokolleri tanımlanmaktadır. Farklı konsantrasyonlarda çeşitli PRF formülleri bildirilmekte, A-PRF (Advanced-PRF) ve i-PRF (Injectable PRF) gibi yeni enjekte edilebilir otolog ürünler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır [258,259]. Bu alanda yakın gelecekteki gelişmeler ve doku mühendisliğine yönelik çalışmalar, ileride cerrahi yöntemde değişikliklere neden olarak pterijum cerrahi tedavisinin başarısını artırabileceğini düşündürmektedir.

Oküler yüzeye MMC uygulaması ile yapılan çalışmalarda bildirilen komplikasyonlara MMC+ T-PRF grubunda hiçbir olguda rastlanmadı. Bu durum, MMC'nin oküler yüzey hücrelerine gösterdiği olumsuz yan etkilerinin önlenmesinde ve doku tamirinin kontrolünde PRF membranın etkin rolü olabileceğini düşündürülebilir.

Mahar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pterjium büyüklüğünün nüks gelişme riskini artırdığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise gruplara göre pterjium boyutları ile nüks gelişimi riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [260].

Pterjium cerrahi tedavisinde MMC uygulaması ile T-PRF birlikte kullanımının, konjonktival veya limbal konjonktival tekniklere kıyasla cerrahi teknik süresinin kısa ve oküler yüzey travmasının daha az olması, otogreft elde edilme prosedürünün kolay, tekrarlanabilir olması, istenilen boyutta ve kalınlıkta hazırlanabilmesi gibi avantajları vardır.

Pterjium cerrahisinin kullanılan tekniklere göre komplikasyon oranları literatürde değişiklik göstermektedir. Seçilen tekniğin ötesinde, bir cerrahın becerilerinin başarıda önemli bir rol oynadığını düşünüyoruz, bu nedenle tüm prosedürlerimiz deneyimli tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. MMC + T-PRF grubunda komplikasyon saptanmaması, bu tekniğin konjonktival ve limbal konjonktival otogreft teknikleri kadar güvenli olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, pterjium cerrahisinde MMC ile birlikte T-PRF otogrefti kullanımını bildiren ilk ve öncül bir çalışmadır.

Çalışmamızda, adjuvan tedavi olarak %0,02 MMC ve otogreft olarak çift katlı T-PRF membranı kullanıldı. Geliştirdiğimiz bu tekniğin başarı oranları, konjonktival otogreft ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinin başarı oranlarına benzer sonuçlandı. Bu da, MMC+T-PRF tekniğinin konjonktival otogreft ve limbal konjonktival otogreft tekniklerine alternatif yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Özellikle nüks pterjium olgularında, konjonktival veya limbal konjonktival otogreft tekniği kullanımının uygun olmadığı durumlarda, ileride olası filtran cerrahisi geçirecek glokom hastalarında uygulanması tercih edilebilir.

Ayrıca, çift katlı T-PRF membranı, oküler yüzey dokularının rekonstrüksiyonunda diğer yöntemlere yeni bir alternatif olarak görülmektedir. Yara iyileşmesine gösterdiği katkıları ve yüzey örtücü membran olarak uygulanabilme özellikleri nedeniyle konjonktiva defektlerinde kullanımı iyi sonuçlar verecektir.

Ancak, daha fazla olgu sayısı ile uzun dönem takipli yeni çalışmaların yürütülmesine ve MMC + T-PRF tekniğinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **A. Karalezli, Pterjium ve Tedavisi.** In **P. Aydın O'dwyer, & Y. Aydın Akova**, eds., *Temel Göz Hast.*, 3., (Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2015), pp. 227–232.
2. **Tan DT, Chong E W.** Management of Pterygium. Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. Fourth edition. ed: Elseiver; 2017
3. **E. Clearfield, V. Muthappan, X. Wang, & I. C. Kuo**, Conjunctival autograft for pterygium. The Cochrane database of systematic reviews, 2 (2016) CD011349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011349.pub2>.
4. **H. B. Cakmak, G. Dereli Can, M. E. Can, & N. Cagil**, A novel graft option after pterygium excision: platelet-rich fibrin for conjunctivoplasty. *Eye*, (2017) 1–7. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.109>.
5. **J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, C. Schoeffler, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & D. M. Dohan**, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101 (2006) e56–e60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>.
6. **T. G. Santos Martins, F. A. Costa, M. R. Alves, R. Chammas & P. Schor**, Mitomycin C in pterygium. *Int. J. Ophthalmol.* 2016; 9(3): 465–468 <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.03.25>.
7. **Kasnak G, Tunalı M, & Fıratlı HE**, Geçmişten Günümüze Kan Kaynaklı Ürünler ve Trombositten Zengin Fibrinler. *Türkiye Klinikleri J Periodontol*, 3 (2017) 109–12.
8. **M. Tunalı, H. Özdemir, Z. Küçükodacı, S. Akman, & E. Fıratlı**, In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 51 (2013) 438–43. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.003>.
9. **M. Tunalı, H. Özdemir, Z. Küçükodacı, S. Akman, E. Yaprak, H. Toker, & E. Fıratlı**, A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *BioMed research international*, 2014 (2014) 209548. <https://doi.org/10.1155/2014/209548>.
10. **E. Anitua, F. Muruzabal, A. Tayebba, A. Riestra, V. L. Perez, J. Merayo-**

- Loves, & G. Orive**, Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmologica*, 93 (2015) e605–e614. <https://doi.org/10.1111/aos.12710>.
11. **M. E. Can, G. Dereli Can, N. Cagil, H. B. Cakmak, & N. Sungu**, Urgent Therapeutic Grafting of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Descemetocoele. *Cornea*, 35 (2016) 1245–1249. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000917>.
 12. **Nuhoğlu F., Tugcu C. B., Tunali M., Ozdemir H.**, Effectiveness of Titanium-Platelet-Rich Autograft: A Preliminary Report. *Journal of Academic Research in Medicine*, 2018 (Vol. 8, Issue 2) 91-5. DOI: 10.5152/jarem.2018.1908
 13. **J. J. Kanski**, *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach*, 7th ed (Elsevier, 2016).
 14. **American Academy of Ophthalmology**, *Yüzey Hastalıkları ve Kornea* (Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012).
 15. **Ü. Bengisu**, *Göz Hastalıkları*, 4th ed (Ankara: Palme yayıncılık, 1998).
 16. **B. Bowling**, *Kanski: Clinical Ophthalmology* (2016). <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-003-1/00022-6>.
 17. **S. M. Saw & D. Tan**, Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic epidemiology*, 6 (1999) 219–28.
 18. **Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D.** Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003787.
 19. **Sherwin JC, Hewitt AW, Kearns LS, Griffiths LR, Mackey DA, Coroneo MT.** The association between pterygium and conjunctival ultraviolet autofluorescence: the Norfolk Island Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):363- 70.
 20. **Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H.** Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):719-35
 21. **Rong SS, Peng Y, Liang YB, Cao D, Jhanji V.** Does cigarette smoking alter the risk of pterygium? A systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6235-43.
 22. **T. J. Threlfall & D. R. English**, Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *American journal of ophthalmology*, 128 (1999) 280–7.
 23. **Coroneo M.** Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye Contact Lens*. 2011;37(4):214-24.
 24. **Zhou WP, Zhu YF, Zhang B, Qiu WY, Yao YF.** The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review). *Mol Med Rep*. 2016;14(1):3-15.

25. **Ooi JL, Sharma NS, Sharma S, Papalkar D, Oakey M, Dawes P, et al.** Ultraviolet fluorescence photography: patterns in established pterygia. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):97-101.
26. **Cardenas-Cantu E, Zavala J, Valenzuela J, Valdez-Garcia JE.** Molecular Basis of Pterygium Development. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(6):567-83.
27. **Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D.** Active matrilysin (MMP-7) in human pterygia: potential role in angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(9):1963-8.
28. **Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT.** Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4142-9.
29. **Li DQ, Lee SB, Gunja-Smith Z, Liu Y, Solomon A, Meller D, et al.** Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(1):71-80.
30. **Yang SF, Lin CY, Yang PY, Chao SC, Ye YZ, Hu DN.** Increased expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) in pterygia and pterygium fibroblasts with disease progression and activation of protein kinase C. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(10):4588-96.
31. **Di Girolamo N, Coroneo M, Wakefield D.** Epidermal growth factor receptor signaling is partially responsible for the increased matrix metalloproteinase-1 expression in ocular epithelial cells after UVB radiation. *Am J Pathol.* 2005;167(2):489-503.
32. **Naib-Majani W, Eltohami I, Wernert N, Watts W, Tschesche H, Pleyer U, et al.** Distribution of extracellular matrix proteins in pterygia: an immunohistochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(4):332-8.
33. **Tsai YY, Chiang CC, Yeh KT, Lee H, Cheng YW.** Effect of TIMP -1 and MMP in pterygium invasion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(7):3462-7.
34. **Weinstein O, Rosenthal G, Zirkin H, Monos T, Lifshitz T, Argov S.** Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia. *Eye (Lond).* 2002;16(5):619-21.
35. **Tan DT, Lim AS, Goh HS, Smith DR.** Abnormal expression of the p53 tumor suppressor gene in the conjunctiva of patients with pterygium. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(3):404-5.
36. **N. Dushku, S. L. Hatcher, D. M. Albert, & T. W. Reid,** p53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960), 117 (1999) 1593–9.

37. **Schneider BG, John-Aryankalayil M, Rowsey JJ, Dushku N, Reid TW.** Accumulation of p53 protein in pterygia is not accompanied by TP53 gene mutation. *Exp Eye Res.* 2006;82(1):91-8.
38. **Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Chang KC.** P53 gene mutation spectrum and the relationship between gene mutation and protein levels in pterygium. *Mol Vis.* 2005;11:50-5.
39. **Chen PL, Cheng YW, Chiang CC, Tseng SH, Chau PS, Tsai YY.** Hypermethylation of the p16 gene promoter in pterygia and its association with the expression of DNA methyltransferase 3b. *Mol Vis.* 2006;12:1411-6.
40. **Detorakis ET, Zafiropoulos A, Arvanitis DA, Spandidos DA.** Detection of point mutations at codon 12 of KI-ras in ophthalmic pterygia. *Eye (Lond).* 2005;19(2):210-4.
41. **Kase S, Takahashi S, Sato I, Nakanishi K, Yoshida K, Ohno S.** Expression of p27(KIP1) and cyclin D1, and cell proliferation in human pterygium. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(7):958-61.
42. **Tan DT, Tang WY, Liu YP, Goh HS, Smith DR.** Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(2):212-6.
43. **Liang K, Jiang Z, Ding BQ, Cheng P, Huang DK, Tao LM.** Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Mol Vis.* 2011;17:1687-93.
44. **Shimmura S, Ishioka M, Hanada K, Shimazaki J, Tsubota K.** Telomerase activity and p53 expression in pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1364-9.
45. **Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsampanlakis J.** Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(6):493-6. 46
46. **Detorakis ET, Sourvinos G, Tsampanlakis J, Spandidos DA.** Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(11):1324-8.
47. **Schneider BG, Sahni D, Torres JC, Dushku N, Reid TW.** MLH1 and MSH2 expression in pterygia. *Cornea.* 2007;26(4):468-72.
48. **Riau AK, Wong TT, Lan W, Finger SN, Chaurasia SS, Hou AH, et al.** Aberrant DNA methylation of matrix remodeling and cell adhesion related genes in pterygium. *PLoS One.* 2011;6(2):e14687.
49. **Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K.** Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1994;78(4):295-7.

50. **Kau HC, Tsai CC, Hsu WM, Liu JH, Wei YH.** Genetic polymorphism of hOGG1 and risk of pterygium in Chinese. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):635-9.
51. **Tsai YY, Lee H, Tseng SH, Cheng YW, Tsai CH, Wu YH, et al.** Null type of glutathione S-transferase M1 polymorphism is associated with early onset pterygium. *Mol Vis*. 2004;10:458-61.
52. **Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, Cheng YW, Tseng SH, Tsai FJ.** Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. *Mol Vis*. 2007;13:1436-40.
53. **U. Beden, M. Irkeç, D. Orhan, & M. Orhan,** The roles of T-lymphocyte subpopulations (CD4 and CD8), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), HLA-DR receptor, and mast cells in etiopathogenesis of pterygium. *Ocular immunology and inflammation*, 11 (2003) 115–22.
54. **M. Ishioka, S. Shimmura, Y. Yagi, & K. Tsubota,** Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica. Journal international d'ophthalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 215 (2001) 209–11. <https://doi.org/10.1159/000050860>.
55. **E. T. Detorakis, G. Sourvinos, & D. A. Spandidos,** Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea*, 20 (2001) 164–7.
56. **Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N.** Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol*. 2011;178(2):817-27.
57. **J. C. Hill & R. Maske,** Pathogenesis of pterygium. *Eye*, 3 (1989) 218–226. <https://doi.org/10.1038/eye.1989.31>.
58. **M. T. Coroneo, N. Di Girolamo, & D. Wakefield,** The pathogenesis of pterygia. *Current opinion in ophthalmology*, 10 (1999) 282–8.
59. **M. Gebhardt, R. Mentlein, U. Schaudig, T. Pufe, K. Recker, B. Nölle, K. Al-Samir, G. Geerling, & F. P. Paulsen,** Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology*, 112 (2005) 1023–30. <https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2005.01.023>.
60. **M. Aspiotis, E. Tsanou, S. Gorezis, E. Ioachim, A. Skyras, M. Stefaniotou, & V. Malamou-Mitsi,** Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (London, England)*, 21 (2007) 1095–101.
61. **Ioachim-Velogianni E, Tsironi E, Agnantis N, Datseris G, Psilas K.** HLA-DR antigen expression in pterygium epithelial cells and lymphocyte subpopulations: an immunohistochemistry study. *Ger J Ophthalmol*. 1995;4(2):123-9.

62. **Ribatti D, Nico B, Maxia C, Longo V, Murtas D, Mangieri D, et al.** Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously in human pterygium. *J Cell Mol Med.* 2007;11(3):585-9.
63. **John-Aryankalayil M, Dushku N, Jaworski CJ, Cox CA, Schultz G, Smith JA, et al.** Microarray and protein analysis of human pterygium. *Mol Vis.* 2006;12:55-64.
64. **Liu L, Yang D.** Immunological studies on the pathogenesis of pterygium. *Chin Med Sci J.* 1993;8(2):84-8.
65. **Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA.** Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(2):225-8.
66. **Ye J, Song YS, Kang SH, Yao K, Kim JC.** Involvement of bone marrow derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. *Eye (Lond).* 2004;18(8):839-43.
67. **Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda KH, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, et al.** Characterization and distribution of bone marrow-derived cells in mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(2):497-503.
68. **Yamagami S, Ebihara N, Usui T, Yokoo S, Amano S.** Bone marrow-derived cells in normal human corneal stroma. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(1):62-9.
69. **Song YS, Ryu YH, Choi SR, Kim JC.** The involvement of adult stem cells originated from bone marrow in the pathogenesis of pterygia. *Yonsei Med J.* 2005;46(5):687-92.
70. **Lee JK, Song YS, Ha HS, Park JH, Kim MK, Park AJ, et al.** Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis. *Eye (Lond).* 2007;21(9):1186-93.
71. **Hill JC, Maske R.** Pathogenesis of pterygium. *Eye (Lond).* 1989;3 (Pt 2):218-26.
72. **Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, Wakefield D.** UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(11):3430-7.
73. **Kria L, Ohira A, Amemiya T.** Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factorbeta and tumor necrosis factor-alpha in the pterygium. *Acta Histochem.* 1996;98(2):195-201.
74. **Chiang CC, Cheng YW, Lin CL, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, et al.** Cyclooxygenase 2 expression in pterygium. *Mol Vis.* 2007;13:635-8.
75. **Tong L, Li J, Chew J, Tan D, Beuerman R.** Phospholipase D in the human ocular surface and in pterygium. *Cornea.* 2008;27(6):693-8.
76. **Barba-Gallardo LF, Ventura-Juarez J, Kershenovich Stalnikowitz D,**

- Gutierrez-Campos R, Torres-Bernal E, Torres-Bernal LF.** Over-expression of human cystatin C in pterygium versus healthy conjunctiva. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:6.
77. **Nolan TM, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D.** Proliferative effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on pterygium epithelial cells and fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(1):110-3.
 78. **Hoppenreijts VP, Pels E, Vrensen GF, Felten PC, Treffers WF.** Platelet-derived growth factor: receptor expression in corneas and effects on corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(3):637-49.
 79. **Yoshida S, Ono M, Shono T, Izumi H, Ishibashi T, Suzuki H, et al.** Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol.* 1997;17(7):4015-23.
 80. **Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyras A, Stefaniotou M, et al.** Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond).* 2007;21(8):1095-101.
 81. **Ma DH, Yao JY, Yeh LK, Liang ST, See LC, Chen HT, et al.** In vitro antiangiogenic activity in ex vivo expanded human limbal corneal epithelial cells cultivated on human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(8):2586-95.
 82. **Naib-Majani W, Breipohl W, Shazli EE, Theuerkauf I, Pleyer U, Hahne JC, et al.** The Ets-1 transcription factor is involved in pterygial angiogenesis. *Anat Histol Embryol.* 2007;36(2):107-10.
 83. **Ling S, Liang L, Lin H, Li W, Xu J.** Increasing lymphatic microvessel density in primary pterygia. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6):735-42.
 84. **Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, Gochuico BR, Rosas IO, Cheever AW, et al.** Bleomycin and IL-1 β -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med.* 2010;207(3):535-52. 95.
 85. **Gasse P, Riteau N, Vacher R, Michel ML, Fautrel A, di Padova F, et al.** IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. *PLoS One.* 2011;6(8):e23185.
 86. **Huang Y, He H, Sheha H, Tseng SC.** Ocular demodicosis as a risk factor of pterygium recurrence. *Ophthalmology.* 2013;120(7):1341-7.
 87. **Kim KW, Park SH, Lee SH, Kim JC.** Upregulated stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) expression and its interaction with CXCR4 contribute to the pathogenesis of severe pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7198-206.
 88. **Kato N, Shimmura S, Kawakita T, Miyashita H, Ogawa Y, Yoshida S, et al.**

Beta-catenin activation and epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1511-7.

89. **Jaworski CJ, Aryankalayil-John M, Campos MM, Fariss RN, Rowsey J, Agarwalla N, et al.** Expression analysis of human pterygium shows a predominance of conjunctival and limbal markers and genes associated with cell migration. *Mol Vis.* 2009;15:2421-34.
90. **P. Austin, F. A. Jakobiec, & T. Iwamoto,** Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology*, 90 (1983) 96–109.
91. **Y. Tekelioglu, A. Turk, A. M. Avunduk, & E. Yulug,** Flow cytometrical analysis of adhesion molecules, T-lymphocyte subpopulations and inflammatory markers in pterygium. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 220 (2006) 372–8. <https://doi.org/10.1159/000095863>.
92. **N. Di Girolamo, D. Wakefield, & M. T. Coroneo,** UVB-Mediated Induction of Cytokines and Growth Factors in Pterygium Epithelial Cells Involves Cell Surface Receptors and Intracellular Signaling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47 (2006) 2430. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1130>.
93. **N. Dushku & T. W. Reid,** Immunohistochemical evidence that human pterygia originate from an invasion of vimentin-expressing altered limbal epithelial basal cells. *Current eye research*, 13 (1994) 473–81.
94. **N. Dushku & T. W. Reid,** P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Current eye research*, 16 (1997) 1179–92.
95. **Y. Arai, S. Makino, & H. Obata,** Stocker's line in pterygium. *Journal of General and Family Medicine*, 18 (2017) 92–93. <https://doi.org/10.1002/jgf2.8>.
96. **C. M. Chan, P. T. Chew, Z. Alsagoff, J. S. Wong, & D. T. Tan,** Vascular patterns in pterygium and conjunctival autografting: a pilot study using indocyanine green anterior segment angiography. *The British journal of ophthalmology*, 85 (2001) 350–3.
97. **F. van der Zypen, E. van der Zypen, & B. Daicker,** Ultrastructural studies on the pterygium. II. Connective tissue, vessels and nerves of the conjunctival part (author's transl). *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 193 (1975) 177–87.
98. **R. C. Arffa & M. Grayson,** Grayson's diseases of the cornea. (Mosby, 1997).
99. **P. R. Egbert, S. Lauber, & D. M. Maurice,** A simple conjunctival biopsy.

American journal of ophthalmology, 84 (1977) 798–801.

100. **I. J. Wang, W. T. Lai, S. W. Liou, C. Z. Chiu, F. R. Hu, W. W. Kao, & P. T. Hung**, Impression cytology of pterygium. Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics, 16 (2000) 519–28. <https://doi.org/10.1089/jop.2000.16.519>.
101. **A. Lin & G. Stern**, Correlation between pterygium size and induced corneal astigmatism. Cornea, 17 (1998) 28–30.
102. **R. G. Lindsay & L. Sullivan**, Pterygium-induced corneal astigmatism. Clinical & experimental optometry, 84 (2001) 200–203.
103. **K. R. Kenyon, M. D. Wagoner, & M. E. Hettinger**, Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. Ophthalmology, 92 (1985) 1461–70.
104. **Kenyon K R, Tseng SCG**. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. Ophthalmology 1989; 96:709-23.
105. **W. Tasman & E. A. Jaeger**, Pterygium. Duane's Ophthalmol. Clin. Vol. 6 (2002).
106. **J. B. Oldenburg, J. Garbus, J. M. McDonnell, & P. J. McDonnell**, Conjunctival pterygia. Mechanism of corneal topographic changes. Cornea, 9 (1990) 200–4.
107. **A. L. Anduze**, Pterygium, A Practical Guide The Management, First (New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009).
108. **W. M. Ringsdorf & E. Cheraskin**, Vitamin C and human wound healing. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology, 53 (1982) 231–6.
109. **R. Ariza-Ariza, M. Mestanza-Peralta, & M. H. Cardiel**, Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. Seminars in arthritis and rheumatism, 27 (1998) 366–70.
110. **S. Arvas, M. Öztürk, & T. Toparlak**, Pterjiumlu olgularda ultrastrüktürel değerlendirme. T Oft. Gaz., 32 (2002) 88–93.
111. **A. Özcan, T. Ersöz, M. Yağmur, & H. Öksüz**, Nüks pterjiumda cerrahi: konjonktiva ve amniotik membran transplantasyonu. MN Oftalmoloji, 10 (2003) 50–3.
112. **H. Oguz & I. Uzel**, The treatment of pterygium. Survey of ophthalmology, 49 (n.d.) 129–30; author reply 130.
113. **L. W. Hirst**, The treatment of pterygium. Survey of ophthalmology, 48 (n.d.) 145–80.
114. **D. Hacıoğlu & H. Erdol**, Developments and current approaches in the treatment of pterygium. International Ophthalmology, 37 (2017) 1073–1081.

<https://doi.org/10.1007/s10792-016-0358-5>.

116. **A. D’Ombrain**, The surgical treatment of pterygium. The British journal of ophthalmology, 32 (1948) 65–71.
117. **P. S. Mahar & G. E. Nwokora**, Role of mitomycin C in pterygium surgery. The British journal of ophthalmology, 77 (1993) 433–5.
118. **E. Kır, L. Denizli, S. Özkan, & V. Dayanır**, Açık sklera yöntemi ile pterjium cerrahisinde erken postoperatif komplikasyonlar. T. Oft. Gaz., 32 (2002) 607–610.
119. **J. Akura, S. Kaneda, K. Matsuura, A. Setogawa, K. Takeda, & S. Honda**, Measures for preventing recurrence after pterygium surgery. Cornea, 20 (2001) 703–7.
120. **G. Lei**, Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. The British journal of ophthalmology, 80 (1996) 33–4.
121. **I. Rahman, D. G. Said, V. S. Maharajan, & H. S. Dua**, Amniotic membrane in ophthalmology: indications and limitations. Eye (London, England), 23 (2009) 1954–61. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.410>.
122. **J. Shimazaki, N. Shinozaki, & K. Tsubota**, Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. The British journal of ophthalmology, 82 (1998) 235–40.
123. **R. Yaycıoğlu & Y. Aydın Akova**, Amnion membran transplantasyonunun oftalmolojide yeri. T Klin Oftalmoloji, 12 (2003) 227–236.
124. **S. C. Huang, H. C. Lai, & I. C. Lai**, The treatment of Pseudomonas keratoscleritis after pterygium excision. Cornea, 18 (1999) 608–11.
125. **J. C. Kim & S. C. Tseng**, Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea, 14 (1995) 473–84.
126. **D. H. Ma, L. C. See, S. B. Liau, & R. J. Tsai**, Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. The British journal of ophthalmology, 84 (2000) 973–8.
127. **P. Prabhasawat, K. Barton, G. Burkett, & S. C. Tseng**, Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. Ophthalmology, 104 (1997) 974–85.
128. **K. C. Sippel, J. J. Ma, & C. S. Foster**, Amniotic membrane surgery. Current opinion in ophthalmology, 12 (2001) 269–81.
129. **S. Das, B. Ramamurthy, & V. S. Sangwan**, Deep lamellar keratoplasty for recurrent advanced pterygium. Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye, 40 (n.d.) 43–5.

130. **T. Starck, K. R. Kenyon, & F. Serrano**, Conjunctival autograft for primary and recurrent pterygia: surgical technique and problem management. *Cornea*, 10 (1991) 196–202.
131. **M. Hino, O. Ishiko, K. I. Honda, T. Yamane, K. Ohta, T. Takubo, & N. Tatsumi**, Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *British journal of haematology*, 108 (2000) 194–5.
132. **H. H. Kim, H. J. Mun, Y. J. Park, K. W. Lee, & J. P. Shin**, Conjunctivolimbal autograft using a fibrin adhesive in pterygium surgery. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, 22 (2008) 147–54. <https://doi.org/10.3341/kjo.2008.22.3.147>.
133. **H. Oguz, A. Kilitcioglu, & M. Yasar**, Limbal conjunctival mini-autografting for preventing recurrence after pterygium surgery. *European journal of ophthalmology*, 16 (n.d.) 209–13.
134. **A. Ozer, N. Yildirim, N. Erol, & S. Yurdakul**, Long-Term Results of Bare Sclera, Limbal-Conjunctival Autograft and Amniotic Membrane Graft Techniques in Primary Pterygium Excisions. *Ophthalmologica*, 223 (2009) 269–273. <https://doi.org/10.1159/000210444>.
135. **P. Pulte, A. Heiligenhaus, J. Koch, K. P. Steuhl, & T. Waubke**, Long-term results of autologous conjunctiva-limbus transplantation in pterygium. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 213 (1998) 9–14. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1034937>.
136. **S. E. Ti, S. P. Chee, K. B. Dear, & D. T. Tan**, Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *The British journal of ophthalmology*, 84 (2000) 385–9.
137. **S. Ciftci, E. Dogan, U. Dag, & L. Ciftci**, Removal of Tenon fortified by conjunctival-limbal autograft in treatment of pterygium. *International Ophthalmology*, 37 (2017) 813–818. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0341-1>.
138. **M. F. Al Fayez**, Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*, 109 (2002) 1752–5.
139. **W. Zeng, Z. Liu, H. Dai, M. Yan, H. Luo, M. Ke, & X. Cai**, Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmology*, 17 (2017) 211. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0601-5>.
140. **A. Kheirkhah, R. Nazari, H. Safi, H. Ghassemi, M. J. Behrouz, & V. K. Raju**, Effects of intraoperative steroid injection on the outcome of pterygium surgery. *Eye*, 27 (2013) 906–914. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.142>.
141. **Yalcin Tok, Burcu Nurozler A, Ergun G, Akbas Kocaoglu F, Duman S.**

- Topical cyclosporine A in the prevention of pterygium recurrence. *Ophthalmologica* 2008;222(6):391-6. doi: 10.1159/000151740
142. **Aydin A, Karadayi K, Aykan U, Can G, Colakoglu K, Bilge AH.**, Effectiveness of topical ciclosporin A treatment after excision of primary pterygium and limbal conjunctival autograft. *J Fr Ophtalmol*. 2008 Sep;31(7):699-704.
 143. **A. L. Anduze & J. M. Burnett**, Indications for and complications of mitomycin-C in pterygium surgery. *Ophthalmic surgery and lasers*, 27 (1996) 667–73.
 144. **F. A. Khan, M. Awais, S. P. K. Niazi, N. Akhter, & M. Ishaq**, Effectiveness of Preoperative Subconjunctival Injection of Mitomycin-C in Primary Pterygium Surgery. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 27 (2017) 88–91.
 145. **H. Oguz**, Mitomycin C and pterygium excision. *Ophthalmology*, 110 (2003) 2257–2258. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2003.08.014>.
 146. **A. Demirok, S. Simsek, A. Cinal, & T. Yasar**, Intraoperative application of mitomycin C in the surgical treatment of pterygium. *European journal of ophthalmology*, 8 (n.d.) 153–6.
 147. **Z. Alsagoff, D. T. Tan, & S. P. Chee**, Necrotising scleritis after bare sclera excision of pterygium. *The British journal of ophthalmology*, 84 (2000) 1050–2.
 148. **C. O. Bekibele, A. M. Baiyeroju, B. A. Olusanya, A. O. Ashaye, & T. S. Oluleye**, Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye*, 22 (2008) 31–34. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702480>.
 149. **C. Akarsu, P. Taner, & A. Ergin**, 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea*, 22 (2003) 522–6.
 150. **T. Simşek, I. Günalp, & H. Atilla**, Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *European journal of ophthalmology*, 11 (n.d.) 126–32.
 151. **S. Amano, Y. Motoyama, T. Oshika, S. Eguchi, & K. Eguchi**, Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. *The British journal of ophthalmology*, 84 (2000) 618–21.
 152. **I. Bahar, I. Kaiserman, P. McAllum, D. Rootman, & A. Slomovic**, Subconjunctival Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization in Recurrent Pterygium. *Current Eye Research*, 33 (2008) 23–28. <https://doi.org/10.1080/02713680701799101>.
 153. **J. Liu, J.-H. Xu, W. Xu, G.-L. Liang, J.-X. Lou, Y. Wang, J.-Q. Wen, & Y.-B. Cao**, Bevacizumab as adjuvant therapy in the management of pterygium: a systematic review and Meta-analysis. *International Journal of Ophthalmology*, 10

- (2017) 1126–1133. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.07.17>.
154. **P.-C. Wu, H.-K. Kuo, M.-H. Tai, & S.-J. Shin**, Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea*, 28 (2009) 103–4. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181822615>.
 155. **J. A. Hovanesian, C. E. Starr, D. T. Vroman, F. S. Mah, J. A. P. Gomes, M. Farid, N. Shamie, R. S. Davidson, T. John, E. J. Holland, & T. Kim**, Surgical techniques and adjuvants for the management of primary and recurrent pterygia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 43 (2017) 405–419. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.03.002>.
 156. **A. B. Castro, N. Meschi, A. Temmerman, N. Pinto, P. Lambrechts, W. Teughels, & M. Quirynen**, Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44 (2017) 67–82. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12643>.
 157. **F. Suárez-López del Amo, A. Monje, M. Padial-Molina, Z. Tang, & H.-L. Wang**, Biologic Agents for Periodontal Regeneration and Implant Site Development. *BioMed Research International*, 2015 (2015) 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/957518>.
 158. **E. Anitua, F. Muruzabal, A. Tayebba, A. Riestra, V. L. Perez, J. Merayo-Llves, & G. Orive**, Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: Preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmologica*, 93 (2015) e605–e614. <https://doi.org/10.1111/aos.12710>.
 159. **G. Geerling, S. MacLennan, & D. Hartwig**, Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *British Journal of Ophthalmology*, 88 (2004) 1467–1474. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347>.
 160. **R. A. Ralph, M. G. Doane, & C. H. Dohlman**, Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 93 (1975) 1039–43.
 161. **K. Tsubota, E. Goto, S. Shimmura, & J. Shimazaki**, Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*, 106 (1999) 1984–1989. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90412-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8).
 162. **A. C. Poon, G. Geerling, J. K. Dart, G. E. Fraenkel, & J. T. Daniels**, Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *The British journal of ophthalmology*, 85 (2001) 1188–97.
 163. **J. S. López-García, I. García-Lozano, L. Rivas, & J. Martínez-Garchitorena**, Use of autologous serum in ophthalmic practice. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 82 (2007) 9–20.

164. **J. S. López-García, I. García-Lozano, L. Rivas, N. Ramírez, R. Raposo, & M. T. Méndez**, Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta ophthalmologica*, 92 (2014) e22-9. <https://doi.org/10.1111/aos.12167>.
165. **F. Rendu & B. Brohard-Bohn**, The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*, 12 (2001) 261–273. <https://doi.org/10.1080/09537100120068170>.
166. **N. Laurens, P. Koolwijk, & M. P. M. de Maat**, Fibrin structure and wound healing. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 4 (2006) 932–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01861.x>.
167. **E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza, P. Nurden, & A. T. Nurden**, Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*, 91 (2004) 4–15. <https://doi.org/10.1160/TH03-07-0440>.
168. **V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, S. L. (Stanley L. Robbins, & R. S. Cotran)**, Tissue Renewal and Repair: Regeneration, Healing, and Fibrosis. *Robbins Cotran Pathol. basis Dis.* (Elsevier Saunders, 2005), pp. 87–118.
169. **J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, C. Schoeffler, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & D. M. Dohan**, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101 (2006) 299–303. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012>.
170. **A. May, P. Seizer, M. G.**- Arteriosclerosis, undefined thrombosis, undefined and, & undefined 2008, Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Am Heart Assoc*, (n.d.).
171. **Kumar V, Abbas Abul K, & Fausto N.**, Acute and Chronic Inflammation. *Robbins Cotran Pathol. Basis Dis.*, 7th ed, (Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005), pp. 47–86.
172. **J. Kisucka, C. Butterfield, ... D. D.-P. of the, & undefined** 2006, Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *National Acad Sciences*, (n.d.).
173. **A. Nurden, P. Nurden, M. Sanchez, I. Andia, & E. Anitua**, Platelets and wound healing. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 13 (2008) 3532–3548.
174. **P. Borzini, V. Balbo, & L. Mazzucco**, Platelet concentrates for topical use: bedside device and blood transfusion technology. Quality and versatility. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13 (2012) 1138–44.

175. **B. Kocazeybek, U. Arabaci, H. Akdur, M. Sezgiç, & S. Erentürk**, Prospective evaluation of platelets prepared by single and random methods during 5 days of storage: aspects related to quality and quantity. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 26 (2002) 29–34.
176. **J. D. Kassolis, P. S. Rosen, & M. A. Reynolds**, Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *Journal of periodontology*, 71 (2000) 1654–61. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1654>.
177. **G. M. Raghoobar, J. Schortinghuis, R. S. B. Liem, J. L. Ruben, J. E. van der Wal, & A. Vissink**, Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clinical oral implants research*, 16 (2005) 349–56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01115.x>.
178. **M. O. Freire & T. E. Van Dyke**, Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, 63 (2013) 149–64. <https://doi.org/10.1111/prd.12034>.
179. **D. M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & B. Gogly**, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101 (2006) e37–e44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>.
180. **Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, Grasso MA, Panzani I**. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987;10(1):47-50
181. **D. H. Whitman, R. L. Berry, & D. M. Green**, Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 55 (1997) 1294–9..
182. **L. Mazzucco, D. Medici, M. Serra, R. Panizza, G. Rivara, S. Orecchia, R. Libener, E. Cattana, A. Levis, P. G. Betta, & P. Borzini**, The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion*, 44 (2004) 1013–8. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03366.x>.
183. **P. Aspenberg & O. Virchenko**, Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 75 (2004) 93–99. <https://doi.org/10.1080/00016470410001708190>.
184. **D. Man, H. Plosker, & J. E. Winland-Brown**, The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic

surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 107 (2001) 229-37-9.

185. **J. L. Alio, J. R. Colecha, S. Pastor, A. Rodriguez, & A. Artola**, Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic research*, 39 (2007) 124-9. <https://doi.org/10.1159/000100933>.
186. **S. Pezzotta, C. Del Fante, L. Scudeller, M. Cervio, E. R. Antoniazzi, & C. Perotti**, Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 47 (2012) 1558-1563. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.64>.
187. **R. Marquez De Aracena Del Cid & I. Montero De Espinosa Escoriaza**, Subconjunctival application of regenerative factor-rich plasma for the treatment of ocular alkali burns. *European journal of ophthalmology*, 19 (n.d.) 909-15.
188. **D. M. Dohan Ehrenfest, G. M. de Peppo, P. Doglioli, & G. Sammartino**, Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 27 (2009) 63-69. <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>.
189. **D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, & T. Albrektsson**, Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*, 27 (2009) 158-67. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>.
190. **S. Giannini, A. Cielo, L. Bonanome, C. Rastelli, C. Derla, F. Corpaci, & G. Falisi**, Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19 (2015) 927-30.
191. **V. Sunitha Raja & E. Munirathnam Naidu**, Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 19 (n.d.) 42-6.
192. **S. M. O'Connell**, Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 103 (2007) 587; author reply 587-93. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.03.017>.
193. **Hannink M, Donoghue DJ** (1989). "Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins". *Biochim. Biophys. Acta*. 989 (1): 1-10. doi:10.1016/0304-419x(89)90031-0
194. **Heldin CH** (1992). "Structural and functional studies on platelet-derived growth factor". *EMBO J*. 11 (12): 4251-4259. doi:10.1002/j.1460-2075.1992.tb05523.x.
195. **Kumar, Vinay** (2010). *Robbins and Coltran Pathologic Basis of Disease*. China: Elsevier. pp. 88-89.
196. **Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE** (September 2006). "Biology of platelet-

- derived growth factor and its involvement in disease". *Mayo Clin. Proc.* 81 (9): 1241–57. doi:10.4065/81.9.1241.
197. **Song G, Ouyang G, Bao S** (2005). "The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival". *J. Cell. Mol. Med.* 9 (1): 59–71. doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00337.x
 198. **Pierce GF, Mustoe TA, Altmann BW, Deuel TF, Thomason A** (April 1991). "Role of platelet-derived growth factor in wound healing". *J. Cell. Biochem.* 45 (4): 319–26. doi:10.1002/jcb.240450403.
 199. **Massagué J** (October 2012). "TGF β signalling in context". *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 13 (10): 616–30. doi:10.1038/nrm3434.
 200. **Morishima, Noriko; Mizoguchi, Izuru; Takeda, Kiyoshi; Mizuguchi, Junichiro; Yoshimoto, Takayuki** (2009-08-14). "TGF- β is necessary for induction of IL-23R and Th17 differentiation by IL-6 and IL-23". *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 386 (1): 105–110. doi:10.1016/j.bbrc.2009.05.140
 201. **Li, Ming O.; Wan, Yisong Y.; Sanjabi, Shomyseh; Robertson, Anna-Karin L.; Flavell, Richard A.** (2006-01-01). "Transforming Growth Factor-B Regulation Of Immune Responses". *Annual Review of Immunology.* 24 (1): 99–146. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737
 202. **S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golinko, H. Brem, & M. Tomic-Canic,** perspective article: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration,* 16 (2008) 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410>
 203. **Le Roith D.** Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633–40.
 204. **Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Goldfine ID, Belfiore A, Vigneri R** (1999). "Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells". *Molecular and Cellular Biology.* 19 (5): 3278–88. doi:10.1128/MCB.19.5.3278.
 205. **Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J.** Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407:242-8.
 206. **Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J.** The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76.
 207. **Yilmaz G & Kuçukerdonmez C,** Anjiyogenez ve VEGF. In Karaçorlu M, Karaçorlu S, & Özdemir H, eds., *Göz Hast. ve anti-VEGF tedavi* (İstanbul: İstanbul Retina Enstitüsü, 2010), pp. 1–17.

208. **Carpenter G, Cohen S.** Human epidermal growth factor and the proliferation of human fibroblasts. *J Cell Physiol.* 1976; 88(2):227- 237.
209. **Burling K, Seguin MA, Marsh P, Brinkman K, Madigan J, Thurmond M, MoonMassat P, Mannis M, Murphy CJ.** Effect of topical administration of epidermal growth factor on healing of corneal epithelial defects in horses. *Am J Vet Res.* 2000; 61(9):1150-1155
210. **Ornitz DM, Itoh N** (2001). "Fibroblast growth factors". *Genome Biology.* 2 (3): reviews3005.1–reviews3005.12. doi:10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005.
211. **Cao R, Bråkenhielm E, Pawliuk R, Wariaro D, Post MJ, Wahlberg E, Leboulch P, Cao Y** (May 2003). "Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2". *Nature Medicine.* 9 (5): 604–13. doi:10.1038/nm848.
212. **Dinarello CA** (August 2000). "Proinflammatory cytokines". *Chest.* 118 (2): 503–8. doi:10.1378/chest.118.2.503.
213. **Dinarello CA.** The IL-1 family and inflammatory diseases.*Clin Exp Rheumatol* 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.
214. **Dinarello CA.** Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:378-85.
215. **Gaur U, Aggarwal BB.** Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol* 2003;66:1403-8.
216. **Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F.** Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374(Pt 1):1-20.
217. **Nishimoto N, Kishimoto T.** Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:386-91
218. **Howard M, Paul WE** (1982). "Interleukins for B lymphocytes". *Lymphokine Res.* 1(1): 1–4.
219. **Jon Aster, Vinay Kumar, Abul K. Abbas;** Nelson Fausto (2009). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (8th ed.). Philadelphia: Saunders. p. 54.
220. **S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golinko, H. Brem, & M. Tomic-Canic,** perspective article: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration,* 16 (2008) 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>.
221. **D. Pożarowska & P. Pożarowski,** The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Central European Journal of Immunology,* 3 (2016) 311–316.

<https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63132>.

222. **J. L. Andresen, T. Ledet, & N. Ehlers**, Keratocyte migration and peptide growth factors: the effect of PDGF, bFGF, EGF, IGF-I, aFGF and TGF-beta on human keratocyte migration in a collagen gel. *Current eye research*, 16 (1997) 605–13.
223. **D. M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & B. Gogly**, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 101 (2006) e45-50. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>.
224. **D. M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & B. Gogly**, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 101 (2006) e51-5. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010>.
225. **Z.-S. Wang, Z.-H. Feng, G.-F. Wu, S.-Z. Bai, Y. Dong, F.-M. Chen, & Y.-M. Zhao**, The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. *Scientific reports*, 6 (2016) 28126. <https://doi.org/10.1038/srep28126>.
226. **M. Kovacevic, F. Riedel, J. Wurm, & G. Bran**, Cartilage Scales Embedded in Fibrin Gel. *Facial Plastic Surgery*, 33 (2017) 225–232. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598184>.
227. **H.-T. Liao, K. G. Marra, & J. P. Rubin**, Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 20 (2014) 267–76. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0317>.
228. **S. Giordano, I. Koskivuo, E. Suominen, & E. Veräjänkorka**, Tissue sealants may reduce haematoma and complications in face-lifts: A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 70 (2017) 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.11.028>.
229. **A. Cortese, G. D'Alessio, S. Brongo, M. Gargiulo, & P. P. Claudio**, Management of Zygomatic Fractures in Young Patients. *Journal of Craniofacial Surgery*, 27 (2016) 2073–2077. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000003034>.
230. **C.-J. Fu, J.-B. Sun, Z.-G. Bi, X.-M. Wang, & C.-L. Yang**, Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 31 (2017) 158–172. <https://doi.org/10.1177/0269215516634815>.
231. **M.-A. Zumstein, A. Lädermann, S. Raniga, & M.-O. Schär**, The biology of rotator cuff healing. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 103

- (2017) S1–S10. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.11.003>.
232. **T. Shybut & E. J. Strauss**, Surgical management of meniscal tears. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*, 69 (2011) 56–62.
 233. **A. P. Sclafani**, Safety, Efficacy, and Utility of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 13 (2011) 247. <https://doi.org/10.1001/archfacial.2011.3>.
 234. **E. Elghblawi**, Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *Journal of Cosmetic Dermatology*, (2017). <https://doi.org/10.1111/jocd.12404>.
 235. **J. L. Alio, A. E. Rodriguez, L. M. Martinez, & A. L. Rio**, Autologous Fibrin Membrane Combined With Solid Platelet-Rich Plasma in the Management of Perforated Corneal Ulcers. *JAMA Ophthalmology*, 131 (2013) 745. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.2474>.
 236. **M. E. Can, H. B. Çakmak, G. Dereli Can, H. Ünverdi, Y. Toklu, & S. Hücemenoglu**, A Novel Technique for Conjunctivoplasty in a Rabbit Model: Platelet-Rich Fibrin Membrane Grafting. *Journal of Ophthalmology*, 2016 (2016). <https://doi.org/10.1155/2016/1965720>.
 237. **K. W. Kam, A. L. Young**, Fifteen-year results of a randomized controlled trial comparing 0.02% mitomycin C, limbal conjunctival autograft, and combined mitomycin C with limbal conjunctival autograft in recurrent pterygium surgery, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Dec;257(12):2683-2690. doi: 10.1007/s00417-019-04499-5
 238. **Ozgurhan EB, Kara N, Yildirim A, et al**. Diamond burr superficial keratectomy with mitomycin C for corneal scarring and high corneal astigmatism after pterygium excision. *Clin Ophthalmol* 2013;7:951–954.
 239. **Adamis AP, Starck T, Kenyon KR.**, The management of ptergium *Ophthalmol.Cli North Am* 1990;3(4):611-623
 240. **P. P. Syam, H. Eleftheriadis, & C. S. . Liu**, Inferior conjunctival autograft for primary pterygia. *Ophthalmology*, 110 (2003) 806–810. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01970-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01970-X).
 241. **I. Bahar, D. Weinberger, D. D. Gaton, & R. Avisar**, Fibrin Glue versus Vicryl Sutures for Primary Conjunctival Closure in Pterygium Surgery: Long-Term Results. *Current Eye Research*, 32 (2007) 399–405. <https://doi.org/10.1080/02713680701294723>.
 242. **A. Kurian, I. Reghunadhan, & K. G. R. Nair**, Autologous blood versus fibrin glue for conjunctival autograft adherence in sutureless pterygium surgery: a randomised controlled trial. *The British journal of ophthalmology*, 99 (2015) 464–

70. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305028>.
243. **D. de Wit, I. Athanasiadis, A. Sharma, & J. Moore**, Sutureless and glue-free conjunctival autograft in pterygium surgery: a case series. *Eye*, 24 (2010) 1474–1477. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.75>.
 244. **Singh PK1, Singh S, Vyas C, Singh M.**, Conjunctival autografting without fibrin glue or sutures for pterygium surgery. *Cornea*. 2013 Jan;32(1):104-7. doi: 10.1097/ICO.0b013e31824bd1fb.
 245. **N. Tananuvat & T. Martin**, The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea*, 23 (2004) 458–63.
 246. **N. Marsit, N. Gafud, I. Kafou, A. Mabrouk, A. Alatiweel, S. Abdalla, & L. Sheghewi**, Safety and efficacy of human amniotic membrane in primary pterygium surgery. *Cell and Tissue Banking*, 17 (2016) 407–412. <https://doi.org/10.1007/s10561-016-9554-9>.
 247. **R. Rosen**, Amniotic Membrane Grafts to Reduce Pterygium Recurrence. *Cornea*, 37 (2018) 189–193. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001407>.
 248. **H. Y. Liu, Y. F. Chen, T. C. Chen, P. T. Yeh, F. R. Hu, & W. L. Chen**, Surgical result of pterygium extended removal followed by fibrin glue-assisted amniotic membrane transplantation. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116 (2017) 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.10.013>.
 249. **A. Shusko & J. A. Hovanesian**, Pterygium excision with conjunctival autograft and subconjunctival amniotic membrane as antirecurrence agents. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie*, 51 (2016) 412–416. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.02.022>.
 250. **W. Liang, R. Li, & X. Deng**, Comparison of the efficacy of pterygium resection combined with conjunctival autograft versus pterygium resection combined with amniotic membrane transplantation. *Eye science*, 27 (2012) 102–5. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4432.2012.02.011>.
 251. **G. Koranyi, D. Artzén, S. Seregard, & E. D. Kopp**, Intraoperative mitomycin C versus autologous conjunctival autograft in surgery of primary pterygium with four-year follow-up. *Acta ophthalmologica*, 90 (2012) 266–70. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01936.x>.
 252. **Altıparmak E, Katırcıoğlu, Y, Duman S.** Nüks pterjium olgularında intraoperatif düşük doz mitomisin-C ile kombine konjonktival otogreft tedavisi. *Medical Network Oftalmoloji* 2003; 10: 54-58.
 253. **Yaşar T, Özdemir M, İlhan B, Demirok A.** Pterjium cerrahisinde çıplak sklera ve mitomisin-C uygulaması ile konjonktival otogreftleme yönteminin

karşılaştırılması. Medical Network Oftalmoloji 2002; 9: 298-300

254. **Wong V A, Law F C.**, Use of mitomycin C with conjunctival autograft in pterygium surgery in Asian-Canadians. *Ophthalmology*. 1999 Aug;106(8):1512-5.
255. **A. L. Young, M. Ho, V. Jhanji, & L. L. Cheng**, Ten-year results of a randomized controlled trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft in pterygium surgery. *Ophthalmology*, 120 (2013) 2390–5. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2013.05.033>.
256. **Kheirkhah A, Hashemi H, Adelpour M, Nikdel M, Rajabi MB, Behrouz MJ** (2012) Randomized trial of pterygium surgery with mitomycin C application using conjunctival autograft versus conjunctival-limbal autograft. *Ophthalmolog*
257. **A. Koytak, F. Nuhoglu, H. Ozdemir**, Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Refractory Macular Holes Case Reports in Ophthalmological Medicine, Volume 2019 |Article ID 6054215 <https://doi.org/10.1155/2019/6054215>
258. **Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J.** (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): Opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*, 21
259. **Choukroun J.** Advanced PRF, &i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates. *J Periodont Med Clin Practice* 2014;1:3.
260. **Mahar PS1, Manzar N.**, Pterygium recurrence related to its size and corneal involvement. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013 Feb;23(2):120-3. doi: 02.2013/JCPSP.120123.
261. **G. Koranyi, S. Seregard, & E. D. Kopp**, The cut-and-paste method for primary pterygium surgery: long-term follow-up. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 83 (2005) 298–301. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00465.x>.
262. **A. Alpay, S. H. Uğurbaş, & B. Erdoğan**, Comparing techniques for pterygium surgery. *Clinical Ophthalmology*, 3 (2009) 69–74. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S2767>.
263. **S. H. Kwon & H. K. Kim**, Analysis of Recurrence Patterns Following Pterygium Surgery With Conjunctival Autografts. *Medicine*, 94 (2015) e518. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000518>.
264. **B. J. Janson & S. Sikder**, Surgical management of pterygium. *The ocular surface*, 12 (2014) 112–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.01.001>.
265. **P. O. Denk, J. Hoppe, V. Hoppe, & M. Knorr**, Effect of growth factors on the activation of human Tenon’s capsule fibroblasts. *Current eye research*, 27 (2003) 35–44.
266. **L. W. Hirst**, Prospective Study of Primary Pterygium Surgery using Pterygium

Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplantation.
Ophthalmology, 115 (2008) 1663–1672.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.03.012>.

267. **N. S. Aidenloo, Q. Motarjemizadeh, & M. Heidarpanah**, Risk factors for pterygium recurrence after limbal-conjunctival autografting: a retrospective, single-centre investigation. *Japanese Journal of Ophthalmology*, (2018).
<https://doi.org/10.1007/s10384-018-0582-9>.
268. **D. J. Kim, J. K. Lee, R. S. Chuck, & C. Y. Park**, Low recurrence rate of anchored conjunctival rotation flap technique in pterygium surgery. *BMC ophthalmology*, 17 (2017) 187. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0587-z>.
269. **S. C. Kaufman, D. S. Jacobs, W. B. Lee, S. X. Deng, M. I. Rosenblatt, & R. M. Shtein**, Options and Adjuvants in Surgery for Pterygium. *Ophthalmology*, 120 (2013) 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.066>.
270. **S. W. Ha, J. H. Park, I. H. Shin, & H. K. Kim**, Clinical analysis of risk factors contributing to recurrence of pterygium after excision and graft surgery. *International journal of ophthalmology*, 8 (2015) 522–7.
<https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.15>.