



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PTERJİUM HASTALARINDA  
NÖTROFİL / LENFOSİT VE  
PLATELET / LENFOSİT  
ORANLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Duhan ÖZBAY

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Adem TÜRK

TRABZON-2021





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PTERJİUM HASTALARINDA  
NÖTROFİL / LENFOSİT VE  
PLATELET / LENFOSİT  
ORANLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Duhan ÖZBAY

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Adem TÜRK

TRABZON-2021

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, tez çalışmam süresince benden hiçbir desteği esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Adem TÜRK'e

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini büyük bir sabır ve özveriyle bana aktaran, yetişmemde büyük emekleri olan, başta değerli Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Hidayet ERDÖL ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nurettin AKYOL, Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU, Prof. Dr. Mehmet KOLA, Doç. Dr. Murat GÜNAY, Dr. Öğr. Grv. Dilek UZLU'ya

Bu şehre ayak bastığım ilk günden itibaren her daim yanımda olan, beraber çalışmaktan her zaman büyük güven ve mutluluk duyduğum, üzerimde büyük emekleri olan, bir kıdemliden çok daha öte, can yoldaşım, kardeşim, kadim dostum Ahmet Mehmet SOMUNCU'ya

Göz hastalıkları servisinde çalışmaya başladığım zorlu çömezlik yıllarımdan ayrılacak olduğum bugünlere dek öz ablam gibi her daim yanımda olan, dertlerimle dertlenen, sevincime ortak olan servisimizin başhemşiresi Ayşe ÇİÇEK ablacım başta olmak üzere, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hemşiresiyle, teknisyeniyle, postasıyla kocaman bir aile olarak gördüğüm tüm KTÜ Göz Hastalıkları ekibine

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, sayısız güzel anılar biriktirdiğim, hepsi birbirinden değerli tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Tıp fakültesine başladığım ilk günlerden uzmanlığımı alacak olduğum bugünlere dek benimle birlikte sınav streslerimi yaşayan, masa başlarındaki uykusuz gecelerimde dahi beni yalnız bırakmayan, fedakâr ve de cefakâr canım anneme; hayatımın her anında gücünü arkamda hissettiğim, varlığıyla bana her daim huzur ve güven veren, yürüdüğüm tüm yolları aydınlatan, gurur kaynağım, koca yürekli canım babama; bu hayattaki ilk arkadaşım, zor günlerimin en sağlam limanı olan, bugünlere gelene dek her türlü kahrımı çeken, anne yarısı, candan öte, biricik ablama

Tez çalışma sürecinde olduğu gibi tüm asistanlık hayatım boyunca her zor anımda yanımda olan, her türlü aksiliğime anlayış gösteren, tüm karanlık gecelerimin aydınlık yüzü, temiz yürekli hayat ağacım, en kıymetlim, biricik eşim Gülsüm ÖZBAY'a; ve varlığıyla hayatımıza anlam katan, şükür sebebi canım kızım Elif Hüma'ya

Sonsuz minnet, şükran ve saygılarımla...

**Dr. Ahmet Duhan ÖZBAY**

**Trabzon 2021**

## ÖZET

**Amaç:** Sistemik inflamasyonun pterjium gelişim etyopatogenezindeki rolünü, sistemik inflamasyonun bir belirteci olan Nötrofil / lenfosit oranı ve Platelet / lenfosit oranı değerlerini kullanarak araştırmak

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kliniğimizde Şubat 2010 ile Şubat 2020 tarihleri arasında sistemik açıdan tamamen sağlıklı olup pterjium teşhisiyle ameliyat edilen 100 hastanın 100 gözü dahil edilmiştir. Hastaların cerrahi öncesi detaylı oftalmolojik muayenesi, cerrahiye ait ve cerrahi sonrası verileri incelenmiştir. Hastaların cerrahi öncesi alınan tam kan sayımı örneklerinden NLO ve PLO değerleri hesaplanmıştır. Kontrol grubuna ise aynı tarihler içerisinde kliniğimizde şaşılık cerrahisi uygulanan sistemik açıdan tamamen sağlıklı 86 hastanın 86 gözü dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları pterjium grubunda  $48,34 \pm 12,15$  (20 – 70), kontrol grubunda ise  $29,36 \pm 10,21$  (20 – 64) idi. Çalışmadaki pterjium vakalarının (n=100) 48'i (%48) kadın, 52'si (%52) erkek idi. Kontrol grubundaki toplam 86 vakanın ise 37'si (%43) kadın, 49'u (%57) erkek idi. Çalışma grubunda olan pterjium hastalarından 84 tanesi (%84) primer pterjium vakası iken 16 tanesi (%16) nüks pterjium vakası idi. Pterjium grubundaki hastaların ortalama NLO değerleri  $1,979 \pm 0,774$  (0,95 – 5,24), kontrol grubundaki hastaların ortalama NLO değerleri  $1,661 \pm 0,356$  (0,85 – 2,69) olup pterjium grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Pterjium grubundaki hastaların ortalama PLO değerleri  $127,38 \pm 39,324$  (53,55 – 229,45), kontrol grubundaki hastaların ise ortalama PLO değerleri  $114,9 \pm 28,15$  (63,64 – 176,67) olup pterjium grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,00013$ ).

**Sonuç:** Pterjium grubundaki hastaların, kontrol grubuna göre NLO değerleri ve PLO değerleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Pterjium, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, inflamasyon

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the role of systemic inflammation in the etiopathogenesis of pterygium growth using the values of Neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) and Platelet / lymphocyte ratio (PLR), which are indicators of systemic inflammation.

**Materials and Methods:** The study included 100 eyes of 100 patients who were systemically completely healthy and operated with the diagnosis of pterygium between February 2010 and February 2020 in our clinic. Preoperative detailed ophthalmologic examinations, surgical and postoperative data of the patients were analyzed. NLR and PLR values were calculated from the complete blood count samples taken before the surgery. In the control group, 86 eyes of 86 completely healthy patients who underwent strabismus surgery in our clinic within the same dates were included.

**Results:** The mean age of the patients included in the study was  $48.34 \pm 12.15$  (20-70) in the pterygium group and  $29.36 \pm 10.21$  (20-64) in the control group. 48 (48%) of the pterygium cases (n = 100) in the study were female and 52 (52%) were male. Of the 86 cases in the control group, 37 (43%) were female and 49 (57%) were male. 84 (84%) of the pterygium patients in the study group were primary pterygium cases, while 16 (16%) were recurrent pterygium cases. The mean NLR values of the patients in the pterygium group were  $1.979 \pm 0.774$  (0.95 - 5.24), and the mean NLR values of the patients in the control group were  $1.661 \pm 0.356$  (0.85 - 2.69), and it was found to be statistically significantly higher in the pterygium group ( $p = 0.002$ ). The mean PLR values of the patients in the pterygium group were  $127.38 \pm 39.324$  (53.55 - 229.45), and the mean PLR values of the patients in the control group were  $114.9 \pm 28.15$  (63.64 - 176.67). It was found to be significantly higher in the pterygium group ( $p = 0.00013$ ).

**Conclusion:** NLR values and PLR values of the patients in the pterygium group were found to be significantly higher than the control group.

**Keywords:** Pterygium, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, inflammation

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ .....                                                                      | I   |
| ÖZET .....                                                                       | II  |
| ABSTRACT .....                                                                   | III |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                | IV  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                            | VI  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                            | VI  |
| KISALTMALAR .....                                                                | VII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                           | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                          | 2   |
| 2.1. KONJONKTİVA .....                                                           | 2   |
| 2.1.1. Konjonktiva anatomi ve fizyolojisi .....                                  | 2   |
| 2.1.2. Konjonktiva Histolojisi .....                                             | 3   |
| 2.1.3. Konjonktivanın damarsal yapıları ve lenfatik drenajı .....                | 3   |
| 2.1.4. Konjonktival İnnervasyon .....                                            | 3   |
| 2.2. LİMBUS .....                                                                | 4   |
| 2.3. KORNEA .....                                                                | 4   |
| 2.3.1. Kornea anatomi ve fizyolojisi .....                                       | 4   |
| 2.3.2. Kornea Histolojisi .....                                                  | 5   |
| 2.4. PTERJİUM .....                                                              | 7   |
| 2.4.1. Tanım .....                                                               | 7   |
| 2.4.2. Epidemiyoloji .....                                                       | 7   |
| 2.4.3. Etiyoloji .....                                                           | 8   |
| 2.4.4. <b>Patogenez</b> .....                                                    | 11  |
| 2.4.5. Histopatoloji .....                                                       | 14  |
| 2.4.6. <b>Klinik bulgular</b> .....                                              | 16  |
| 2.4.7. AYIRICI TANI .....                                                        | 18  |
| 2.4.8. TEDAVİ .....                                                              | 20  |
| 2.5. Nötrofil / lenfosit ve platelet / lenfosit oranlarının anlam ve önemi ..... | 33  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                         | 35  |
| 3.1. Hasta Seçimi .....                                                          | 35  |
| 3.2. Cerrahi teknik ve takip .....                                               | 36  |
| 3.2.1. Anestezi Türü .....                                                       | 36  |
| 3.2.2. Cerrahi uygulama .....                                                    | 36  |
| 3.3. İstatistiksel Analiz .....                                                  | 38  |

|                   |    |
|-------------------|----|
| 4. BULGULAR.....  | 39 |
| 5. TARTIŞMA ..... | 44 |
| 6. SONUÇ .....    | 53 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 54 |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Cerrahi tedavilerin avantaj ve dezavantajları .....                                    | 27 |
| Tablo 2: Adjuvan tedavilerin avantaj ve dezavantajları .....                                    | 32 |
| Tablo 3: Pterjium hastalarına uygulanan cerrahi teknik .....                                    | 40 |
| Tablo 4: Pterjium olgularında cerrahi sonrası uygulanan tedavi .....                            | 41 |
| Tablo 5: Nüks eden hastaların özellikleri .....                                                 | 42 |
| Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen pterjium ve kontrol grubuna ait tam kan sayımı neticeleri ..... | 43 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Şekil 1: Albedo Hipotezi ..... | 9 |
|--------------------------------|---|

## KISALTMALAR

|                   |                                              |
|-------------------|----------------------------------------------|
| <b>5-FU:</b>      | 5-Fluorourasil                               |
| <b>AMT:</b>       | Amniyon membran transplantasyonu             |
| <b>ATP:</b>       | Adenozin Trifosfat                           |
| <b>Anti-VEGF:</b> | Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü      |
| <b>COX2:</b>      | Siklooksijenaz 2                             |
| <b>Dk:</b>        | Dakika                                       |
| <b>DNA:</b>       | Deoksiribo Nükleik Asit                      |
| <b>EGF:</b>       | Epitelyal büyüme faktörü                     |
| <b>EİDGK:</b>     | En iyi düzeltilmiş görme keskinliği          |
| <b>FGF:</b>       | Fibroblast büyüme faktörü                    |
| <b>Gy:</b>        | Gray                                         |
| <b>HLA:</b>       | İnsan lökosit antijeni                       |
| <b>HPV:</b>       | Human papilloma virüs                        |
| <b>HSV:</b>       | Herpes simplex virus                         |
| <b>IgE:</b>       | İmmunoglobulin E                             |
| <b>IGFBP-2:</b>   | Insulin-like growth factor-binding protein-2 |
| <b>IgG:</b>       | İmmunoglobulin G                             |
| <b>IL:</b>        | İnterlökin                                   |
| <b>KİN:</b>       | Konjonktival intraepitelyal neoplazi         |
| <b>LASIK:</b>     | Laser-Assisted in Situ Keratomileusis        |
| <b>LKO:</b>       | Limbal konjonktival otograft                 |
| <b>MLO:</b>       | Monosit / lenfosit oranı                     |
| <b>NLO:</b>       | Nötrofil / lenfosit oranı                    |
| <b>M.Ö.:</b>      | Milattan önce                                |
| <b>MCV:</b>       | Ortalama eritrosit hacmi                     |
| <b>Mg:</b>        | Miligram                                     |
| <b>Mm:</b>        | Milimetre                                    |
| <b>MMC:</b>       | Mitomisin-C                                  |
| <b>MMP:</b>       | Matriks metalloproteinaz                     |
| <b>MPV:</b>       | Ortalama platelet hacmi                      |

**PERFECT:** Pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplantation

**PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

**PLO:** Platelet / Lenfosit oranı

**RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği

**RNA:** Ribo Nükleik Asit

**Stronsiyum 90:** Sr 90

**TNF:** Tümör nekrozis faktör

**TSP:** Trombospondin 1

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

**TGF- $\beta$ :** Dönüştürücü büyüme faktörü-beta

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör-alfa

**UV:** Ultraviyole

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**$\mu$ m:** Mikron metre

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yunancada kanat anlamına gelen “pterygos” kelimesinden türeyen pterjium, konjonktivanın kornea üzerine doğru fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır [1].

Bu anormal oluşum klinikte yabancı cisim hissi, yanma, irritasyon ve sulanma gibi semptomlar ile veya görmede azalma, korneada hasar ve kronik inflamasyon gibi şikayetler kendini gösterebilmektedir. Sadece kozmetik şikayetler ile kliniğe başvuran hastalar da mevcut olmakla birlikte hastaların büyük bir kısmında hiçbir şikayete neden olmadan tamamen asemptomatik olarak seyretmektedir[2]. Pterjium dokusunun optik aksı kapatarak veya düzensiz astigmatizmaya neden olarak vizyon düşüklüğüne yol açması, kronik irritasyon oluşturması, tekrarlayan inflamasyon, oküler motilite kısıtlılığı ve kozmetik sebepler başlıca cerrahi endikasyonları oluşturur [3].

Pterjium dağılımının coğrafik bölgelere göre farklılık arz etmesi ve lezyonun interpalpebral mesafede yerleşim göstermesi etiyolojik olarak çevresel faktörler üzerinde yoğunlaşmaya neden olmaktadır [4]. Güneş ışığı ve ultraviyole (UV) ışığa maruziyetin pterjium gelişiminden sorumlu en önemli faktör olduğu ileri sürülmektedir. Birçok çalışmada geniş spektrumlu UV maruziyeti (UV-B: 290-320 ve UV-A 1-2: 320-400 nm) etiyopatogeneizde etkili bulunmuştur [5][6][7]. Sıcak hava, kuru ve rüzgârlı atmosferik koşullar, toz ve benzeri faktörler, lakrimal sekresyonların azalması ve çeşitli kimyasal iritanlar da etiyolojiden sorumlu tutulan, pterjium oluşmasını tetikleyici faktörler olarak ileri sürülmektedir. [1], [5], [8], [9].

Pterjium gelişimi için diğer olası etiyolojik faktörler arasında; epidermal proliferasyon bozuklukları, ekstraselüler matrikste değişiklikler, antiapoptoz, immün aktivite, oksidatif stres gibi etkenlere ek olarak metabolik hastalıklar, viral etkenler ve kalıtım sıralanmaktadır. Tüm bunların yanında günümüzde pterjium oluşumunda sistemik inflamasyonun fibrosis oluşum mekanizmasını tetikleyip etiyolojide önemli rol aldığı düşünülmektedir [10][11][12][13]. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) ve Platelet / lenfosit (PLO) oranı sistemik inflamasyonun subklinik bir bulgusu olarak kabul edilmektedirler [14]. Biz bu çalışmamızda Pterjium oluşumunda sistemik inflamasyonun pterjium etyopatogeneizindeki rolünü Nötrofil / lenfosit oranı ve Platelet / lenfosit oranı değerlerini kullanarak belirlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KONJONKTİVA

#### 2.1.1. Konjonktiva anatomi ve fizyolojisi

Konjonktiva, globun dış yüzeyini limbuse kadar örten ve göz kapaklarının iç yüzeyini kaplayan ince saydam bir müköz membrandır. Anatomik olarak palpebral konjonktiva, forniks konjonktivası, bulbar konjonktiva, karünkül ve plica semilunaris olmak üzere beş kısım halinde incelenir. [15][16]

##### 2.1.1.1. Palpebral konjonktiva:

Göz kapaklarının iç yüzeyini örter ve üç bölümden meydana gelir.

**Marjinal konjonktiva:** Göz kapağının serbest kenarındaki meibomian bezi ağzlarının arkasından başlar; tarsal konjonktiva ile devam eder.

**Tarsal konjonktiva:** Alt kısmında bulunan tarsi sıkı şekilde yapışıklık gösterir. Bu alandaki meibomian bezleri kolaylıkla fark edilebilir ve oldukça damarlıdır.

**Orbital konjonktiva:** Yüzeyinde papiller oluşumlar mevcut olan orbital konjonktivanın alt kısmında ise müller ve levator palpebra kasları bulunmaktadır.

##### 2.1.1.2. Forniks Konjonktivası:

Göz küresi ile göz kapakları arasındaki konjonktival bir cep olan forniks konjonktivası, kendi içerisinde; alt, üst, iç ve dış olarak dört bölümden oluşmaktadır. İç forniks, plica semilunaris ve karünkül ile devam ederken; Üst forniks, levator palpebra ve üst rektusun kılıflarıyla devam eder. Alt forniks ise alt rektus kılıflarıyla bağlantılıdır. Konjonktival lenfoid doku özellikle fornikslerde bulunmaktadır.

##### 2.1.1.3. Bulber Konjonktiva

Skleral kısmı ile altındaki tenon kapsülü arasında sıkı yapışıklık olmadığı için cerrahi girişimlerde rahatlıkla diseke edilebilir. Limbal kısmı ise korneayı 360 derece saran, 3 mm genişliğinde, altındaki tenon kapsülüne sıkı yapışıklık gösteren kısımdır.

##### 2.1.1.4. Karünkül:

Alt ve üst kapakların medialdeki birleşim yerinde bulunan kabarık modifiye cilt dokusudur. Kıl folikülleri, yardımcı gözyaşı bezleri (Krause) ve sebum içerir

##### 2.1.1.5. Plica Semilunaris:

Karünkülün dış kısmında bulunan, göz küresinin dışa rotasyonunu kolaylaştıran, yarım ay şeklide konjonktiva kıvrımıdır. [15] [17] [18] [19] [20].

### **2.1.2. Konjonktiva Histolojisi**

Konjonktiva histolojik olarak epitel ve lamina propria olmak üzere iki bölümdür.

#### **2.1.2.1. Epitel**

Bulber konjonktivanın epiteli yüzeyde çok katlı yassı keratinleşmemiş, bazalde ise silindirik epitel hücreleri şeklindedir. Tarsal konjonktiva ve limbusun 2-3 mm çevresinde ise keratinleşmemiş silindirik epitel hücreleri yer almaktadır. Tüm konjonktivada lenfositler ve Langerhans hücreleri yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca bazal epitel hücreler arasında melanositler bulunur. Bunların yanı sıra limbus hariç tüm konjonktiva yüzeyinde mukus salgılayan goblet hücreleri bulunmaktadır.

Konjonktivada glikokaliks ve hidrofilik özellikteki müsin sekresyonunu, goblet hücrelerinin yanı sıra henle kriptaları (tarsal konjonktivada) ve manz glandları da (limbus çevresinde) yapmaktadır. [2] [15] [17] [19]

#### **2.1.2.2. Lamina propria**

Lamina propria, üst kısımda lenfoid tabaka ve alt kısımda fibrovasküler tabaka olmak üzere iki bölümden meydana gelir. Gözün immün sisteminde kritik rolü olan lenfoid tabakada yaygın olarak yerleşmiş lenfositlere ek olarak makrofaj ve mast hücreleri bulunmaktadır. Daha alt katmanda yer alan fibrovasküler tabakada ise sinir ağsı, damar ve lenfatik yollar bulunmaktadır. Bunlara ek olarak Wolfring ve Krause adı verilen yardımcı gözyaşsı bezleri de bu bölümde yer almaktadır [18] [21].

### **2.1.3. Konjonktivanın damarsal yapıları ve lenfatik drenajsı**

Konjonktiva, oftalmik ve fasiyal arterin dallarının oluşturduğu arkıan ayrılan anterior ve posterior konjonktival arterler aracılığıyla beslenmektedir. Bulber konjonktivanın venöz drenajsı episkleral venöz pleksusa; palpebral konjonktivanın venöz drenajsı ise orbita venlerine, vena fasialis anteriora ve pterigoid pleksusa dökölmektedir. Konjonktiva lenfatik ađ açısından çok zengindir. Konjonktivanın lateral yarısındaki lenf damarları preauriköler lenf bezlerine, medial yarısındaki lenf damarları ise submandibular lenf bezlerine boşalsr.[2] [19] [22]

#### **2.1.4. Konjonktival İnnervasyon**

Konjonktivanın duyu sinirleri N. trigeminusun oftalmik dalından ayrılan N. Lacrimalis ve N. Nasalis; ayrıca limbus çevresindeki konjonktivayı innerve eden N. nasociliaris'in arka uzun silier dalıdır. Konjonktivada algılanan temel duyu ağrıdır.

Sadece marjinal tarsal konjonktivada ve karünkülde az da olsa basınç hissi de algılanabilir. [2] [22].

## **2.2. LİMBUS**

Limbus, bir tarafında konjonktiva ve sklera bir tarafında ise korneanın bulunduğu yarı şeffaf, vaskülarize, 1-2 mm genişliğinde bir geçiş bölgesidir. Kornea epitelinin düzenli yapısı limbusta gelindiğinde farklılaşarak konjonktiva epiteline dönüşür. Stromal kollajenin düzenli yapısı bozulur. Hem skleral hem de korneal kollajenin özellikleri bir arada izlenir ve yapı şeffaflığını kaybederek skleraya benzer hale gelir. İçerisinde bulunan iki önemli anatomik yapı olan trabeküler ağ ve schlemm kanalı, ön kamaradaki hümmör aközün dışı akım sistemini oluşturur

Korneadaki bowman katı ve desme zarı limbusta sonlanır. Limbus epitelinin altında, ön siliyer damarların episkleral dallarından gelen yüzeyel marjinal pleksus vardır. Bol damarlı olduğu için immünolojik hücreler yönünden zengindir. Lenfatik sistem epitel altında bulunur ve temporaldekiler preauriküler lenf nodlarına, nazaldekiler ise submandibuler lenf nodlarına dökülür.

Limbal epitelin proliferasyon yeteneği, periferik ve santral kornea epitelinden yüksektir. Limbusta yer alan kök hücreler, kornea epiteli rejenerasyonu açısından önem taşımaktadır. Alkali yanıklarda olduğu gibi ileri derecede limbal hasar gelişen durumlarda, kornea iyileşmesi ciddi bir şekilde bozulur. [16] [19] [22] [23]

## **2.3. KORNEA**

### **2.3.1. Kornea anatomi ve fizyolojisi**

Gözün optik gücünün yaklaşık olarak üçte ikisinden sorumlu olan kornea, saydam avasküler bir yapıda olup lenfatik sistem barındırmaz. Korneanın kırma gücü ön yüzeyinde +48 dioptri, arka yüzeyinde ise -5 dioptri olmak üzere toplamda +43 dioptridir. 400-700 nm dalga boyundaki ışıklara %100 oranında geçirgenlik göstermektedir. Erişkinlerdeki ortalama korneal çap horizontal olarak 12 mm, vertikal olarak 11,5 mm'dir. Eğrilik yarıçapı skleranın yarıçapından daha küçük olduğu için saat camı şeklinde öne doğru çıkıntı yapmaktadır. Ortalama ön eğrilik yarıçapı 7.8 mm, arka eğrilik yarıçapı 6.8 mm'dir. Merkezi kornea kalınlığı ortalama 0,540 mm olup bu korneal kalınlık periferde doğru artarak yaklaşık 650 µm olmaktadır. Korneanın

beslenmesi ön yüzeyde göz yaşı filmi ve limbal damarlar tarafından, arka yüzeyde ise aköz humör tarafından difüzyon ve ultrafiltrasyonla sağlanır. [17] [24]

Korneanın ön yüzeyini kaplayan gözyaşı tabakası, aköz, müsin ve lipidden meydana gelmektedir. Gözyaşı içerisinde biyolojik aktif maddeler, elektrolitler, lizozim, immünoglobulin, glukoz gibi hücrelerin yaşamını ve bütünlüğünü sağlayan maddeler de yer almaktadır. Korneanın nemli kalmasında, beslenmesinde, epitel bütünlüğünün sağlanmasında ve mikroorganizmalara karşı korunmasında göz yaşı tabakasının önemi büyüktür. [23] [2]

Kornea insan vücudunda innervasyonu en yoğun olan dokulardan bir tanesidir. N. trigeminus oftalmik dalından kaynaklanan uzun siliyer sinirler tarafından çok yoğun şekilde innerve edilir. Sinirler skleral, episkleral ve konjonktival seviyelerden korneaya penetre olur ve sonra dallanarak midstromal, subepitelyal-bowman ve epitel seviyesinde üç tane ağ oluştururlar. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri daha yoğunken, ısı ve dokunma reseptörleri daha azdır. Bu nedenle kornea ağrıya çok duyarlıdır. Kornea epiteli ektoderm kökenli, diğer katlar mezenşim kökenlidir.[23]

### **2.3.2. Kornea Histolojisi**

Kornea histolojik olarak beş tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru epitel, bowman tabakası, stroma, desme membranı ve endotel tabakasıdır.

#### **2.3.2.1. Epitel:**

Kornea epiteli çok katlı yassı ve nonkeratinize yapıda olup, konjonktiva epitelinin devamı niteliğindedir. Kalınlığı kornea kalınlığının %10'u kadardır. İçerdiği hücre çeşitlerine göre üç tabakaya ayrılır. Ayrıca en altta bazal membranı bulunur.

**Yüzeyel Tabaka:** 2-3 sıra halinde, ileri derecede yassı hücreler olan yüzeyel kat hücrelerinden oluşur. Hücrelerinin üzeri müsin absorpsiyonunu kolaylaştıran ve korneanın ıslanmasına yardım eden mikrovillus ve mikropililerle kaplıdır. Hücreler arasındaki zonula okludensler sayesinde, biyolojik ve kimyasal yapıların invazyonuna karşı güçlü bir bariyer görevi görür. Bu hücreler yaşlanarak birkaç gün içerisinde apoptozis ve dökülme ile gözyaşı tarafından uzaklaştırılırlar [2] [17] [25]

**Ara kat:** 2 – 3 sıra, polihedral yapıda ara kat (kanat) hücrelerinden oluşan tabakadır.

**Bazal Tabaka:** Bazal membran üzerine oturmuş tek sıra silindirik hücrelerden oluşur. Mitotik olarak çoğalabilen tek tabakadır ve kaynağı limbus epitelidir. Sağlıklı

bir kornea yüzeyi için vazgeçilmez olan epitelyal kök hücreler, esas olarak üst ve alt limbusta, Vogt palisadlarının içinde yer alırlar. Bunlar aynı zamanda konjonktivanın kornea üzerinde yürümesine engel olarak bariyer görevi görmektedir. [25] [17] [26]

**Bazal Membran:** Konjonktiva bazal membranın devamıdır ve epitele oturması için düzgün bir yüzey sağlar. Ana komponentleri olan tip 4 kollajen ve laminin, epitelin bazal hücreleri tarafından salgılanır. Hücre migrasyonunda ve epitel farklılaşmasında rol oynar ve bu nedenle yara iyileşmesi açısından önemli bir tabakadır. [25]

#### **2.3.2.2. Bowman membranı:**

Epitel ile stroma arasında bulunan, 8-10 mikron kalınlığında, aselüler ve çoğalma yeteneği olmayan bir tabakadır. En önemli görevi korneanın şeklini muhafaza etmektir. Tip 1 ve tip 3 kollajen fibrillerinden oluştuğu için travmalara dirençlidir. Kendini onarma yeteneği yoktur ve hasar alması halinde skar dokusu gelişir. [17][2]

#### **2.3.2.3. Stroma**

Korneanın iskeletini oluşturan en önemli tabaka olan stroma, Bowman membranı ile desme membranı arasında bulunur. Kornea kalınlığının yaklaşık %90'ını oluşturur ve ortalama kalınlığı 500  $\mu\text{m}$ 'dir. Yapısında tip I kollajen baskın olup, primer glikozaminoglikanları keratan sülfat ve kondroitin sülfattır. Yapısal olarak skleraya benzese de daha yüksek ara madde oranı, daha düşük su oranı ve skleraya göre çok daha düzenli fibril dizilimi sayesinde saydam bir yapıdır. Su oranı %78'dir ve bu oran saydamlık açısından önemlidir. Su oranının korunmasında temel olarak epitel tabakası ve endotelyal pompa fonksiyonu sorumludur. Stromanın hasar sonrası rejenerasyon yeteneği yoktur. Yapısındaki keratositler hasara yanıt olarak yara yerine göç eder ve skar gelişimine katkıda bulunur. [25][17]

#### **2.3.2.4. Desme membranı:**

İnce kollajen fibrillerden oluşan 10  $\mu\text{m}$  kalınlığı olan kornea endotelinin bazal membranıdır. Rejenerasyon yeteneğine sahiptir. İridokorneal açıya 2 mm uzaklıkta son bularak Schwalbe hattını oluşturur. Öndeki stromaya komşu olan kısmı intrauterin dönemde oluşur ve içerisinde stromadan farklı olarak tip IV kollajen ve glikoprotein bulunur. Ülserasyon ve yanıklarda korneal perforasyona karşı en dirençli kornea katmanıdır Arkada bulunan endotele komşu olan kısmı ise doğumdan sonra endotel tarafından salgılanır.[25][2][23][27]

### 2.3.2.5. Endotel:

Hümör aköz ile direkt temasta olan en içteki tabakadır. Tek sıra halinde dizilmiş altıgen hücrelerden oluşur. Doğumda 3000-4000 hücre/mm<sup>2</sup> olan hücre sayısı, yaşla azalarak erişkinde 2500-3000 hücre/mm<sup>2</sup> olur. Arka yüzde, mikrovilluslar ve oligosilialar bulunur. Hümör aköz ile stroma arasında aktif transport ve sekresyon gerçekleşir ve böylelikle korneanın saydam yapısı korunur. Stromadan endotel ile aköz hümöre 6-8 ml/saat su taşınmaktadır. Endotel hücreleri aralarındaki kuvvetli bağlar ve Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompası sayesinde aközün kornea katları içine girmesini engellenir. Karbonik anhidraz enzim sistemi de korneal hidrasyonun önlenmesinde önemli rol oynar. Bu enzimin blokajı korneal ödeme neden olur. [2] [23] [26-28]

Endotel hücreleri nöral krest kökenlidir ve rejenerasyon kabiliyetleri yoktur. Endotel hücre katındaki gelişen hasara migrasyon ve hipertrofi ile yanıt verirler. Küçük travmalarda endotel hücreleri sadece hipertrofiye uğrar. Oluşan defektler, komşu hücrelerin uzaması ve genişlemesi ile kapatılmaya çalışılır. Hasarlı alan kapatıldıktan sonra, hücreler tekrar şekillenip eski hegzagonal yapılarına kavuşur ve hücreler arası bağlantılar tekrar kurulur [2] [15] [28]

## 2.4. PTERJİUM

### 2.4.1. Tanım

Yunancada kanat anlamına gelen pterygion kelimesinden türeyen pterjium, yüzyıllar önce Hipocrates, Galen, Celcus ve Şerefeddin Sabuncuoğlu tarafından tanımlanmış klinik bir antidedir. Pterjium, konjonktivanın kornea üzerine doğru fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Sıklıkla nasal yerleşimli olmakla birlikte nadiren temporalde de görülebilir. Daima interpalpebral aralıkta izlenir. Daha çok tek taraflı görülmekle birlikte, olgularının yaklaşık %25-30'u bilateral olarak karşımıza çıkmaktadır.

Pterjium, tepe, baş ve gövde olmak üzere üç bölümden oluşur. Tepe; korneaya sıkıca yapışan, avasküler, subepitelyal kısımdır. Baş; globa sıkıca bağlı ve damarlardan oluşan kabarık kısımdır. Gövde; bulber konjonktivadan foldlarla ayrılan ve semilunar katlantıya uzanan fibrovasküler kısımdır. [1] [2] [15][16]

### 2.4.2. Epidemiyoloji

Pterjium tüm dünyada görülmekle birlikte güneşli, sıcak, tozlu coğrafyalarda,

tropikal ve subtropikal iklimin hâkim olduğu bölgelerde daha yaygın olarak görülür. Ekvatora daha yakın bölgelerde UV radyasyona daha fazla maruz kalınmasına bağlı olarak pterjium enlemi olarak da adlandırılan 37 kuzey ve 37 güney enlemleri en yoğun olarak görüldüğü bölgelerdir. Ayrıca UV ışınlarının bu bölgelerde toprağa ulaşma açısının pterjium etiyojisinde rol oynadığı düşünülmektedir [5], [6], [30][6]. 15 yaş altında nadir görülmekte olup, yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Prevalansı farklı popülasyonlarda %2,8 ile %30,8 arasında değişmekte olup 6. dekada en yüksek seviyededir. İnsidansı 20-40 yaşları arasında pik yapmaktadır [15] [29][30]

Pterjium insidansı değişik mesleklerde ve ırklarda farklılık gösterir. Venezüella ve Hint toplumlarında çok daha sık olarak karşımıza çıkarken; Japonlar arasında ise daha düşük insidanslar bildirilmektedir. Çeşitli meslek gruplarında; örneğin kırsal kesimde ve dış ortamda çalışanlarda, tarım işçilerinde, kaynakçılarda, marangozlarda, demircilerde daha sık olarak görülmektedir. Erkeklerde kadınlara nazaran iki kat daha fazla görülmektedir. Bu cinsiyetler arasındaki fark erkeklerin kadınlardan çok daha fazla dış ortamda bulunmasına bağlanmıştır.[9],[28],[31],[32] Alkol, pterjium gelişimi riskini artıran faktörlerden biriyken, sigara kullanımında ise daha düşük pterjium sıklığı bildirilmiştir. [33] [34]

Genel olarak sporadik olarak ortaya çıktığı düşünülen pterjium olgularının, ailesel geçiş gösterdiği de bildirilmektedir. Daha erken yaşta başlayan, inkomplet otozomal dominant kalıtım gösterdiği düşünülen vakalar tanımlanmıştır. [33] [35]

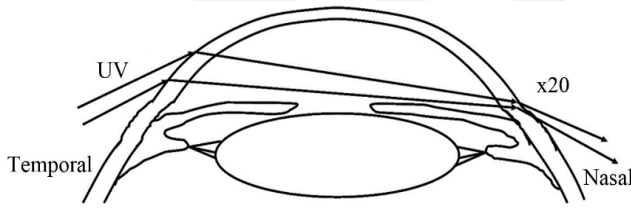
#### **2.4.3. Etiyoloji**

Pterjium etiyojisi hala tartışmalı bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Pterjiumun coğrafik bölgelere göre farklı dağılım göstermesi ve interpalpebral mesafeye yerleşmesi çevresel faktörlerin üzerinde durulmasına neden olmaktadır. Sıcak hava, kuru atmosferik koşullar, rüzgâr, toz vb. faktörler, lakrimal sekresyonların azalması ve kimyasal iritanlar etiyojide suçlanan tetikleyici faktörlerdir.[1][5][9]

Yapılan çalışmalarda güneş ışığı ve UV ışığa maruziyet pterjium gelişimi ile ilişkili en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Pinguekula ve pterjiumun önemli bir bölümünün elastodistrofi ve elastodisplazi kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Bu yapıların, derinin solar dejenerasyonunda olduğu gibi aktinik olarak hasar görmüş fibroblastlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu örneklerden alınan fibroblastlar UV-B radyasyonuna maruz bırakıldıklarında çok daha fazla oranda mutasyon geliştiği

gözlenmiştir. Ayrıca palpebral aralıkta uzun süre güneş ışığına maruz kalan proteinlerin denatüre olarak antijenik özellik kazandığı ve tekrarlayan inflamatuvar sürecin fibrovasküler proliferasyonu stimüle ettiğini görülmüştür. Yüksek mutajenik potansiyele sahip oksidatif stresin yaygın bir belirteci olan 8-hidroksi-20 deoksiguanozin (8-OHdG) molekülü de, primer pterjium başı epitelinde, sağlıklı konjonktivaya göre 4,7 kat daha yüksek bulunmuştur. [4], [5], [8], [13], [28], [36], [37]

Pterjiumun sık olarak görüldüğü Avustralya'da güneş ışığı maruziyetinin pterjium gelişimine nasıl katkıda bulunduğunu açıklamak adına Albedo Hipotezi geliştirmiştir [38]. Bu hipoteze göre temporal limbusa 90° açı ile dik olarak gelen UV ışınları, kornea kurvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle doğrudan medial limbus üzerinde odaklanır. Bu etki nedeniyle nazal limbusta odaklanan UV ışınlar temporale göre 20 kat daha fazladır. Bu hipotez, neden pterjiumun genellikle nazal konjonktivadan kaynaklandığını da açıklamaktadır (Şekil 1).



**Şekil 1:** Albedo Hipotezi.

Temporalden gelen UV ışınlarının kornea kurvatürünün kırıcı etkisi sonucu nazal limbus üzerinde odaklanması. [38]

Pterjium gelişim süreci içerisinde ekstrasellüler matriks yeniden biçimlenmeye başlar. Bu durum pterjium gelişiminin önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalarda UV-B ışınlarına kronik maruziyet sonucu ekstrasellüler matriks modülatörlerde bozulmalar meydana geldiği, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinde ve proinflamatuvar sitokin oluşumunda artış olduğu gözlenmiştir [39]. Bu süre zarfında proliferatif hücreler, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisiyle hücrelerin migrasyonunu engelleyen kollajen bariyerlerini kırar ve korneaya doğru ilerleme gösterir. [40]–[43] Özellikle MMP-1 seviyesinin pterjium dokusunda UV ışınlarının kronik maruziyetine bağlı olarak ileri derecede arttığı saptanmıştır [44]. MMP-8 ve MMP-13 ekspresyonun düzeylerinin de pterjium patogeneziyle ilişkili olduğu bildirilmiştir [45], [46].

Pterjium epitelindeki p53 immünoreaktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda yüksek oranda pozitiflik bildirilmiş ve buna bağlı olarak da p53 immünoreaktivitesinin

pterjium etiopatogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür [47][48][49]. Diğer bir çalışmada farklı bir tümör supresör gen olan p16 ekspresyonu düzeylerinin pterjium dokusunda azalmış olduğu bildirilmiştir [50]. Ayrıca bir onkogen proteini olan KI-ras'ta da gelişen bir mutasyon tanımlanmıştır [51]. Pterjium dokusunda aktif hücre siklusunun belirteçleri olan siklin-D ve Ki67'yi içeren hücre sayısının anlamlı derecede daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, hücre siklusu inhibitörü olan p27 içeren hücre sayısının daha az olduğu gözlenmiştir[52]. Anti-apoptotik olan bcl-2 seviyelerinin de pterjium epitelinde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu proteinlerin regülasyondaki bu bozukluklar pterjium dokusunun kontrolsüz şekilde büyümesine olanak sağlamaktadır [53]. TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP Nick- End Labeling) analizinde, sağlıklı konjonktivaların tüm epitel katları boyunca apoptotik hücreler saptanırken, pterjium dokusundan alınan örneklerde sadece epitelin dış katmanlarında apoptotik hücrelerin yer aldığı görülmüştür [54]. Apoptozisin azalmış olması da pterjium proliferasyonuna kontrolsüz şekilde ilerlemesine olanak sağlar. Ayrıca pterjium epitelinde hücre ömrünü uzatan telomeraz aktivitesinin de artmış olduğu görülmüştür [55].

Literatürde pterjium spesimenlerinde tümör hücrelerinin ve premalign hücrelerin bir özelliği olan heterozirosite kaybı ve mikrosatellit instabilitesinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur [56] [57]. Buradan hareketle, pterjium örneklerinde onkoproteinlerin ve neoplastik karakteri olduğu bilinen virüslerin etkisi araştırılmıştır. Onkogenik transformasyona neden olan Herpes simpleks virüslerinin (HSV) pterjium dokusunda araştırıldığı birçok çalışmada normal dokuya göre anlamlı derecede daha pozitiflik bildirilmiştir.[35] [47] Ayrıca HPV ile olan ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda değişik oranlarda (%0-73,9) pozitiflik bildirilmiştir [35], [48].

Yapılan çalışmalarda DNA tamiri, hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi ile ilgili genlerin pterjium gelişimiyle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Kümülatif DNA hasarı pterjium gelişimine yol açan önemli faktörlerden biri olabilir. Defektif nükleotid eksizyon onarımı ile karakterize kseroderma pigmentozumlu bireylerde pterjium insidansının artması bu durumu doğrular niteliktedir [58]. Ayrıca hOGG1 (Ser326Cys) gen polimorfizmi, glutatyon S-transferaz M1 null genotipi ve Ku70 promotörü T-991C polimorfizmi gibi DNA tamir mekanizması aksaklıklarının artmış pterjium gelişim riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [59]–[61]

Pterjium etyopatogenezinde öne sürülen ama hala tartışmalı olan önemli bir husus da gözyaşı fonksiyonlarındaki bozulmadır. Pterjium olgularında gözyaşı fonksiyonlarında bozulma olduğunu gösteren birçok çalışma olduğu gibi normal olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. [62]–[64]

İmmünolojik mekanizmalar da etiolojide önemli bir sebep olarak öne sürülmüştür. Pterjium örneklerinde IgE, IgG, plazma hücresi infiltrasyonu ve mast hücrelerinde artış görülebildiği için, tip I, tip III ve tip IV immün reaksiyonların patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir [11][65]

Son yıllarda VEGF ve eritropoetin gibi anjiogeneze görevli ajanların pterjium etyopatogenezindeki rolü araştırılmış ve birçok çalışmada pterjium epiteli ve damar endotelinde VEGF protein ve eritroprotein aşırı salınımı saptanmıştır [10]. Özellikle anti-VEGF ajanların pterjium tedavisindeki kullanımına bağlı cevap farklılıklarının VEGF gen polimorfizmi nedeniyle olduğu bilinmektedir [66].

Sonuç olarak pterjium gelişim süreci UV-B ışınlarının kronik etkisi altında, genetik yatkınlığı olan bireylerde, proinflamatuar, anjiyogenik ve fibrotik mekanizmaların bir arada yer aldığı bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### **2.4.4. Patogeneze**

Pterjium oluşum süreci, progresyonu ve cerrahi sonrası nüksü ile ilgili olan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Daha önce belirttiğimiz gibi pterjium patogenezinde inflamasyon, dejenerasyon ve fibrovasküler proliferasyon yer almaktadır.

UV ışınlarına uzun dönem maruziyetin yol açtığı kronik değişiklikler, maruz kalan UV ışınlarının kümülatif dozu ile doğru orantılı olarak artmaktadır [22-24]. Bu süreç içerisinde ilk saptanan bulgular göz yaşı film tabakasındaki değişikliklerdir. Kronik süreçte internal dehidratasyondan ve eksternal evaporasyon (buharlaşma) sonucu göz yaşı filmindeki aköz oranı azalmaktadır. UV ışınlarının kronik maruziyeti sonucu goblet hücreleri de hasar görmekte ve göz yaşı filminde müsin oranı da azalmaktadır. Bunun sonucunda da rölatif olarak yağ oranı artmaktadır. İçeriği değişen göz yaşı film tabakasının fonksiyon bozukluğu sonucu, oküler yüzeyde açıkta kalan bölgeler oluşmakta oküler yüzey irritan dış etkenlere daha duyarlı hale gelmekte, erozyonlar oluşmaktadır. Oküler yüzeyde oluşan erozyonlar neticesinde subepitelyal

hücreler açığa çıkar ve yeni bir inflamatuvar süreç başlar. Ekstrasellüler matriks sentezi ve fibroblast proliferasyonu artar. Bunun sonucunda normal yapısından farklı şekilde irregüler şekilde bir sarmala sahip tip I kollajen sentezlenir ve pinguekula gelişir. Bu lezyon pterjium öncüsü olarak kabul edilir. UV radyasyon gibi çevresel iritanların antijenik uyarısı sonucu gelişen konjonktival inflamasyon ile mast hücrelerinden platelet aktive edici faktör (PAF), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi reaktif mediyatörlerin salınımı artar. Antijenik faktörlerin ve proinflamatuvar hücrelerin salınması sonucunda bu yapı pterjium dokusuna dönüşmektedir. Subkonjonktival dokuda inflamasyon daha da ilerler ve fibroblastlar aktive olur. Bu süreç korneal epitele doğru ilerler ve bowman membranı süreç içerisinde zamanla hasar görür. Sonuç olarak hem subkonjonktival dokuda hem de korneada fibrozis gelişir [7]

Patogeneze 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 defektif bölgeye amniyon membran veya konjonktival otogreft transplantasyonu uygulandığında limbal kök hücreleri ile ilgili olumlu sonuçlar ortaya çıktığı gösterilmiştir [68]

### **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 (HLA DR) dahil bazı immünolojik aktivite belirteçlerinin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Pterjium örneklerinin incelemesi sonucunda plazma hücresi, mast hücresi, lenfosit, dentritik hücre, CD 4+ ve CD 8+ T hücre sayısında belirgin oranda artış olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada erken dönemde pterjium gelişim sürecinin tip I, III ve IV hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiş ve pterjium dokularında anormal immünoglobulin depozitleri gösterilmiştir. [35], [63], [68]–[72]

Pterjium patogenezinde kemik iliği progenitör hücrelerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir [73]. Kornea stromasında normal şartlarda da kemik iliği progenitör hücreler bulunmaktadır [74][75]. Pterjiumun konjonktiva epitelinden mi, korneadan mı köken aldığını inceleyen çalışmalarda çalışmalarda pterjium dokusunda p63- $\alpha$ -

pozitif epitel hücresi kümelerinin varlığının histopatolojik olarak gösterilmiş olması pterjium dokusunun limbal epitel progenitör hücrelerden gelişim hipotezini desteklemektedir[70]. Ayrıca mezenkimal (STRO-1 pozitif) ve hematopoetik (CD34, AC133 veya c-kit pozitif) progenitörler de pterjium dokularında saptanmıştır [76]. Lee ve arkadaşlarının [77] 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 CD 34 ve c-kit-pozitif hücreler bulunduğu bildirilmiştir [77]. Ayrıca bu olgularda hem gözyaşı hem de kan dolaşımında VEGF, SCF (Stem Cell Factor) ve subtan P seviyelerinde artış saptanmış ve bu mediyatörlerin kemik iliği progenitör hücreler için bir sinyal görevi üsteleneceği bildirilmiştir.[10] [66]

### **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 [7]. Bu hipoteze göre inflamatuvar süreç hangi mekanizmayla etkinleşirse etkinleşsin, pterjium gelişimi ve büyümesi inflamatuvar mediyatörlerle ilişkilidir. Kronik UV-B maruziyetinde pterjium dokusunda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  seviyesinin arttığı ve bildirilmiştir ve bunların da diğer inflamatuvar mediyatörlerin ve MMP'lerin upregulasyonuna katkı sağladığı düşünülmüştür [78]. Yapılan bazı araştırmalarda siklooksijenaz-2'nin (COX2) de pterjiumda salgısının arttığı ve prostaglandin ürünleri oluşturarak inflamatuvar sürecin güçlenmesine neden olduğu gösterilmiştir [79]. 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 [80] [81]. Aynı zamanda pterjium dokusunda anjiyogenez inhibitörü olan trombospondin-1 (TSP-1) yokluğu gösterilmiştir. [71] [82]

Pterjium dokusunun proliferatif sürecinden, epitel ve fibroblast büyüme faktörleri olan EGF, HB-EGF, FGF-2 ve PDGF, vaskülarizasyonundan ise IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , VEGF ve FGF-2 gibi pro-anjiyogenik mediyatörler sorumlu tutulabilir [83]–[85]. Bir çalışmada endostatin ve trombospondin-1 gibi antianjiyogenik faktörlerin azaldığı bildirilmiş ve bu durumun pterjium dokusunda vaskülarizasyon artışına katkı sağladığı düşünülmüştür [71] [86]. Tüm bu faktörlerin aracılığıyla pterjium dokusunda Ets-1 transkripsiyon faktörü üzerinden yeni damar oluşum süreci tamamlanır [87]. Pterjium örneklerinde yapılan çalışmalarda lenfanjiyogenez sürecinin de aktif olduğu

ve lenfatik mikrodamar yoğunluğu ile nüks gelişimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [88].

Son yapılan çalışmalarda IL-17A eksprese eden CD4<sup>+</sup> T yardımcı 17 (Th17) hücrelerin de fibrozis sürecinden sorumlu olabileceği bildirilmektedir [89][90]. Özellikle pulmoner fibroziste tanımlanan fibrotik mekanizmalardan sorumlu tutulan IL-17'nin pterjium olgularında da yüksek olduğu saptanmıştır [91]. 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. [92]

#### **Epitelyal mezenkimal geçişin pterjium patogenezinde rolü**

Bir çalışmada immünohistokimyasal olarak bakılan örneklerde, pterjium epiteline E-kaderin downregülasyonu izlenmiş, beta-katenin ve lenfoid artırıcı faktör 1'in de intranükleer birikimi saptanmıştır. Bu çalışmada normal kornea epitelinden farklı olarak, snail & slug transkripsiyon faktörlerinin pterjium dokusundaki epitel hücrelerinin nükleuslarında bulunduğu ve sitokeratin 14,  $\alpha$ - düz kas aktin ( $\alpha$ -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. [93]

Jaworski ve arkadaşlarının [94] 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.

#### **2.4.5. Histopatoloji**

Pterjium, morfolojik olarak baş, boyun ve gövde olacak şekilde 3 kısımdan oluşmaktadır. Histolojik olarak ise epitel, bağ dokusu ve vasküler yapılardan meydana gelmektedir. İmmünohistokimyasal boyalarla pterjium dokusunda kollajen ve elastik liflerde meydana gelen değişiklikler ortaya çıkartılmıştır. Aktinik hasara uğramış ve sayıca artmış fibroblastlardan sentezlenen yeni fibril prekürsörlerin anormal matürasyonu (elastodisplazi) ve bunların sekonder dejenerasyonu (elastodistrofi) pterjiumun patolojik temelini oluşturur [95]

Limbal hücrelerin dejenerasyonunu takiben kornea-skleral limbal bariyer yıkılır ve kornea içine invazyon, konjonktival epitel hücrelerinin göçü (konjonktivalizasyon) başlar. Konjonktivalizasyon kronik inflamasyon, hücresel proliferasyon, bağ dokuda yeniden düzenlenme ve yeni damar oluşumları(anjiyogenezis) ile karakterizedir. Bu süreçte FGF, PDGF, TGF-  $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , sitokinler, MMP gibi birçok molekül rol alır ve bağ dokuda yeniden düzenlenme ve anjiyogenez ortaya çıkar [96][97].

Pterjium başında yer alan fibroblastlar, bowman tabakası ve epitel bazal membranı arasına 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 [98][99].

Pterjium epitel hücrelerinde en sık skuamöz metaplazi olmakla birlikte deskuamasyon, keratinizasyon, displazi görülebilmektedir. Artmış goblet hücre yoğunluğu nedeniyle, yüzeyde %87 oranında müsinöz hiperplazi gösterilmiştir. Kornea üzerindeki lezyonlarda goblet hücresi tespit edilmesi, lezyonun konjonktiva kaynaklı olduğunu göstermektedir[100]. İlerleyen pterjium dokusu önündeki korneada göllenen göz yaşı nedeniyle, Bowman membranında hemosiderin birikintilerinden kaynaklanan sarı-kahverengi renkte Stocker çizgisi görülebilir. Bu bölgede kornea düzleşmiştir ve göz yaşı göllenmesi olmaktadır. [101]

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. Aynı çalışmada olguların %66,7'sinde tek bir yüzeysel besleyici arter saptanmıştır. Daha sonra kanat şeklinde pterjiumun radyal damarlarını oluşturmak üzere dallanmaktadır [102] [103]. 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 saptanabilmektedir. İmmüno Floresan boyama ile pterjium kesitlerinde IgE ve IgG gösterilmiş ve tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun pterjium

gelişiminde katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. MMP ekspresyonunun değişmesinin korneal invazyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. [104] [105]

#### **2.4.6. Klinik bulgular**

Pterjium vakaları çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber gözlerde kızarıklık, yanma, irritasyon, lakrimasyon, yabancı cisim hissi ve fotofobi gibi şikayetlerle de karşımıza çıkabilmektedir. Tüm bunların yanı sıra hastaların büyük bir kısmı kozmetik açıdan rahatsız olmaktadır. Ayrıca kontakt lens kullanım açısından zorluk teşkil etmekte ve kuru göz bulgularında alevlenmeye sebep olmaktadır. Gözyaşı film tabakasının refraktif yüzeyinin bozulmasına ikincil olarak, astigmatizmanın indüklenmesi ile ya da görme aksının invazyonu ile görme keskinliği azalabilmektedir [106]. Görme aksını kapatan pterjium olgularında görme keskinliği ve görme alanı önemli derecede etkilenmiştir. Daha hafif olgularda ışık saçılması, kontrast sensitivite bozukluğu, gece görmede zorlanma gibi şikayetler ortaya çıkmaktadır [2] [27] [107]. Astigmatizma derecesini etkileyen faktörler pterjiumun büyüklüğü ve invazyon derecesi, korneal elastisite, mekanik kuvvetlerin gücü ve korneanın bu kuvvetlere karşı direnci olarak gösterilmiştir. Sıklıkla kurala uygun bir astigmatizma oluşmaktadır. Bunun nedeni ise pterjiüma bağlı horizontal eksende korneal düzleşme, dikey eksende 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. Cerrahi öncesi astigmatizma ne kadar yüksekse, cerrahi sonrası düzelme de o kadar fazladır [108][109]. Çok ileri ve nüks pterjium olgularında subkonjonktival dokunun medial kantus ve forniks bağ dokusu ile sıkı bağlantılar oluşturması semblefaron ve bazen medial rektusa kadar ulaşarak adezyonlara, glob hareketlerinde kısıtlanmaya ve diplopiye neden olmaktadır. [16]

Pterjiumun başlık kısmının ön tarafında kornea epitelinin altında Fuchs yamaları denilen, düzensiz, gri ve küçük opasiteler gözlenebilir. Bu opasiteler, pterjiumun aktif olmayan dönemlerinde izlenen, korneanın derin katmanlarındaki konjonktivanın epitel adacıklarından oluşan gömülü mikrokistlerdir [110].

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 limbusla sınırlı, primer pterjium grubudur. Minimal olacak şekilde korneal invazyon görülebilir. Semptom yoktur veya minimal düzeydedir. Morfolojik açıdan kendi içerisinde üç farklı tipi mevcuttur.

- **Fibröz**: Küçük beyaz renkli, limbusa paralel, halka şeklindeki lezyonlardır. Bu tip pterjiumlarda vaskülarizasyon çok azdır.

- **Pinguekular**: Limbus düzeyindedir ve baş kısmı korneaya invazyon göstermez, beden kısmında medial kantustan horizontal uzanım gösteren vaskülarizasyon mevcuttur; ancak çoğu kez çevredeki sağlıklı konjonktivadan ayırt etmek mümkün olmaz.

- **Klasik**: Pterjium yapısının tüm bölümleri izlenir. Baş kısmı korneaya 1-2 mm lik invazyon yapmıştır.

**Tip II pterjium**; Korneaya 2-4 mm kadar invazyon yapan ancak optik zon tutulumu meydana getirmeyen pterjium tipidir. Gövde kısmında horizontal vaskülarizasyonlar mevcuttur. Primer veya nüks pterjium şeklinde izlenebilir. Hastalar görme bulanıklığı ve gözde irritasyon bulguları ile başvururlar.

**Tip III pterjium**; Korneal invazyonu 4 mm ve üzerinde olan, optik zon kapatan ve görme kaybına neden olan en ileri pterjium formudur. Bu tip pterjiumlar da primer ve nüks pterjium şeklinde izlenebilir. Adezyon yapabilir ve medial rektus veya lateral rektus kaslarından birini içine alarak hareket kısıtlılığına sebep olabilir. Fornikslere kadar ulaşırsa semblefarona neden olabilir. [111] [112]

Pterjium gelişimi lokasyon ve boyutuna göre beş evreye ayrılmıştır.

**Evre I**: İrritasyona bağlı konjonktivit: Belirgin bir lezyonun gözlenmediği, pterjiumun başlangıç düzeyindeki evresidir. Konjonktivit bulguları hakimdir. Konjonktival damarların çapı ve sayısı normalden fazladır. Hastalar kuru göz belirti ve semptomları ile başvururlar.

**Evre II**: Konjonktival pinguekula ve pterjium: Burada belirgin lezyon mevcuttur. Anormal vaskülarizasyon ve inflamasyon hakimdir. Hastalar yabancı cisim hissi, yanma, kaşınma gibi irritasyon semptomları ile başvururlar.

**Evre III**: Limbal pterjium: Burada pterjium başı genellikle limbustadır. Korneaya minimal invazyon başlamış olabilir. Anormal vaskülarizasyon ve fibroproliferasyon hakimdir.

**Evre IV:** Korneal pterjium: 2 mm veya daha üzerinde korneal invazyon yapmış pterjium vakalarıdır. Yoğun vaskülarizasyon mevcuttur ve dejeneratif süreç başlamıştır. Granülasyon dokusu Bowman membranı ile kornea epitelı arasına kadar ilerlemiştir. Stocker çizgisi bu evrede görülebilir, ayrıca korneal ödem ve delleri keratopatısı de izlenebilir. İnflamasyon nedeniyle veya korneada sinir uçlarına etki ettiğı için ağrı hissi de eşlik edebilir.

**Evre V:** Birleşik pterjium: Lezyon Bowman membranından korneal stromaya doğru ilerlemiştir. Bilateral pterjiumlarda, kimyasal maddelere maruz kalma ve travma sonrası veya nüks pterjiumlarda, hızlı progresyon sonucu görülmektedir. Astigmatizmaya bağı görme bozuklukları daha çoktur, hastaların şikayetleri daha ciddi ve daha sık olmaktadır. [107] [113] [114]

#### 2.4.7. AYIRICI TANI

**Psödopterjium:** Gerçek pterjium, konjonktivanın korneayı aktif olarak invaze ettiğı dejeneratif ve hiperplastik bir doku iken; psödopterjium, korneal travma, kimyasal maruziyet veya cerrahi sonucu oluşabilen fibrovasküler dokudur. Aralarında en önemli fark pterjium limbus ve korneaya tamamen yapışık iken, psödopterjium limbusu atlayıp direk korneaya tutunur ve altından bir prob rahatlıkla geçebilir. Gerçek pterjium sadece palpebral aralığın medial veya lateralinde yer alırken, psödopterjium kornea çevresinde herhangi bir lokalizasyonda yerleşebilir

**Pinguekula:** Kapak aralığında olup, limbusu aşmayan, sarı renkli, oval lezyonlardır. Genellikle asemptomatik olup, cerrahi sonrası nüks etmesi beklenmez.

**Konjonktival hemanjiom:** Subkonjonktival alanda salkım şeklinde kan damarları izlenmektedir.

**Granülom:** Travma veya cerrahi sonrası oluşan yumuşak ve kabarık lezyondur.

**Yabancı cisim:** Limbus veya limbal konjonktivadaki yabancı cisimler tedavi edilmediğinde hızlı bir şekilde o bölgede fibrovasküler proliferasyona ve inflamasyona sebep olur. Bu durum, pterjiума benzer bir görüntünün oluşmasına neden olabilir.

**Konjonktival İntraepiteliyal Neoplazi(kin):** Tek taraflı, papillamatöz, kadife benzeri veya lökoplakik (beyaz), genellikle kabarık, vaskülarize, kanat şeklinde olmayan, jele benzer yapıda bir kitle olarak karşımıza çıkar. Sadece kapak aralığında

değil korneanın herhangi bir bölgesinde görülebilir. Biyopsi sonrası patolojik değerlendirmede, epitel bazal membranının sağlam olduğu görülür.

**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

**Nodüler episklerit:** İrregüler konjonktival ve episkleral damarlanma ile karakterize, yüzeysel yuvarlak şekilli lezyonlardır. Lokalize ağrıya neden olabilir.

**Tarrien marjinal dejenerasyon:** 20-40 yaş arası kişilerde görülen ve neovaskülarizasyon, opasiteler ve bazen de lipid birikintilerinin eşlik ettiği korneal periferik incelmeye. 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.

**Fliktenül:** Enfeksiyon sonrası oluşan fibrovasküler lezyonlardır. Damarlar telenjektatik karakterdedir. Lezyonun yüzeyi ülser olabilir ancak kabarıklık beklenmez. Çocuklarda ve infantlarda hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili olabilir.

#### **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 [112][113][115][114]

Pterjium ön tanısı ile eksize edilen preparatların değerlendirildiği bir çalışmada elde edilen veriler %5 olguda oküler yüzey skumöz hücreli neoplazmi, %6 olguda edinsel melanozis gibi riskli oküler yüzey lezyonlarının histopatolojik olarak saptandığını bildirmişlerdir. Bu nedenle pterjium dokusu cerrahi olarak eksize edildikten sonra elde edilen dokunun histopatolojik incelemeye gönderilmesi gerekliliği göz ardı edilmemelidir. Aksi davranışların hem etik açıdan hem de medikolegal olarak sorun yaratabileceği aşıkardır. [70]

## **2.4.8. TEDAVİ**

### **2.4.7.1. Tarihçe**

Milattan önce (MÖ) 1000 yıllarında Mısır'da yaşayan Susruta, ilk kez pterjiumun tanımını yapmış ve cerrahi tedavisinden bahsetmiştir. MÖ 496 yılında ise Hippocrates, pterjium medikal tedavisi için kurşun, bakır, çinko, demir, safra sıvısı, idrar ve anne sütü içeren göz damlalarını kullanmış ancak cerrahi tedaviden bahsetmemiştir. 1385 – 1468 yıllarında Amasya'da yaşamış Şerefeddin Sabuncuoğlu, kanca yardımıyla pterjiumun kaldırılmasını takiben at tüyünü altından geçirerek bağlanması, eksize edilmesi ve dokunun kazınmasını tanımlamıştır. [116]–[118]

19. yüzyılda cerrahi teknikler ve aletler geliştikten sonra pterjium cerrahisi ile ilgili teknikler de tanımlanmaya başlanmıştır. 1872 yılında Arlt, ilk kez skleral açıklığın kapatılması için eksizyon sonrası otolog veya homolog konjonktivayı kullanmıştır. 1911 yılında Morax ve Magitot homolog kornea greftlerini denemeye başlamışlar. Magitot 1913 yılında pterjium olgularına penetran keratoplasti uygulamış ancak bu teknikle başarılı sonuçlar elde edemediğini bildirmiştir. Yine aynı yıl Terson, X ışınları kullanarak ilk kez radyoterapiyi gündeme getirmiştir.

Elsching, 1926'da skleral açıklığın kapatılması için lateral taraftan konjonktiva transpozisyonu yapmıştır. Amarin, 1936'da diatermi ile koagülasyonu; Burnam ve Neil, 1941'da radon ile radyoaktif tedaviyi. D'Ombrain (1948) çıplak sklera tekniğini, Haik (1957) Stronsiyum 90 (Sr 90) ile topikal beta terapiyi kullanmıştır. 1962 yılında ilk kez Meacham amniyotik dokuları kullanmaya başlamıştır.

Konjonktiva otogreft oküler yüzeye ilk kez konjonktival epitel bozukluğu olan hastalar üzerinde Thoft tarafından 1977 yılında uygulanmıştır. Pterjium cerrahisinde ise konjonktival otogreft ilk kez 1985 yılında Kenyon tarafından uygulanmıştır. 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 öne sürmüştür. 1989 yılında Limbal Konjonktival otogreft transplantasyon prosedürünü tanımlayarak cerrahi sonuçlarını bildirmiştir. [111], [119], [120]

### **2.4.8.1. Tedavi Endikasyonları**

Pterjium tedavisinde öncelikli olarak konservatif tedavi önerilir. Fakat görme keskinliği azalması, belirgin kozmetik deformite, medikal tedaviyle azalmayan

rahatsızlık hissi, sekonder oküler motilite sınırlılığı, görme eksenine doğru progresif büyüme söz konusu ise cerrahi tedavi gerekir. Rekürren pterjium olgularının sıklığı yüksek olup daha agresif seyirli olmaktadır. Bu yüzden cerrahi öncesi primer eksizyon için gerekli endikasyonlar mutlaka iyi analiz edilmelidir. [121]

#### **2.4.8.2. Konservatif ve medikal tedavi**

Etiyolojide temel olarak sorumlu tutulan UV ışınlarından korunmak tedavinin en önemli basamaklardan birisidir. UV radyasyondan korunmak için gözlük camları ve lens kaplamaları teknolojisinde yeni gelişmeler mevcuttur. Organik lenslerin mineral camlara göre daha hafif ve dayanıklı olması, UV ışınlarına karşı korumanın daha etkili olması sebebi ile günümüzde kullanımı yaygınlaşmıştır. Coğrafi enlemleri farklı olan yerlerde UV ışınlarına kronik maruziyet de aynı olmadığı için her enlem için farklı özellikte lensler ve kaplamalar kullanılmaktadır.

Tropik bölgelerde yaşayanlar için UV – 400 filtreli ve antirefle kaplamalı orta gri lensler, çöl ikliminde yaşayanlar için ise UV filtreli, kahverengi lensler uygun görülmüştür. Kontrast sensitivite düşük olan alanlarda sarı veya amber renk lens kullanılabilir. Yeşil-mavi aynalı lensler renkli görmede en az distorsiyona neden olan lensler olup, UV kaplama eklendiğinde %99 oranında koruma sağlarlar. Açık renk irise sahip kişiler güneş ışınlarının pik yaptığı saatlerde açık ortamlarda bulunmamalı, UV ışınları geçirmeyen ve koyu renkli lensler tercih etmelidirler. [5], [113]

Rüzgâr, toz, sigara dumanı, egzoz gazları, yüzme havuzu suyunda bulunan klor gibi kimyasallar, kuru hava gibi diğer çevresel faktörlerin kronik maruziyetinden kaçınılmalıdır. Göz yaşı film tabakasında meydana gelen bozulmalar ile pterjium bulguları arasında korelasyon mevcuttur. Yeterli su alınması, gerektiğinde suni göz yaşı kullanımı ile oküler yüzeyin hidrasyonu sağlanmalıdır. Soda ve meyve suları su ile aynı etkiyi göstermezlerken, fazla alkol alınması dehidratasyonu daha da arttırmaktadır. Gerekli vakalarda siklosporin göz yaşı üretimini arttırması ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle kullanılabilir. [113]

Pterjium gelişiminin oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve irritanlara kronik maruziyet inflamasyonu arttırmaktadır. İnflamasyon kontrolünde, medikal tedavi ve uygun diyet önemlidir.

**Non-streoid antiinflamatuvar ilaçlar:** İndometazin, diklofenak sodyum, ketorolak içeren ilaçların kısa süreli kullanımı pterjium medikal tedavisinde uygundur.

**Topikal steroid damlalar:** Loteprednol etabonat, florometalon asetat, deksametazon fosfat içeren ilaçların kullanımı uygundur.

**Topikal dekonjestan damlalar:** Tetrahidrazolin ve nafazolin içeren damlalar vazokonstriksiyon sağlayarak ve vasküler aktiviteyi azaltarak fayda sağlarlar.

**Diyet:** Omega-6'dan fakir ve omega-3'den zengin beslenmenin vücutta inflamatuvar sitokinleri azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca C vitaminin yara iyileşmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir [122][123] [117]

#### **2.4.8.3. Lazer Tedavisi**

Pterjium tedavisinde denenmiş olan bu lazer tedavileri tam olarak klinik pratiğe girmemiş olmakla beraber yayınlanmış olan bazı çalışmalar mevcuttur. Genellikle cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalara uygulanmaktadır.

*Argon lazerle yapılan teknikte* oluşturulan ısı ile baş ve gövdedeki damarların fotokoagülasyonu ve obliterasyonu sonucu lezyonun regresyonu amaçlanmaktadır. Küçük pterjiumlarda, estetik amaçla, kontakt lens intoleransı olan hastalarda ya da hasta cerrahi istemediğinde alternatif olarak uygulanabilmektedir [124] [110]

*YAG lazer fotokoagülasyonda*, Tsubota'nın oküler dokuları erbium: YAG lazer ile ablasyona uğratmasından yola çıkılarak bu sistemin pterjium cerrahisinde bir lazer bıçağı şeklinde kullanılabileceğini öne süren uygulamalar olmuştur. Ancak bu teknik, henüz pratikte kabul görmüş değildir. [125][126]

*Excimer lazer fotoablasyon* cerrahi tedaviye adjuvan olarak uygulanan bir yöntemdir. Amaç, pterjiumun başı eksize edildikten sonra fotokeratektomi yapmak suretiyle düz, pürüzsüz ve şeffaf bir kornea elde etmektir. [127] [128]

*Fotodinamik tedavi* intravenöz verteporfin infüzyonu sonrası 689 nm dalga boylu lazer ile pterjium dokusundaki vasküler yapılarda fototromboz meydana getirilir. Pterjium fibroblastlarında LDL reseptör sayısında artış tespit edilmesi üzerine fotodinamik tedavinin uygulanabilirliğinden söz edilmiştir. [129], [130]

#### **2.4.8.4. Cerrahi Tedavi**

Pterjiumun asıl tedavisi cerrahidir. Amaç patolojik dokuların oküler yüzeyden tamamen temizlenmesi ve buna bağlı optik ve kozmetik problemleri ortadan

kaldırılmasıdır. Cerrahın tecrübesine, pterjiumun özelliğine ve hastaya bağlı farklı teknikler uygulanabilir. Yeni tekniklerin geliştirilmesi adına yapılan çalışmaların temel nedeni ise nüks oranlarının istenilen seviyede olmamasıdır. [116], [117]

#### **Cerrahi tedavi endikasyonları:**

- Görme aksına uzanan veya uzanma ihtimali yüksek olan pterjium vakaları
- Astigmatizmaya neden olması nedeniyle görme kalitesinin düşmesi
- Sık tekrarlayan inflamasyon
- Daha ileri pterjiumlarda göz hareketlerinde kısıtlılık
- Atipik görünümde olup displazi riski bulunması
- Kozmetik rahatsızlık

Pterjium eksize edildikten sonra geride kalan skarın ne boyutta ve ne derinlikte olacağı önceden kestirilemeyebilir. Özellikle derine penetre olmuş pterjiumlarda rezidüel skarın görme keskinliğini düşürme ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle pterjium dokusunun santral korneaya ilerlemesini beklemeden eksizyon yapılması, geride kalacak olan kornea skarının görme keskinliğini etkileme ihtimalini de azaltacaktır. Eksizyon sonrası oluşan skar irregüler astigmatizmaya yol açtığında veya görme keskinliğini etkilediğinde excimer lazer ile müdahale edilebilir. [131]

Seçilecek tedavi yöntemi pterjium tipine göre değişmektedir. Düşük grade pterjiumlarda basit eksizyon yeterliyken, daha yüksek grade olgularda ve nüks vakalarında bariyer cerrahileri daha öncelikli tercih edilen tekniklerdir. Bariyer cerrahisinde amaç limbus bölgesinde biyolojik ya da mekanik bir bariyer oluşturarak nüksü önlemektir. Tüm yöntemlerde pterjiumun oküler yüzeyden çıkarımı temel olarak aynıdır. Açıkta kalan sklara yüzeyinin kapatılmasında kullanılan yöntemler farklılıkları oluşturmaktadır. Sklara yüzeyinin kapatılmasında, primer konjonktival kapama, konjonktival rotasyon flepleri, konjonktival otograft, limbal konjonktival otograft, amniyotik membran transplantasyonu, lameller ve penetran keratoplasti, kültüre edilmiş konjonktival epitel transplantasyonu ve müköz membran grefti uygulanmaktadır. [114], [117], [121], [132]

#### ***Çıplak Sklara Tekniği***

İlk kez D'Ombrain tarafından tanımlanmıştır ve teorik olarak en hızlı ve kolay uygulanabilir yöntem olsa da %88'e varan kabul edilemez seviyede nüks oranları

bildirilmektedir. Bu teknikte eksizyon sonrası açıkta kalan skleranın üzerine doku yerleştirilmez ve kendiliğinden kapamaya izin verecek şekilde çıplak bırakılır.

Bu teknikte cerrahi sonrası skleral yatakta küçük doku artıkları kalma riski nedeniyle tekrar pterjium proliferasyonu gelişme riski yüksektir. Bu nedenle çıplak çeşitli adjuvan tedavilerle birlikte uygulanmaktadır. [133]–[135]

### **Primer Konjonktival Kapama**

Pterjium eksizyonundan sonra konjonktival yara kenarları birbirine sütüre edilerek açıkta kalan alan kapatılır. Nüks oranları farklı serilerde %2-60 arasında değişmektedir. [136]–[138]

### **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 sadece konjonktival parça alınır. [111], [119], [120], [139], [140]

Konjonktival otogreft bir bariyer özelliği göstermekte ve konjonktivanın tekrardan korneaya doğru olası vaskülarizasyonunu önlemektedir. Konjonktivadan greft alınması, bu bölgede fibrotik değişikliklere ve subkonjonktival yapışıklıklara sebep olabileceği için glokom cerrahisi planlanma ihtimali olan hastalarda üst konjonktival alan korunmalıdır. Konjonktival otogreft tekniğinde nüks oranları cerrahin tecrübesine ve tekniğin uygulanışına göre %2-40 arasında değişmektedir. [113], [117], [132], [141]

Avustralya'da uygulanmaya başlanan PERFECT kısaltması ile adlandırılan “pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplantation” teknik ile, hastaların 1 yıldan uzun süren gözlemlerinde %1,6'lık bir rekürrens oranı saptanmıştır. Hastalardan pterjium eksizyonu sonrası geniş tenon dokusu eksizyonu yapılır ve üst bulber konjonktivadan büyük ve çok ince bir greft alınarak eksizyon sahasına sütüre edilir.[142] Hirst ve ark. tarafından yayınlanan PERFECT tekniğini uygulandığı 1000 vakalık büyük bir seride sadece 1 hastada nüks gözlenmiştir. [143]

Konjonktival otogreft, açıkta kalan skleral alana fibrin doku yapıştırıcısı kullanarak uygulanabilir. Fibrin doku yapıştırıcısının kullanılmasının avantajları; sütürasyon süresinin kalkması ile cerrahi sürede azalma, ameliyat sonrası hastalarda yanma, batma, yabancı cisim hissi gibi şikayetlerin azalması, suture bağlı inflamasyonun olmaması olarak sıralanabilir. Dezavantajlarından bahsederek yüksek maliyetli olması, sığır komponentlerine bağlı prion geçişi ve viral (özellikle HPV B19) enfeksiyonların geçişini gösterebiliriz. [144][145]

### **Limbal Konjonktival Otogreft**

Konjonktival otogreftten farklı olarak limbal konjonktival otogreft kullanılan durumlarda alınan konjonktival otogreft limbuslar karşılık gelecek şekilde suture edilir. Limbusta korneal epitelyal kök hücreler yer almaktadır. Bu durum pterjium ekzizyonu sırasında hasar görmüş kornea epiteli hücrelerinin rejenerasyonuna yardımcı olur ve olası konjonktival invazyona karşı bariyer görevi görür. Yapılan çalışmalarda primer pterjium için konjonktival ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinin ikisinin de başarılı olduğu; ancak nüks pterjiumlar için limbal konjonktival otogreft tekniğinin nüks oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. [140][146]–[150]

### **Konjonktival Rotasyon Flepleri**

Konjonktival Z-plasti olarak bilinen konjonktival rotasyon flebi 1942’de ilk kez Stocker tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde pterjium başı çıkarıldıktan sonra limbus düzeyinde sadece baş kısmı eksize edilir, daha sonra alt ya da üst bulber konjonktiva üzerinde Z-plasti insizyonları yapılır. Konjonktiva ve tenon diseke edilerek iki flep elde edilir. Normal konjonktivaya sahip periferik flep, limbus kenarına episkleraya suture edilir. Pterjium gövdesini içeren merkezi flep ise geriye, bulber konjonktivaya yönlendirilir. Bu teknikle nüksü önlemek için hasarlanmış limbus sağlam konjonktiva ile kapatılmaktadır. [151] [152]

Konjonktival transpozisyonel flepler dokular üzerinde daha az torsiyon sebebiyet verir ve ameliyat sonrası erken ve geç dönemde daha iyi kozmetik sonuçlara sahiptir. Bu teknik, özellikle konjonktiva yetersizliği olan hastalarda öncelikli olarak tercih edilebilecek bir yöntemdir. [153][154]

Bu yöntemde nüks oranlarının konjonktival otogreftte benzer olduğu görülmektedir. Otogreftleme yönteminde komplikasyonların daha sık olduğu göz önüne alındığında ideal hastalarda bu tekniğinin kullanılması daha uygun gözükmemektedir. Ayrıca transpozisyonel greft tekniğinde damar yapısı korunmuştur ve greft kaybı, inversiyon riski yoktur. Böylelikle daha iyi iyileşme süreci ve düşük greft nekrozu riski mevcuttur. Bununla birlikte, transpozisyonel flep tekniği daha geniş greftleme gerektiren büyük pterjium olgularında uygun değildir. [155], [156]

### **Amniyon Membran Transplantasyonu (AMT)**

Amniyon membran, plasentanın en iç tarafında yer alan bir katmandır. Bazal membranı kalındır, stroması ise tip 1,3,4,5 kollajen, laminin ve proteoglikanlar içeren avasküler yapıdadır. Amniyon membran adezyon, migrasyon ve differensasyonu artırarak epitelizasyonu hızlandırmaktadır. Ayrıca inflamasyonu azalttığı, neovaskülarizasyonu ve fibrozisi baskıladığı da bildirilmiştir. [157] [158], [159] Amniyon membranında HLA I ve HLA II antijen ekspresyonunun bulunmaz. Bu nedenle uygulama sonrası immünsüpresif tedavi ihtiyacı yoktur. Amniyon membran elektif sezaryen vakalarında steril şartlarda alınır. Taze olarak veya dondurularak 70 güne kadar saklanılabilir [147] [148] [160]

Geniş nüks veya çift başlı pterjiumlarda oluşan geniş doku defektlerinde konjonktival otogreftin yeterli olmadığı olgularda, ilerde filtrasyon cerrahisi gerekebilecek olgularda, daha önce konjonktival otogreft yapılmış nüks pterjiumda ve skarlı bulber konjonktivası olan gözlerde AMT özellikle yararlıdır. Nüks pterjiumda daha önce geçirilen cerrahiler nedeniyle çevrede skarlaşmamış normal konjonktiva dokusu azdır, forniks kısalmış olabilir, semblefaron ve hareket kısıtlılığı bulunabilir. Bu olgularda konjonktival otogreft AMT ile kombine kullanılabilir.

Tek kat veya çift kat olarak sütür veya fibrin yapıştırıcısı ile kullanılabilir ve nüks oranları %10-25 arasında değişmektedir. Nüks oranları. AMT komplikasyonları içinde önemli bir komplikasyon piyojenik granülomdur ve başka ciddi komplikasyon da saptanmamıştır. Temin etme zorluğu, gerekli saklama koşulları, kontaminasyonu riski, allojenik materyal olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. [141], [160], [161]

### **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 fikse edilir. Bu teknik özellikle optik aksı kapatan ileri pterjium olgularında uygundur. Teknik olarak zorluğu, pahalı olması, grefte bağlı komplikasyonlar ve enfeksiyon riskinin yüksek olması dezavantajlarıdır. Lamellar keratoplasti tekniğinde nüks oranları %6-30 arasında değişmektedir [162]–[164]

### **Müköz membran greftleri**

Konjonktivanın yeterli olmadığı olgularda ve nüks pterjiumlarda alt dudaktan müköz membran grefti kullanılabilir. Ancak müköz membran greft ile kozmetik sonuçlar başarılı değildir. [165], [166]

**Tablo 1:** Cerrahi tedavilerin avantaj ve dezavantajları

| <b>TEKNİK</b>                | <b>AVANTAJ</b>                                                                                                                                                                                                                    | <b>DEZAVANTAJ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Çıplak sklera tekniği</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolay uygulanır</li> <li>• Kısa cerrahi zaman</li> </ul>                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek nüks oranları</li> <li>• Olası rahatsızlık ve ağrı</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Konjonktival otogreft</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük nüks oranları</li> <li>• Kolay uygulanabilir (transpozisyonel flep ile karşılaştırıldığında)</li> <li>• İyi kozmetik sonuçlar</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzun cerrahi</li> <li>• Olası rahatsızlık ve ağrı</li> <li>• Konjonktiva yetersiz olan hastalarda uygulanamaz</li> <li>• Graft kaybı / yer değiştirme riski (sütürsüz fiksasyon)</li> <li>• Konjonktival sikatrizasyon riski</li> <li>• Büyük kusurların kapatılmasındaki zorluk</li> </ul> |
| <b>Amniyotik membran</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uygulaması daha kolay (konjonktival otogrefte göre)</li> <li>• Büyük lezyonları örtmek için kullanışlıdır</li> <li>• Konjonktival koruma sağlar</li> <li>• Kısa cerrahi zaman</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha yüksek nüks oranları (konjonktival otogrefte kıyasla)</li> <li>• Graft kaybı / yer değiştirme riski (sütürsüz fiksasyon)</li> <li>• Olası rahatsızlık ve ağrı (sütür destekli fiksasyon)</li> </ul>                                                                                    |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjonktivanın yetersiz olduğu hastalarda uygulanabilir</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Konjonktival transpozisyonel flep</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük nüks oranları</li> <li>• Düşük greft kaybı veya nekroz riski</li> <li>• Vasküler pedikül nedeniyle daha iyi greft iyileşmesi</li> <li>• Kısa cerrahi zaman</li> <li>• Cerrahi sonrası daha iyi kozmetik sonuçlar</li> <li>• Konjonktivanın yetersiz olduğu hastalarda uygulanabilir</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zorlu teknik (konjonktival otogrefti ile karşılaştırıldığında)</li> <li>• Büyük kusurların örtülmesinde zorluk</li> <li>• Olası rahatsızlık ve ağrı (dikiş destekli fiksasyon)</li> </ul> |

#### 2.4.8.5. Adjuvan Tedavi

Daha önce bahsedilen tüm bu cerrahi tedavi seçeneklerine nüks oranlarını azaltmak amacıyla eklenen çeşitli ajanlar adjuvan tedaviler içerisinde yer almaktadır.

**Kortikosteroid:** Pterjium tedavisinde inflamasyonu baskılamak amacıyla cerrahi sırasında ve cerrahi sonrası kullanılmaktadır. [167]

**Mitomisin C (MMC):** DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonu yapan bir antibiyotik ve antineoplastik bir ajandır. TGF- $\beta$ , VEGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin inhibisyonunu sağlayarak, pterjium nükslerinin önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. MMC, ilk olarak 1963'te Kunitumo ve Mori tarafından 0,4 mg/ml'lik konsantrasyonda pterjium cerrahisi sonrası 1-2 hafta boyunca 4x1 topikal damla şeklinde kullanılmıştır.[168]–[170] MMC uygulanan bazı çalışmalarda nüks oranı %0'a kadar düşerken, özellikle çıplak sklera tekniği ile birlikte uygulandığında literatürde %40'a varan nüks oranları belirtilmektedir. [174-176]

Her ne kadar pterjium nüksünü önlemede etkin olduğuna dair pek çok sayıda yayın olsa da MMC'nin topikal kullanımına bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar skleral ülser, nekrotizan sklerit, perforasyon, iridosiklit, katarakt, enfeksiyon, glokom, skleral kalsifikasyon gibi geniş bir yelpazededir. Bu komplikasyonlar çok erken dönemde görülebileceği gibi ameliyattan yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. [177-181] MMC hem cerrahi sırasında hem de cerrahi sonrası

kullanılabilir. Benzer etkinlikler göz önüne alındığında yan etkileri göz önüne alınarak en düşük dozda kullanılması uygundur. Yaygın olan kullanım şekli %0.02 (0,2 mg / mL) konsantrasyonda 3 dakikalık uygulamadır. [177- 180]

Tüm bu etkiler göz önüne alındığında MMC kullanılarak uygulanan cerrahiler sonrası hastaların uzun dönem yakın takibi gerektiğinden MMC kullanımını özellikle nüks vakalarına saklamak daha akılcı bir yol gibi gözükmektedir [175].

**5-Florourasil (5-FU):** Bir pirimidin analogu antimetabolit olan 5-FU, timidilat sentetazı inhibe eder ve kornea epitelyal hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu önler. Literatürde çeşitli teknikler ile birlikte kullanımında %5 ile %25 arasında değişen nüks oranları bildirilmiştir. 25-50 mg/ml konsantrasyonunda 3-5 dakika intraoperatif kullanımı MMC kullanımına göre daha az maliyetlidir. Fakat tedavi sonrası izlemlerde MMC kadar etkili olmadığı görülmüştür. [183-186]

Pterjium cerrahisinde intraoperatif 5-FU kullanımından sonra sadece küçük veya geçici advers olaylar bildirilmiştir. Daha yüksek dozda kullanıldığı glokom cerrahilerinden sonra skatrisyel ektropiyon, punktal-kanaliküler darlık, persistan epitel defektleri, spontan bleb rüptürü ve bakteriyel ülserasyonlar gibi ciddi yan etkiler gözlenebilmektedir. Düşük dozlarda bile toksisite riski mümkün olduğundan, oküler yüzey hastalığı olan hastalarda 5-FU kullanımı önerilmez. [171], [186], [188], [189]

**Thiotepa:** Nitrozüre grubu bir alkilleyici olan Thiotepa çoğalan dokularda mitoz bölünmeyi inhibe eder. Önceki dönemlerde pterjiumun cerrahi sonrası topikal olarak kullanılmıştır ancak günümüzde artık tercih edilmemektedir. Çünkü kapaklarda siyah pigment birikimine, kapak cildinin hiperpigmentasyonuna ve ayrıca sık olarak alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. [190]–[193]

**Siklosporin A(CsA):** Beauveria nivea'dan izole edilen bir polipeptit olan CsA, T hücre regülasyonu ile anti-inflamatuar ve immünsüpresif etki gösteren ve cerrahi sonrası dönemde kullanıldığında pterjium rekürrensini anlamlı şekilde azaltabilen bir ajandır [24] [183]. Ek olarak, Siklosporin A, VEGF tarafından tetiklenen anjiyogenezi de inhibe eder. Siklosporin A, bu iki yolun inhibisyonu ile cerrahi sonrası nüksün önlenmesinde etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. [24] [185] [202] Yapılan birçok çalışmada cerrahi sonrası dönemde kullanılan CsA tedavisi ile nüks oranlarında 2-7 kat azalma saptanmıştır [187]–[189]. Zhang Qing ve ark. [190] tarafından yapılan

7 çalışmayı içeren meta analizde, topikal siklosporin A'nın tüm cerrahi teknikler ile kombine edilmesi sonucu nüks oranlarında azalma olduğu görülmüştür.

**Anti Vasküler endotelial growth faktör (Anti-VEGF):** Son zamanlarda pterjium tedavisinde kullanımı ile ilgili sıkça çalışmalar yapılmaktadır. Khalfaoui ve arkadaşları [191], VEGF'nin tekrarlayan pterjiumlarda aşırı eksprese edildiğini ve pterjium nüksünde anjiyogenez ve neovaskülarizasyonun önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Alınan pterjium dokusunda bakılan VEGF düzeylerinin normal konjonktival dokudan alınan örneklerdeki VEGF düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun üzerine anti-VEGF'lerin cerrahi sonrası dönemde nüksleri önlemek amacıyla subkonjonktival veya topikal olarak kullanımı konusunda çok sayıda çalışmalar yapılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. [71], [173], [194-198]

Ameliyat sonrası subkonjonktival bevacizumabın tek bir uygulaması iyi tolere edilse ve kornea kan damarlarının sayısını ve kalibresini düşürse bile, bu etki yetersiz ve geçicidir. Ameliyattan sonraki ilk yılda tekrarlanan enjeksiyonlar, yüksek nüks oranını önlemeye yardımcı olabilir; bununla birlikte, çoklu veya artan dozların yan etkileri, ilacın yüksek maliyeti ele alınmalı ve bevacizumab'ın iyi bir adjuvan olarak kanıtlanması için daha ileri değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır. [193], [194]

**Radyoterapi:** Pterjiumun tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılan en eski yöntemlerden birisi olan radyoterapi., arteriyollerin obliterasyonu sağlayarak ve fibroblastların proliferasyonunu baskılayarak etki gösterir. Hemen her zaman çıplak sklera tekniği ile birlikte kullanılır. [195]–[197] Radyoterapi sonrası konjonktival skar, kornea opasite gelişimi, katarakt, granülom oluşumu, skleral atrofi, skleral ülser ve semblefaron oluşumu gibi olası ciddi yan etkileri ortaya çıkabilir. Uygulamadaki zorluklar, yüksek maliyet ve olası ciddi komplikasyonlar göz önüne alındığında, yaygın olarak tercih edilmemektedir.[198], [199]

Tüm adjuvan tedaviler dozaj, zaman ve uygulama şekilleri konusunda hala standardizasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca kullanılan adjuvan tedavilere bağlı gelişen yan etkiler çok agresif klinik tablolara sebebiyet verebilmektedir. Bu nedenle en önemli husus cerrahi öncesinde adjuvan tedavilerden fayda görecekt hastaların nüks için risk faktörleri de ele alınarak doğru tespit edilmesidir. Nükslerin %97'si ilk 1 yıl içinde görüldüğü için cerrahi sonrası en az 1 yıllık yakın takip gereklidir.

#### 2.4.8.6. PTERJİUM CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI

Pterjium cerrahisi komplikasyonlarını üç ayrı grupta değerlendirebiliriz

**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, tenon kisti, 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.

| ADJUVAN TEDAVİ                   | AVANTAJ                                                                                                                             | DEZAVANTAJ                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Topikal MMC</b>               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nüks oranında anlamlı düşüş</li></ul>                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük tolere edilebilirlik</li><li>• Ciddi toksisite riski (Korneoskleral nekroz, kalsifikasyon vb.)</li><li>• İnce sklera veya korneal patolojilerde uygulanamaz</li></ul>                                                                                           |
| <b>Radyasyon</b>                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nüks oranında anlamlı düşüş</li></ul>                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Standart doz belirsiz</li><li>• Korneoskleral toksisite</li><li>• Olası geç başlangıçlı toksisite (örneğin, enfeksiyonlar ve skleral ülserasyon)</li></ul>                                                                                                            |
| <b>Subkonjonktival anti-VEGF</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nüks oranında anlamlı düşüş</li><li>• İyi tolere edilebilirlik</li></ul>                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek maliyetler</li><li>• Geçici etki</li><li>• Muhtemel tekrarlanan enjeksiyonlar</li></ul>                                                                                                                                                                        |
| <b>Topikal 5-FU</b>              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pterjium cerrahisinde hafif toksisite</li><li>• Tekrarlayan pterjiumlarda faydalı</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tartışmalı etkinlik</li><li>• Pterjium ameliyatı için sınırlı kanıt</li><li>• Konjonktival greft ile yapılan basit ameliyatlara kıyasla anlamlı bir nüks azalması yok</li><li>• İnce sklera veya önceden mevcut olan kornea hastalığı durumunda uygulanamaz</li></ul> |
| <b>Topikal siklosporin A</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Çoklu patolojik süreçlerde etki mekanizması</li><li>• İyi tolere edilebilirlik</li></ul>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek maliyetler</li><li>• Pterjium cerrahi için sınırlı kanıt</li><li>• İnce sklera durumunda uygulanamaz</li></ul>                                                                                                                                                 |

**Tablo 2:** Adjuvan tedavilerin avantaj ve dezavantajları

**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, tenon kisti, konjonktival kemozis ve kornea epitel defekti gibi komplikasyonlar görülmektedir. Bu sorunların büyük kısmı spontan olarak veya topikal tedaviler ile geriler. Sütür materyali ile ilişkili komplikasyonların azalması için monofilaman naylon sütür veya fibrin doku yapıştırıcısı kullanılabilir.

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

Pterjium cerrahisinde en önemli problem %88'lere kadar varabilen yüksek nüks oranlarıdır [132]. Nüks pterjiumlar, primer pterjiumdan daha hızlı ve agresif seyir gösterebilmektedir. Nüks gelişimi en çok cerrahi sonrası ilk iki ayda görülmektedir. Bir yıldan sonra nüks görülme oranı azalmaktadır [112], [113], [122], [123] Nüks için ispatlanmış risk faktörleri 40 yaş altı olmak, erkek cinsiyet, güneş ışığına fazla maruziyet ve geniş tabanlı (5 mm'den geniş) pterjium mevcudiyetidir. Her ne kadar nüks gelişimi açısından bu faktörlerin etkili olduğu bilinse de en az bunlar kadar önemli olan ideal cerrahi teknik için arayış sürmektedir [193][193][193]Günümüzde en çok kabul gören teknik konjonktivolimbal otogreft tekniğidir. [193][194][196] [204-207]

Konjonktivolimbal otogreftin transplantasyonunda doku fiksasyonunda sütür yerine doku yapıştırıcısı, koter veya otolog serum kullanımının fibrovasküler doku gelişimini sütürasyondan daha az uyardığı ve bu sayede nüks oranını azalttığı bildirilmektedir. Bu yöntemlerle cerrahi sonrası dönemde yanma, batma gibi şikayetler en aza indirilerek hasta konforu belirgin olarak artırılmaktadır. Özellikle otolog kan kullanımı hiçbir maliyeti olmaması nedeniyle oldukça avantajlıdır. [208-211]

Cerrahi sonrası ağrı yönetimi nüks riskini azaltmada çok önemlidir. Bu amaçla göz bandajı veya terapötik kontakt lensler kullanılabilir. Göz bandajı diğer gözde

görme kaybı olan hastalarda kontrendikedir. Her iki yöntem de cerrahi sonrası ağrıyı kontrol ederek ve korneanın yeniden yerleşmesini desteklemekte etkilidir. [202]

Sonuç olarak, pterjium cerrahisi basit ve hafife alınacak bir cerrahi değildir. Çıplak sklera tekniği hem nüks riski yüksek olduğundan hem de komplikasyonları tetiklediğinden günümüzde zaten terk edilmiştir. Cerrahinin her aşamasında azami dikkat gösterilmeli, nüksü önlemek amacıyla uygulanacak adjuvan tedavilerin yol açabileceği, uzun dönem sonra da ortaya çıkabilen komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir. İntraoperatif antimitotik ajan kullanımı mümkün olduğunca seçilmiş olgulara saklanmalı, aşırı koterizasyon uygulanmasından ve skatrizasyonu tetikleyebilecek olan geniş cerrahi diseksiyonlardan kaçınılmalıdır.

## **2.5. Nötrofil / lenfosit ve platelet / lenfosit oranlarının anlam ve önemi**

Sistemik inflamasyon taramasında hematolojik temelli sistemik inflamasyon belirteçlerinin önemi büyüktür. Nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri basit laboratuvar koşullarında uygulanabilen tam kan sayımından elde edilen üç ana parametre olup düşük maliyetli ve tekrarlanabilir testlerdir. Hematolojik araştırmalarda nötrofil yüksekliği, lökosit düşüklüğü ve platelet yüksekliğinin vücudun tüm inflamatuvar durumunu iyi yansıttığı gösterilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit / lenfosit oranı (PLO) tam kan sayımı ölçümlerindeki nötrofil sayısının lenfosit sayısına ve platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen TNF-alfa, IL-6, IL-1 alfa gibi birer inflamasyon biyobelirtecidir. Bu oranların fizyolojik veya fiziksel faktörlerden etkilenme olasılığının daha düşük olduğu, değerlerinin daha stabil olduğu düşünüldüğü için diğer beyaz kan hücresi parametrelerinden daha faydalı olarak görülmektedir. [203], [204]

Bu oranlar tamamen sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda araştırılmış ve normal olarak kabul gören değerleri hesaplanmıştır. Lee ve ark. [205] yapmış oldukları, yaş ortalaması  $46,32 \pm 9,81$  (19-70) olan, tamamen sağlıklı 12160 hastayı kapsayan çalışmada ortalama NLO  $1,65 \pm 0,79$  (0,064-4.153), ortalama PLO ise  $132,40 \pm 43,68$  (41.92-224.82) olarak hesaplanmıştır. Maleki ve ark. [206] yapmış oldukları, yaş ortalaması  $47,9 \pm 9,29$  (35-70) olan, tamamen sağlıklı 2212 hastayı kapsayan kohort çalışmasında ortalama NLO  $1,70 \pm 0,70$  (0,23-8.61), ortalama PLO ise  $117,05 \pm 47,73$  (19.11-:159.87) olarak hesaplanmıştır. Forget ve ark.[14] yapmış

oldukları çalışmada ise yaş ortalaması  $38\pm8,37(21-66)$  olan, tamamen sağlıklı 455 hastayı kapsayan çalışmada ise ortalama NLO  $1.65\pm1.96$  ( $0.78-3.53$ ) olarak hesaplanmıştır.

Yapılan araştırmalarda bu oranların, kardiyovasküler hastalık, çeşitli otoimmün hastalıklar gibi bazı durumlarda prognostik faktör veya sistemik inflamasyonun biyobelirteçleri olarak kullanılma değerine sahip olduğu kanıtlamıştır [207]–[209]. Bu çalışmalar sonrasında NLO ve PLO değerlerinin çeşitli oküler hastalıklar açısından da bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda Behçet hastalığı, retinal ven dal tıkanıklığı, keratokonus gibi birçok oftalmolojik hadisede anlamlı ilişkiler saptanmıştır. [210]–[212]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Şubat 2010 ile Şubat 2020 tarihleri arasında pterjium teşhisiyle ameliyat edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alınmıştır (Etik kurul sayı no:24237859-882). Bu çalışma gerekli katılım kriterlerini sağlayan sistemik açıdan tamamen sağlıklı pterjium hastalarının cerrahi öncesi, cerrahiye ait ve cerrahi sonrası verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak ise sistemik açıdan tamamen sağlıklı olan şaşılık hastalarının verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

#### 3.1. Hasta Seçimi

Cerrahi öncesi pterjiumlu vakaların tamamına görme keskinliği, kırılma kusurunun muayenesi, göz tansiyonu, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenelerini içeren rutin oftalmolojik muayeneleri yapılmıştı. Hastalar diyabet, hipertansiyon veya otoimmün hastalık ve ilaç kullanımı açısından detaylı olarak sorgulanmıştı. Bütün vakaların pterjiumun tipi ve boyutu kaydedilerek ön segment fotoğrafları çekilmişti. Cerrahiden bir gün öncesinde tüm hastalara ameliyat öncesi hazırlık açısından tam kan sayımı, serum elektrolit incelemesi, kan şekeri düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri yapılmış ve direk akciğer grafisi ile elektrokardiyografi çekilmişti. Cerrahi öncesi hastaların numunenin verildiği tarih itibarıyla tam kan sayımı sonuçlarını etkileyebilecek ekstra sistemik patolojilerinin olmamasına dikkat edildi.

Çalışma grubundaki vakaların pterjium dışında katarakt, glokom, üveit, keratokonus, korneal dejenerasyon, vitreoretinal hastalık gibi başka bir göz hastalığı hikayesinin olmamasına dikkat edildi. Daha önce herhangi bir sebeple göz cerrahisi hikayesi olan hastalar, geçirilmiş göz veya kafa travma hikayesi olan hastalar ve 20 yaşından küçük hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Uzun süreli topikal/sistemik ilaç kullanım hikayesi olanlar, gebelik, malignite ya da hematolojik hastalığı bulunanlar, daha önce herhangi bir sebeple kemoterapi veya radyoterapi almış olanlar, intoksikasyon

hikayesi olanlar, sistemik enflamatuvar hastalık hikayesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubundaki hastalar ise Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Şubat 2010 ile Şubat 2020 tarihleri arasında şaşılık cerrahisi geçirmiş hastalar arasından seçildi. Kontrol grubuna dahil edilen hastaların kırılma kusuru dışında herhangi bir göz hastalığına sahip olmamalarına dikkat edildi. 20 yaşın altındaki hastalar çalışma grubunda olduğu gibi kontrol grubunda da çalışmanın dışında bırakıldı. Ayrıca diyabet, hipertansiyon, herhangi bir sistemik/otoimmün hastalık, gebelik, malignite, hematolojik hastalık, kronik ilaç kullanımı hikayesi olan hastalar kontrol grubuna dahil edilmeyerek kontrol grubundaki hastaların sistemik açıdan tamamen sağlıklı olmalarına dikkat edildi.

## **3.2. Cerrahi teknik ve takip**

### **3.2.1. Anestezi Türü**

Çalışma grubundaki pterjium cerrahisi uygulanacak hastaların işlemleri hekimin tercihinine göre peribulber, retrobulber, subkonjonktival veya genel anestezi altında yapıldı. Peribulber ve retrobulber anestezi uygulanan hastalarda 5 mg/ml bupivakain (Buvasin flakon® Vem ilaç, Türkiye), 20 mg/mL prilokain (Priloc flakon® Vem ilaç, Türkiye), 10 mg/ml lidokain ve 0.0125 mg/ml epinefrin karışımı (Lidofast ampül® Vem ilaç, Türkiye) uygulandı. Subkonjonktival anestezi uygulanan hastalara oküler yüzeye %5 proparakain HCl (Alcaine damla® Novartis, İsviçre) topikal anestezik madde damlatıldıktan sonra 5 mg/ml bupivakain (Buvasin flakon® Vem ilaç, Türkiye), 20 mg/mL prilokain (Priloc flakon® Vem ilaç, Türkiye), 10 mg/ml lidokain ve 0.0125 mg/ml epinefrin karışımı (Lidofast ampül® Vem ilaç, Türkiye) sunkonjonktival alana uygulandı. Kontrol grubuna dahil edilen şaşılık cerrahisi uygulanan tüm hastaların işlemleri genel anestezi altında yapıldı.

### **3.2.2. Cerrahi uygulama**

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastaların cerrahi müdahaleleri ameliyathane şartlarında, steril koşullarda, ameliyat mikroskobu altında yapıldı. Cerrahi öncesi göz ve çevresindeki cilt yüzeyi %10 povidon-iyot solüsyonuyla temizlendi. Steril, tek kullanımlık cerrahi örtü yerleştirildikten sonra, künt makasla

drape kesilerek cerrahi alan ortaya çıkarıldı ve kirpikler örtünün altında kalacak şekilde kapak tutucu yerleştirildi.

Pterjium cerrahisi uygulanan gözlere skleral açıkta bırakma, konjonktival flep kaydırma, konjonktival ve konjonktivolimbale otogreftleme, amniyotik membran transplantasyonu, otogreft ile kombine amniyotik membran transplantasyonu tekniklerinden biri hekimin tercihinine göre uygulanmıştır. Uygulanan cerrahilerde eksizyon şekli benzer olup eksizyon sonrasında uygulanan teknik farklılıkları oluşturmaktadır. Cerrahilerde diseksiyonlara, pterjiumun korneal tarafından başlanmıştır. Forseps kullanılarak pterjiumun başı kaldırılmış ve bıçak yardımıyla lameller olarak korneadan diseke edilmiştir. Sonrasında ise kornea bevel up yardımıyla kazanmıştır. Ardından Pterjiumun skleral kısmı makas yardımı ile diseke edildikten sonra, medial rektus kasının zarar görmemesine azami özen göstererek bir miktar tenon dokusuyla beraber konjonktiva eksize edilmiştir. Bu eksizyon sırasında gerekli vakalarda bipolar koter yardımıyla kanama kontrolü sağlanmıştır. Çıplak sklera tekniğinde sklera eksizyon sonrası müdahale edilmeden çıplak şekilde bırakılmıştır.

Konjonktival flep kaydırma tekniğinde ise pterjium eksizyonu sonrası medial konjonktiva ve tenon diseke edilerek limbus kaydırılmış ve 8/0 vikril ile episkleraya sütüre edilmiştir.

Konjonktival ve konjonktivolimbale otogreft tekniğinin uygulandığı tüm hastalarda donör olarak, üst temporal bulbar konjonktiva kullanılmıştır. Gerekli vakalarda 4/0 ipek traksiyon sütürleri ile gözün rotasyonu sağlanmıştır. Pterjium eksizyonundan sonra, çıplak sklera sahasının boyutları pergelle ölçülmüş ve donör konjonktivasının sınırları bu sahadan 1-2 mm daha geniş olacak şekilde steril cerrahi kalem ile işaretlenmiştir. Sonrasında dişsiz forseps ve makas yardımıyla konjonktiva, tenon dokusundan ayrılarak diseke edilmiş ve alınan konjonktival flep alıcı yatağa 8/0 vikril ile sütüre edilmiştir.

Amniyotik membran transplantasyonu uygulanan hastalarda daha önceden tarafımızca alınarak uygun şartlarda muhafaza edilen amniyotik membranlar kullanılmıştır. Eksizyon sonrası açıkta kalan skleral sahanın boyutları pergelle ölçülmüş ve bu boyuta uygun amniyotik membran hazırlanmıştır. Daha sonra

amniyotik membran epiteli üstte, stroması altta olacak şekilde skleral sahaya yerleştirilmiş ve etraf konjonktivaya 8/0 vicryl yardımıyla suture edilmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan şaşılık vakalarının tamamı konkomitan horizontal şaşılık vakalarından oluşmaktaydı. Bu vakaların tek ya da iki gözünde horizontal rektus kaslarına gerileme ve/veya kısaltma işlemleri tatbik edilmiştir.

### **3.2.3. Cerrahi sonrası takip**

Ameliyat sonrasında bütün vakalarda hastaların gözleri antibiyotikli pomad (5 mg/gr oksitetrasiklin + 10.000 ünite/gram polimiksin B [Terramycin göz pomadı® Pfizer, Amerika]) sürülerek göz bandajı ile kapatılmıştır.

Cerrahi sonrası dönemde hastalara hekimin tercihine göre topikal antibiyotik, topikal steroid, topikal nonsteroid antiinflamatuvar, topikal siklosporin damlalar kullanılmıştır. Pterjium vakalarına uygulanan cerrahiler sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında 3 ay aralıklarla olan kontrollerindeki muayene bulguları ayrıntılı olarak not edilmiştir. Hastaların bu kontrollerde görme keskinlikleri, refraksiyon muayenesi, göz tansiyonları, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenelerini içeren rutin oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. Greft kullanılan vakalarda greftin durumu, yara yeri ile ilgili bilgiler, kornea ve konjonktivaya ait muayene notları, komplikasyon durumu, nüks zamanı ve nüks bulguları değerlendirilmeye alınmıştır.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Tüm katılımcılardan elde edilen veriler SSPS 13.0.1 (SSPS, Chicago IL, lisans no: 9069728, KTÜ, Trabzon) bilgisayar paket programında değerlendirildi. Ölçümsel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu ve bu verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnekli Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bu test neticesine göre pterjium ve kontrol grubu arasındaki T/L oranı bağımsız örneklem T testi, T/L ve N/L oranı Mann-Whitney Testi ile kıyas edildi. İki grup arasındaki cinsiyet oranı kıyası ise ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Yaş ile T/L ve N/L oranları arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Şubat 2010 ile Şubat 2020 tarihleri arasında pterjium teşhisiyle opere edilen 171 hastanın dosyası taranarak dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hastanın 100 gözü pterjium grubuna dahil edildi. Kontrol grubunda ise çalışma grubundaki olgularla benzer yaşlarda olmasına özen gösterilerek aynı tarihler içerisinde şaşılık cerrahisi uygulanan 247 hastanın verileri taranarak dahil edilme kriterlerini karşılayan sistemik açıdan tamamen sağlıklı 86 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalamaları pterjium grubunda  $48,34 \pm 12,15$  (20 – 70), kontrol grubunda ise  $29,36 \pm 10,21$  (20 – 64) idi. ( $p < 0,0001$ ) Çalışmadaki pterjium vakalarının ( $n=100$ ) 48'i (%48) kadın, 52'si (%52) erkek idi. Kontrol grubundaki toplam 86 vakanın ise 37'si (%43) kadın, 49'u (%57) erkek idi. İki grup arasında cinsiyet oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. ( $p=0,497$ )

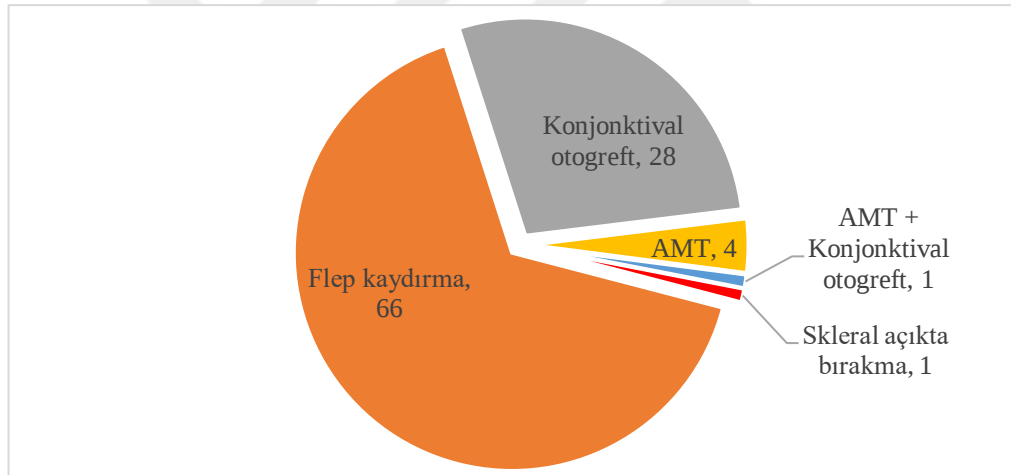
Çalışma grubunda olan hastaların pterjium açısından göz tutulumuna bakıldığında 23 hastanın (%23) sadece sağ gözünün, 24 hastanın (%24) sadece sol gözünün, 53 hastanın (%53) ise her iki gözünün birden pterjium olduğu saptanmıştır. Bu hastalar arasında opere edilen gözlere bakıldığında ise sağ gözünden opere olan hasta sayısının 47 (%47), sol gözden opere olan hasta sayısının ise 53 (%53) olduğu görülmüştür.

Pterjium cerrahisi uygulanan hastaların semptomlarına bakıldığı zaman ise 2 (%2) hastanın asemptomatik olup sadece bulanık görme şikâyeti olan hastaların sayısı ise 7'(%7) idi. Gözlerde sadece yanma, batma, takılma gibi oküler irritasyon bulguları olan hastaların sayısı ise 42 (%42) idi. 49 (%49) hastada ise hem yanma, batma, takılma hem de bulanık görme şikâyeti mevcuttur. Hastaların pterjium varlığı süresi ise ortalama olarak  $5,94 \pm 4,92$  (1-20) sene idi.

Çalışma grubunda olan pterjium hastalarından 84 tanesi (%84) primer pterjium vakası iken 16 tanesi (%16) nüks pterjium vakası idi. Cerrahi tedavi uygulanan bu hastaların 43 tanesi (%43) grade 2 pterjium, 53 tanesi (%53) grade 3 pterjium, 4 tanesi (%4) ise grade 4 pterjium vakasıydı.

Cerrahi sırasında uygulanan anestezi türüne bakıldığında pterjium cerrahisi 1 hastada (%1) genel anestezi altında geri kalanlarda ise lokal anestezi altında yapılmıştır. Lokal anestezi altında yapılanlardan 67 olguda (%67) peribulber anestezi, 4 olguda (%4) retrobulber anestezi, 28 olguda (%28) subkonjonktival anestezi kullanılmıştı.

Cerrahi için uygulanan teknikler değerlendirildiğinde sadece 1 hastada (%1) skleral açıkta bırakma tekniği kullanılmış olup bu hastanın 42 aylık gözlemlerinde nüks gözlenmemiştir. Hastalarda en sık olarak kullanılan teknik konjonktival flep kaydırma tekniği olup 66 hastada (%66) bu teknik kullanılmıştı. Hastaların 28 tanesinde (%28) konjonktival otogreft tekniği ile, 4 hastada ise amniyotik membran transplantasyonu ile beraber pterjium cerrahisi uygulanmıştır. Bir hastada (%1) ise amniyotik membran ile konjonktival otogreft birlikte kullanılmıştır. Bu cerrahilerin tümünde sütür olarak 8/0 vicryl kullanılmıştı. (Tablo 3)



**Tablo 3:** Pterjium hastalarına uygulanan cerrahi teknik

Hastaların cerrahi sonrası aldıkları tedavilere bakıldığında en sık olarak kullanılan tedavi, 83 (%83) hastada kullanılan topikal kortikosteroid damla (deksametazon, loteprednol, florometolon) + topikal antibiyotik damla (tobramisin, netilmisin) kombinasyonu idi. Beş hastada (%5) sadece topikal antibiyotik damla (tobramisin, netilmisin) tedavisi kullanılmıştı. İki hastada (%2) nonsteroid antienflamatuar damla (ketorolak, Nepafenak) + antibiyotik damla (tobramisin, netilmisin) kombinasyonu kullanılmıştı. Sekiz hastada (%8) kortikosteroid damla (deksametazon, loteprednol, florometolon) + topikal antibiyotik damla (tobramisin,

netilmisin) + topikal siklosporin kombinasyonu kullanılmıştır. Bir hastada (%1) nonsteroid antienflamatuar damla (ketorolak, Nepafenak) + topikal antibiyotik damla (tobramisin, netilmisin) + topikal siklosporin kombinasyonu kullanılmıştı. Bir hastada (%1) ise topikal kortikosteroid damla (deksametazon, loteprednol, florometolon) + nonsteroid antienflamatuar damla (ketorolak, Nepafenak) + topikal antibiyotik damla (tobramisin, netilmisin) + topikal siklosporin kombinasyonu kullanılmıştı. (Tablo 4)

| CERRAHİ SONRASI TEDAVİ       | HASTA SAYISI |
|------------------------------|--------------|
| AB                           | 5            |
| AB + KS                      | 83           |
| AB + NSAİ                    | 2            |
| AB + KS + SİKLOSPORİN        | 8            |
| AB + NSAİ + SİKLOSPORİN      | 1            |
| AB + KS + NSAİ + SİKLOSPORİN | 1            |

**Tablo 4:** Pterjium olgularında cerrahi sonrası uygulanan tedavi

AB: Topikal antibiyotik damla, KS: Topikal kortikosteroid damla, NSAİ: Topikal nonsteroid antienflamatuar damla, Siklosporin: Topikal siklosporin damla

Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahi sonrası takip süreleri ortalama olarak  $43,64 \pm 30,79$  (2-109) ay idi. Hastaların bu takip süresi içerisindeki nüks oranlarına bakıldığı zaman çalışmaya katılan 100 hastanın 100 gözünden 10 tanesinin (%10) takiplerinde nüks görülmüştür. Bu 10 hastanın 3 tanesi nüks pterjium vakası, 7 tanesi ise primer pterjium vakası olarak çalışmamıza dahil edilmişti. Nüks eden 10 hastadan 8'inde (%8) cerrahi teknik olarak flep kaydırma tekniği kullanılmıştır. İki tanesinde (%2) ise otogreftli pterjium cerrahisi uygulanmıştır. Nüks eden bu hastaların cerrahi sonrası kullandıkları tedavilere baktığımızda 6 hastada (%6) topikal antibiyotik damla + kortikosteroid damla kullanıldığı görüldü. İki hastada (%2) sadece antibiyotik damla, 1 hastada topikal antibiyotik damla + nonsteroid antienflamatuar damla, 1 hastada ise kortikosteroid damla + topikal antibiyotik damla + topikal siklosporin kombinasyonu kullanılmıştı. (Tablo 5)

**Tablo 5:** Nüks eden hastaların özellikleri

| Hasta | Yaş | Cins | Opere edilen göz | Tutulan göz | Cerrahi öncesi nüks | Cerrahi teknik        | Cerrahi sonrası tedavi | Cerrahi sonrası takip süresi(Ay) |
|-------|-----|------|------------------|-------------|---------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------|
| 1.    | 35  | E    | Sağ              | Sağ         | -                   | Konjonktival otograft | AB + KS                | 16                               |
| 2.    | 28  | E    | Sağ              | İki göz     | Var                 | Konjonktival Otograft | AB + KS + CsA          | 18                               |
| 3.    | 59  | E    | Sağ              | İki göz     | -                   | Flep kaydırma         | AB + KS                | 27                               |
| 4.    | 43  | E    | Sağ              | İki göz     | Var                 | Flep kaydırma         | AB + KS                | 27                               |
| 5.    | 44  | K    | Sağ              | İki göz     | -                   | Flep kaydırma         | AB + KS                | 27                               |
| 6.    | 57  | E    | Sol              | İki göz     | -                   | Flep kaydırma         | AB                     | 27                               |
| 7.    | 50  | E    | Sol              | Sol         | Var                 | Flep kaydırma         | NSAİ + AB              | 8                                |
| 8.    | 50  | E    | Sol              | İki göz     | -                   | Flep kaydırma         | AB                     | 12                               |
| 9.    | 20  | E    | Sol              | Sol         | -                   | Flep kaydırma         | AB + KS                | 92                               |
| 10.   | 62  | E    | Sağ              | Sağ         | -                   | Flep kaydırma         | AB + KS                | 20                               |

E: Erkek, K: Kadın, AB: Topikal antibiyotik damla, KS: Topikal kortikosteroid damla, NSAİ: Topikal nonsteroid antienflamatuar damla, CsA: Topikal siklosporin damla

Çalışmaya dahil edilen hastaların tam kan sayımı sonuçlarına bakıldığında zaman nötrofil değerleri pterjium grubunda ortalama olarak  $4,225 \pm 1,402 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  (2-9,4), kontrol grubunda ise  $3,623 \pm 0,672 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  (2,2 – 4,97) olduğu görülmüştür. Pterjium grubundaki hastaların nötrofil değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0,0001$ ). Hastaların lenfosit değerlerine bakıldığında pterjium grubunda ortalama olarak  $2,249 \pm 0,626 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  (1,1-4,31) kontrol grubunda ise ortalama olarak  $2,234 \pm 0,445 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  (1,3 – 3,5) olduğu görülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,849$ ). Platelet değerleri ise pterjium grubunda ortalama olarak  $268,46 \pm 54,868 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  (163-436), kontrol grubunda  $250 \pm 57,31 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  (135 – 375) olup pterjium grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,03$ )

Pterjium grubundaki hastaların ortalama NLO değerleri  $1,979 \pm 0,774$  (0,95 – 5,24), kontrol grubundaki hastaların ise ortalama NLO değerleri  $1,661 \pm 0,356$  (0,85 – 2,69) olarak hesaplanmış olup pterjium grubundaki hastaların ortalama NLO değerleri kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Pterjium grubundaki hastaların ortalama PLO değerleri  $127,38 \pm 39,324$  (53,55 – 229,45), kontrol grubundaki hastaların ise ortalama PLO değerleri  $114,9 \pm 28,15$  (63,64 – 176,67) olarak hesaplanmış olup pterjium grubundaki hastaların ortalama PLO değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,00013$ ). (Tablo 6)

|                                                            | <b>PTERJİUM</b>                         | <b>KONTROL</b>                        | <b>P DEĞERİ</b> |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| <b>NÖTROFİL</b><br><b>X 10<sup>3</sup>/µL</b>              | $4,225 \pm 1,402$<br>(2 – 9,4)          | $3,623 \pm 0,672$<br>(2,2 – 4,97)     | <0,0001         |
| <b>LENFOSİT</b><br><b>X 10<sup>3</sup>/µL</b>              | $2,249 \pm 0,626$<br>(1,1 – 4,31)       | $2,234 \pm 0,445$<br>(1,3 – 3,5)      | 0,849           |
| <b>TROMBOSİT</b><br><b>X 10<sup>3</sup>/MM<sup>3</sup></b> | $268,46 \pm 54,868$<br>(163 – 436)      | $250 \pm 57,31$<br>(135 – 375)        | 0,03            |
| <b>N/L ORANI</b>                                           | $1,979 \pm 0,774$<br>(0,95 – 5,24)      | $1,661 \pm 0,356$<br>(0,85 – 2,69)    | 0,002           |
| <b>P/L ORANI</b>                                           | $127,38 \pm 39,324$<br>(53,55 – 229,45) | $114,9 \pm 28,15$<br>(63,64 – 176,67) | 0,0013          |

**Tablo 6:** Çalışmaya dahil edilen pterjium ve kontrol grubuna ait tam kan sayımı neticeleri

## 5. TARTIŞMA

Pterjium, konjonktivanın kornea üzerine doğru fibrovasküler uzanım gösterdiği; IL1, IL6, IL8, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlere bağlı proliferasyon, inflamasyon, neovaskülarizasyon, hücre dışı matriks yeniden şekillenmesi ile karakterize olup içerisinde dejeneratif ve proliferatif bir süreç barındıran yaygın bir oküler yüzey hastalığıdır. Pterjiumun belirli coğrafyalarda daha yoğun gözlenmesi, sıklıkla nazal tarafta ve interpalpebral mesafede bulunması etiyolojisinde çevresel etmenlerin suçlanmasına neden olmaktadır. Pterjium gelişimi ve ilerlemesinde en önemli risk faktörü olarak UV radyasyona maruz kalmak gösterilse de etiyopatogeneizde etkili olan birçok faktör mevcuttur. Birçok çalışmada tozlu, rüzgârlı, sıcak veya kuru hava koşullarının pterjium gelişiminde etkin rol oynadığı bildirilmiştir. [5], [38] Ayrıca, UV ile indüklenen nükleer faktör-KB, deriden IL-1, IL-6, TNF-alfa, VEGF'nin ve korneal epitel hücrelerinden IL-1, IL-6, TNF-alfa salgılanmasını indükleyerek bu proinflamatuvar sitokinlerin gözyaşlarında birikmesine sebep olur. Biriken bu sitokinlere kronik inflamasyon, fibrovasküler proliferasyon ve pterjium oluşumunu indükleyerek pterjium gelişimine katkıda bulunmaktadır. [213][214]

Histolojik olarak pterjium ve pinguekula örnekleri cerrahi sonrası incelendiğinde büyük kısmında elastodisplazi gözlenmiştir [8] [99]. Bu durumun, ciltte yoğun güneş maruziyetinden sonra ortaya çıkan solar dejenerasyonda olduğu gibi aktinik hasara bağlı fibroblastlardan köken aldığı düşünülmüştür [215]. Bu durumu destekleyen farklı bir çalışmada; pterjium ile sağlıklı konjonktiva incelenmiş ve pterjium dokusunda subepitelyal bağ dokuda elastin anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada pterjium dokusundan elde ettiği fibroblastları in-vitro çoğaltıp UV-B maruziyeti sonrası mutasyon sayısının daha fazla olduğu gözlenmiştir. [13] Oksidatif stres ve DNA hasarının keratokonus, katarakt oluşumu, glokom ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi çeşitli oküler hadiselerin patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Sağlıklı bir bireyde oksidatif stres ve DNA hasarı savunma mekanizmaları ile telafi edilir ve normal fizyolojik fonksiyonların devamlılığı sağlanır. Bu moleküler ağın biyobelirteçleri doku seviyesinde ve / veya sistematik düzeyde tespit edilebilir.[216]–[218]

Oksidatif stres ve DNA hasarının keratokonus, katarakt oluşumu, glokom ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi çeşitli oküler hadiselerin patogeneğinde rol oynadığı öne sürölmektedir. Sağlıklı bir bireyde oksidatif stres ve DNA hasarı savunma mekanizmaları ile telafi edilir ve normal fizyolojik fonksiyonların devamlılığı sağlanır. Bu moleküler ağın biyobelirteçleri doku seviyesinde ve / veya sistematik düzeyde tespit edilebilir.[216]–[218]

Oksidatif stresin rolü çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır; ancak, bu çalışmalar eksiz edilmiş pterjium dokusunun analizine dayanmaktadır. Örneğın, Kormanovski ve ark. [219] 10 doku düzeyinde primer pterjium hastalarında artmış nitrik oksit ve oksidatif enzim düzeyleri ve azalmış antioksidan enzim düzeyleri bulmuşlardır. Benzer şekilde, Balcı ve ark. [220], pterjium dokusunda daha yüksek seviyelerde Nitrik oksit ve malondialdehit ve azalmış katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri gösterdi. Bu çalışmalar, lokal oksidatif stresin pterjium patogeneğine katkısı hakkında kesinlikle değerli veriler sağlar.

Toprak ve ark.'nın [221] yapmış olduğı çalışmada ise serum örneklerinden bakılan total oksidan ve antioksidan dengesinin araştırılmasıyla sistematik düzeydeki oksidatif stresin pterjium gelişimi ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada pterjium grubundaki hastalarda sistematik düzeyde bakılan oksidan stres ve DNA hasarının kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazla olduğı görölmüştür. Bizim bu çalışmamıza ise dahil edilen hastalarda ise oksidan ve antioksidan dengesi ile ilgili örnekler alınmamıştı.

NOS<sub>2</sub> ekspresyonu, proinflatuar sitokinler gibi çeşitli immünolojik faktörlerle tetiklenir. Bu indüksiyondan sorumlu ana transkripsiyonel faktör NF-κB'dir [222]. Zidi ve ark.'nın [223] yapmış olduğı çalışmada, eksiz edilen pterjium dokularının incelenmesiyle bu dokularda NOS<sub>2</sub> ve NF-κB ekspresyonu düzeylerinin yüksek olduğı görölmüştür. Bu hastaların gözyaşlarında değeriendirilen ve kontrol grubundan daha yüksek olduğı görölen IL-17A, IL-6, IL-8, NO, CD3 ve CD68 seviyeleri de pterjium hastalığı ile lokal enflatuar yanıt arasında olası bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez, pterjium örneklerinde gözlenen yüksek seviyelerde enflatuar infiltratlarla desteklenmektedir. Daha önceki çalışmalarda, iki enflatuar sitokin (IL-6 ve IL-8) sentezinde ultraviyole B radyasyonunun olası

etkisi bildirilmiştir [97]. Bu çalışmada da UV ışığına maruz kalmanın epitel ve bağışıklık hücrelerini IL-17A, IL-6, IL-8 ve NO üretmesi için uyaran ilk tetikleyiciyi faktör olduğu düşünülmektedir

Zidi ve ark.'nın yapmış olduğu bu çalışmada pterjium örneklerinde bu inflamatuvar sitokinlere ek olarak bir anti-apoptotik protein olan Bcl2'nin de aşırı eksprese edildiği görülmüştür. Pterjium biyopsilerindeki inflamatuvar sitokinlere ek olarak Bcl2'nin bu pozitifliği pterjium ile inflamasyon ve anti-apoptotik süreçler arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bunun sonucunda da hem doku hasarı hem de artmış düzensiz hücresel proliferasyon meydana gelmektedir.

Acker ve ark.'nın [224] yapmış olduğu çalışmada pterjium nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların gözyaşı film seviyeleri prospektif olarak incelenmiş ve süreç içerisinde pterjium etyopatogenezinde önemli rol oynayan inflamatuvar sitokinler olan IL- 6, IL-8 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gözyaşı filmi seviyeleri araştırılmıştır. Preoperatif dönemde bu sitokinlerin seviyelerinin korneal neovaskülarizasyon ve pterjium boyutu ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmada bu sitokin seviyelerinin en yüksek olduğu gözler, tek taraflı pterjiumu olan hastaların pterjium olan gözünden değil diğer sağlıklı gözlerinden alınan örneklerde olduğu görülmüştür. Bu durum inflamasyonun sadece lokal olarak o göz ile sınırlı olmadığını sistemik düzeyde olabileceğini düşündürmektedir.

Acker ve ark.'nın [224] yapmış olduğu çalışmada ayrıca bir yıllık süre boyunca klinik olarak pterjium rekürrens belirtisi göstermeyen tek taraflı hastalarda gözyaşı IL-6, IL-8 ve VEGF seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında bu sitokinlerin ameliyat öncesi konsantrasyonları hastalığın ciddiyeti hakkında fikir sahibi olunmasını sağlamaktadır. Ayrıca süreç içerisindeki seviyeleri tedavi süresi içerisinde iyileşme adına yol gösterici bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli taşımaktadır.

Lokal inflamasyon üzerine yapılan araştırmalardan farklı olarak, pterjium hastalarının sistemik inflamatuvar durumuna ilişkin literatür sınırlıdır ve bunun etkileyip etkilemediği konusunda net bir fikir birliği göstermemektedir. Hilgers, palpebral aralıkta uzun süre güneş ışınına maruz kalan korneal proteinlerin denatüre olarak antijenik özellik kazandığını, antikor geliştiğini ve tekrarlayan inflamatuvar

sürecin fibrovasküler proliferasyonu stimüle ettiğini öne sürmüştür [4]. Yine Lee ve ark.'nın çalışmasında, primer ve rekürren pterjium gruplarında lökosit sayılarının ve eritrosit sedimantasyon hızlarının artması, pterjium hastalarında mevcut olan kronik inflamasyonu desteklemektedir [77]. Ayrıca Anguria ve ark.'nın yaptığı çalışmada pterjium patoloji örneklerinde kronik inflamatuvar hücre aktivasyonu ve prezentasyonu gösterilmiştir [225].

Limbal kök hücrelerin, pterjium gelişiminde önemli bir role sahip olmasının yanı sıra, kemik iliği kök hücrelerinin pterjium patogenezinde sorumlu olduğuna dair artan kanıtlar vardır [73] [76]. Kemik iliği kök hücreleri farklılaşmadan önce bir ara aşamadan geçer. Bu ara aşamadaki hücrelere "öncü veya progenitör hücreler" adı verilir. Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, vaskülogenezde önemli olan endotelial progenitör hücrelerin hem dolaşım hem de pterjium dokusunda daha yüksek olduğunu ve ayrıca bu endotelial progenitör hücrelerin hem gözyaşı hem de dolaşımdaki kemotaktik faktörleri arttırdığı tespit edildi. Ayrıca, rekürren pterjiumda endotelial progenitör hücrelerin ve onların kemoatraktanlarının primer pterjiumdan daha yüksek olduğunu belirlediler [77]. Bu kemik iliği kök hücrelerinin pterjium patogenezinde rol oynaması, pterjiumun lokal hücresel cevaptan çok genel hücresel cevaptan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Sistemik inflamasyon taramasında hematolojik temelli sistemik inflamasyon belirteçlerinden olan NLO ve PLO değerleri, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, diyabetes mellitus ve çeşitli maligniteler gibi birçok sistemik inflamatuvar hastalık için bir gösterge ve prognostik belirteç olarak kullanılması, inflamasyon ile ilişkili göz hastalıklarında prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği fikrine yol açmıştır [207], [208] [209]. Daha sonra yapılan çalışmalarda İlhan ve ark. yaşa bağlı makula dejenerasyonunda daha yüksek NLO değerleri buldular [226]. Öztürk ve ark. ise sistemik inflamatuvar bir vaskülit olan Behçet hastalığında artmış NLO değerlerini ayrıca NLO ile Behçet hastalığı aktivitesi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir [210]. Şekeryapan ve ark. kuru gözlerde daha yüksek NLO değerleri bulmuşlardır [227]. Dursun ve ark. retinal ven dal tıkanıklığında daha yüksek NLO değerleri bulmuşlardır [211]. İnanc ve ark. Aynı şekilde anterior iskemik optik nöropati hastalarında sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek NLO değerleri göstermişlerdir [228]. Özgönül ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada NLO ve PLO değerlerinin

psödoeksfolyatif hastaların prognozunu ve psödoeksfolyatif glokoma ilerlemesini tahmin etmede yararlı olabileceğine dair kanıtlar elde etmişlerdir [229]. Karaca ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise progresyon görülen keratokonus hastalarında NLO değerlerinin, progresyon göstermeyen keratokonus hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür [212]. Tüm bu çalışmalar ile NLO ve PLO'nun birçok oftalmolojik hadisede yüksek olduğu bulunmuş olsa da henüz yeni tanımlanan bir antite olması nedeniyle oftalmolojik pratikte henüz bilinen klinik kullanım yoktur.

Bu çalışma, pterjium nedeniyle opere edilen hastaların incelenerek NLO ve PLO arasında korelasyon araştırıldığı ilk çalışmalardan birisidir. Sonuçlarımız, kontrol grubundaki hastalara göre pterjium hastalarında NLO ve PLO'yu anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Ultraviyole ışığın lokal inflamasyonu ve kornea hasarını teşvik ettiği iyi bilinmektedir. Sistemik olarak inflamasyona meyilli insanlarda, bu sistemik inflamasyon pterjium gelişimi tetikleyerek daha fazla pterjium gelişimine yol açıyor olabilir.

Kılıç D. ve ark. tarafından [230] 2020 yılı şubat ayında yapılan 30 pterjium hastasını içeren çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak, NLO ve PLO hesaplanmış olup kontrol grubu ile arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmada tam kan sayımındaki parametrelerin hiçbirisinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak çalışma grubunda HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ve Triglicerid değerlerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Sağlıklı bir insan vücudunda dolaşımdaki HDL'nin sistemik antioksidasyon ve detoksifikasyonda aktif rol oynadığı trigliseridlerin ise bu yolağı inhibe edici etkisi olduğu bilinmektedir. Primer pterjium dokusunda yüksek nitrik oksit seviyeleri ve düşük süperoksit dismutaz ve katalaz seviyeleri bulunmuştur, bu da bu patolojide oksidatif stresin rol oynadığını düşündürmektedir. Kılıç D. ve Güven S.'nin [230] yapmış olduğu çalışmadaki sonuçlara göre pterjium hastalarında oksidasyon-antioksidasyon dengesizliğinin bir nedeninin de azalmış HDL ve artmış trigliserid seviyeleri olduğunu düşünülmektedir. Ayrıca pterjium dokusunun alanının ölçümleri ile nötrofil değerleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen

hastalarda ise cerrahi öncesinde alınan kan örneklerinde HDL ve trigliserid değerleri bakılmamıştır.

Bu çalışma, pterjium nedeniyle opere edilen hastaların incelenerek NLO ve PLO arasında korelasyon araştırıldığı ilk çalışmalardan birisidir. Sonuçlarımız, kontrol grubundaki hastalara göre pterjium hastalarında NLO ve PLO'yu anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Ultraviyole ışığın lokal inflamasyonu ve kornea hasarını teşvik ettiği iyi bilinmektedir. Sistemik olarak inflamasyona meyilli insanlarda, bu sistemik inflamasyon pterjium gelişimi tetikleyerek daha fazla pterjium gelişimine yol açıyor olabilir.

C. Atılğan ve ark. [231] yapmış oldukları çalışmada ek sistemik hastalığı bulunmayan primer pterjium cerrahisi geçiren yaş ortalaması 52,6 olan 200 hasta ile şaşılık cerrahisi geçiren yaş ortalaması 51,8 olan 200 hastanın nötrofil, lenfosit değerleri ve NLO karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızın aksine bu çalışmada pterjium grubu ve kontrol grubu arasında nötrofil değerleri, lenfosit değerleri ve NLO açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada sadece primer pterjiumlu vakalar değerlendirilmiştir.

Kılıç ve ark. [232] yapmış oldukları çalışmada ise yaş ortalaması 43,4 olan ek sistemik veya oftalmolojik hastalığı bulunmayan 71 adet primer ve nüks pterjium hastası ile yaş ortalaması 43,2 olan 46 adet sistemik ve oftalmolojik açıdan tamamen sağlıklı kontrol grubunun NLO, PLO, monosit/lenfosit oranı (MLO) ve MPV (ortalama platelet hacmi) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada pterjium grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında NLO, MLO ve MPV değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. PLO değerleri ise bizim çalışmamıza benzer şekilde pterjium grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Kılıç ve ark. [232] yapmış oldukları bu çalışmada MPV ve MLO değerlendirmeleri yapılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Akçam tarafından [233] yapılan çalışmada ise yaş ortalaması 44,87 olan ek sistemik veya oftalmolojik hastalığı bulunmayan 30 adet primer ve nüks pterjium hastası ile yaş ortalaması 45,48 olan 30 adet sağlıklı kontrol grubunun nötrofil, lenfosit sayısı ve yüzdeleri, eritrosit ve platelet sayısı, MCV(ortalama eritrosit hacmi), MPV,

NLO, PLO araştırılmıştır. Bu çalışmada pterjium ve sağlıklı kontrol grubu arasında bakılan tüm tam kan sayımı parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. NLO ve PLO açısından ise pterjium grubundaki değerler daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gökmen ve ark. tarafından [234] yapılan çalışmada ise yaş ortalaması 42,6 olan, ek sistemik veya oftalmolojik hastalığı olmayan 111 adet pterjium hastası ile yaş ortalaması 41,2 olan tamamen sağlıklı 106 kişiden alınan tam kan sayımı parametreleri karşılaştırılmıştır. Pterjium grubundaki hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, PLO anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İki grup arasında diğer tam kan sayımı parametreleri olan nötrofil sayısı, hematokrit sayısı, platelet sayısı, MCV, MPV ve NLO açısından ise anlamlı fark görülmemiştir.

Kurtul ve ark.'nın [235] yapmış oldukları çalışmada tam kan sayımı ölçümlerinden RDW (Kırmızı hücre dağılım genişliği) pterjium hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. RDW, dolaşımdaki eritrositlerin boyutundaki değişkenliğin bir laboratuvar ölçüsüdür ve rutin tam kan sayımı parametrelerinden birisi olup inflamasyon ve oksidatif stres belirticidir. Pterjium olgularında yüksek bulunması da pterjium etyopatogenezinde inflamasyon ve oksidatif stresin rol oynadığını düşündürmektedir. Kurtul ve ark.'nın [235] yapmış oldukları bu çalışmada ayrıca daha önceki çalışmalardakine benzer şekilde HDL düzeyleri, pterjium grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızın eksik yönlerinden birisi de çalışmaya dahil edilen hastalarda cerrahi öncesi alınan kan örneklerinde hastaların HDL ve RDW düzeylerinin değerlendirilmemiş olmasıdır.

Ülkemizde yaklaşık olarak %3-4 oranında görülen, günümüzde uygulanan klasik tedavi yaklaşımı primer olarak cerrahi olan pterjium tedavisi ile ilgili en büyük problem cerrahi sonrası %80'lere varabilen yüksek rekürrens oranlarıdır. Bu özelliği nedeniyle aslında iyi huylu bir lezyon olmakla birlikte malignitelere benzer şekilde rekürrenslerle giden agresif bir seyir gösterebilmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen primer ve rekürren pterjium hastalarının kliniğimizdeki takip süresi içerisindeki nüks oranı ise %10 idi. Takip süresinde nüks görülen bu 10 hastanın 3 tanesi rekürren

pterjium vakası, 7 tanesi ise primer pterjium vakasıdır. Çalışmaya dahil edilen 84 adet primer pterjium vakasının tarafımızca uygulanan cerrahi sonrası kliniğimizdeki takip süresinde nüks etme oranı %8,33'tür. Çalışmaya dahil edilen 16 adet nüks pterjium vakasının ise takip süresince nüks etme oranı %18,75'tir. Çalışmamızdaki nüks oranları literatürdeki diğer çalışmalar ve metaanalizler ile kıyaslandığında benzerlik göstermektedir. [132] [234] [235]

Song ve ark. [238] Çin popülasyonu üzerinde yapmış oldukları 108,65 milyon pterjium hastasını içeren geniş kapsamlı bir meta analizde vakaların 4. ve 5. dekadlarda pik yaptığı ve bütün yaş gruplarında erkeklerdeki prevelansının kadınlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada Çin'deki 15-84 yaş grubundaki popülasyonda prevelans oranı erkeklerde %10,21, kadınlarda ise 9,46 olarak hesaplanmıştır. Lin ve ark. [239] Tayvan'da yapmış oldukları 22063 pterjium vakasının incelendiği çalışmada ise erkeklerdeki prevelansı %1,96 kadınlardaki prevelansı %2,32 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca Lin ve ark. [239] yapmış oldukları bu çalışmada pterjium hastalarının UV maruziyet süresi, açık alanda çalışma süresi, eğitim düzeyi ve yıllık hane geliri araştırılmış olup UV maruziyeti süresi ve düşük eğitim düzeyi ile pterjium gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamıza dahil edilen 100 pterjium hastasının 52 (%52) tanesi erkek, 48(%48) tanesi ise kadın olup erkeklerdeki yaş ortalaması 48,63, kadınlardaki yaş ortalaması ise 47,61'dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları literatür ile benzer olup cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Çalışmamızın eksik yönlerine baktığımız zaman ilk olarak şaşılık ve pterjium cerrahisinin uygulandığı yaş aralığının farklılık arz etmesinden ötürü çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında fark mevcuttur. Ancak çalışmaya dahil edilen hasalar arasında NLO ve PLO değerleri ile hastaların yaşları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durum pterjium ve kontrol grubundaki hastaların yaş farklılığının, grupların arasındaki NLO ve PLO değerleri üzerine anlamlı derecede etki etmediğini düşündürmektedir.

Bu durumun yanı sıra olgular retrospektif olarak incelenmiş olup ve pterjium oluşumunu etkileyebilen çevresel ve genetik faktörler değerlendirilememiştir. Hastaların cerrahi öncesi dönemde UV ışığa maruz kalma ölçüsü, açık alanda kalma

süresi, eğitim düzeyi, gelir düzeyi veriler arasında bulunmadığı için çalışmaya dahil edilememiştir. Bu çalışmada ayrıca tam kan sayımında nötrofil, lenfosit ve platelet değerlerinin haricindeki diğer parametreler ve sistemik inflamasyonu gösteren diğer tetkikler incelemeye alınamamıştır. Ayrıca, NLO ve PLO pterjium için spesifik belirteçler değildir ve birçok enflamatuvar durumdan etkilenebilmektedir.

Çalışmamız çeşitli eksikliklerine rağmen, literatürde pterjium hastalarında NLO ve PLO'nun araştırıldığı ilk çalışmalar arasında yer almaktadır. Bu değerler hastaların tam kan sayımı incelemesinden kolaylıkla hesaplanabilen uygun maliyetli ölçümlerdir. Sonuç olarak bu çalışmamızda NLO ve PLO'nun daha yüksek olduğu vakalarda pterjiumun daha yüksek oranda geliştiği görülmüştür.



## 6. SONUÇ

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların 52 (%52) tanesi erkek, 48(%48) tanesi ise kadındır
2. Tüm hastaların yaş ortalaması 48,34 olup, erkeklerdeki yaş ortalaması 48,63, kadınlardaki yaş ortalaması ise 47,61'dir
3. Çalışmaya dahil edilen 100 pterjium hastasının 10 tanesinde (%10) takip süresince nüks görülmüştür.
4. Çalışmaya dahil edilen hastaların Nötrofil/Lenfosit oranları pterjium grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
5. Çalışmaya dahil edilen hastaların Trombosit/Lenfosit oranları pterjium grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] Duke-Elder SS, *Diseases of The Outer Eye. System of Ophthalmology. G. Britain. The C.V. Mosby Company. 1970, 573-583. .*
- [2] 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. .*
- [3] M. Kaan, “Primer Pterjium Eksizyonunda Amnion Membran Grefti Ve İntraoperatif Mitomisin C Yöntemlerinin Karşılaştırılması”, *Dicle Tıp Derg.*, c. 35, sayı 1, ss. 44–49, 2008.
- [4] J. H. C. Hilgers, “Pterygium: Its incidence, heredity and etiology”, *Am. J. Ophthalmol.*, c. 50, sayı 4, ss. 635–644, 1960, doi: 10.1016/0002-9394(60)90245-2.
- [5] D. J. Moran ve F. C. Hollows, “Pterygium and ultraviolet radiation: A positive correlation”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 68, sayı 5, ss. 343–346, 1984, doi: 10.1136/bjo.68.5.343.
- [6] M. T. Coroneo, “Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: A hypothesis”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 77, sayı 11, ss. 734–739, 1993, doi: 10.1136/bjo.77.11.734.
- [7] J. C. Hill, “Pathogenesis of pterygium”, *Eye*, c. 3, sayı 2, ss. 218–226, 1989, doi: 10.1038/eye.1989.31.
- [8] H. R. Taylor, S. K. West, F. S. Rosenthal, B. Munoz, H. S. Newland, ve E. A. Emmett, “Corneal changes associated with chronic ultraviolet radiation”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 107, ss. 1481–1484, 1989.
- [9] I. Karai ve S. Horiguchi, “Pterygium in welders”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 68, sayı 5, ss. 347–349, 1984, doi: 10.1136/bjo.68.5.347.
- [10] C. Livezeanu, M. M. C. Crăițoiu, R. Mănescu, C. Mocanu, ve Ș. Crăițoiu, “Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium”, *Rom. J. Morphol. Embryol.*, c. 52, sayı 3, ss. 837–844, 2011.
- [11] O. D. Pinkerton, Y. Hokama, ve L. A. Shigemura, “Immunologic basis for the

- pathogenesis of pterygium”, *Am. J. Ophthalmol.*, c. 98, sayı 2, ss. 225–228, 1984, doi: 10.1016/0002-9394(87)90358-8.
- [12] N. Bal, F. Doran, F. Yarkin, Ö. B. Lu, ve S. V. A. R. Nl, “Piterijiyumda HPV varlığı ve p53 gen mutasyonu : PCR ve immünohistokimyasal çalışma p53 mutation and the presence of the human papilloma virus in pterygium : PCR and immunohistochemical investigation”, c. 22, sayı 3, ss. 174–180, 2006.
- [13] I. J. Wang, F. R. Hu, P. J. Chen, ve C. T. Lin, “Mechanism of abnormal elastin gene expression in the pinguecular part of pterygia”, *Am. J. Pathol.*, c. 157, sayı 4, ss. 1269–1276, 2000, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64642-1.
- [14] P. Forget, C. Khalifa, J. P. Defour, D. Latinne, M. C. Van Pel, ve M. De Kock, “What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?”, *BMC Res. Notes*, c. 10, sayı 1, ss. 1–4, 2017, doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
- [15] J. J. Kanski, *Clinical Ophthalmology A Systematic Aproach*, 8th ed (Elsevier, 2016). 2016.
- [16] Myron Yanoff & Jay S. Duker, *Ophthalmology, Fourth Edition- Myron Yanoff & Jay S. Duker*. 203-4. 2014.
- [17] B. Ü., *Göz Hastalıkları. Ankara: Palme yayıncılık; 1998:25-55. .*
- [18] E. Kracher JH, Mannis MJ, Holland EJ, *Cornea. St Luis: Mosby; 1997:1;3-27. .*
- [19] A. A. of Ophthalmology, *Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Embryogenesis. Chapter 2. San Francisco, 2011-2012:111-45. .*
- [20] J. H. J. Nishida TK, HJ. Mannis, *Basic Science: Cornea, sklera and ocular adnexia anatomy, biochemistry, physiology and biomechanics. Cornea Second Edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:3-43. .*
- [21] J. L. Baum, “A Histochemical Study of Corneal Respiratory Enzymes”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 70, sayı 1, ss. 59–68, 1963.
- [22] Harvey T, Fernandez A, Patel R, Goldman D, Ciralsky J. *Conjunctival anatomy and physiology. In: Holland E, Mannis M, Lee W, eds. Ocular surface disease: Cornea, conjunctiva and tear film. USA: Elsevier Saunders;*

2013:23-27. .

- [23] Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2003. .*
- [24] U. Keklikci, S. I. Soker, Y. B. Sakalar, K. Unlu, S. Ozekinci, ve S. Tunik, “Efficacy of topical cyclosporin A 0.05% in conjunctival impression cytology specimens and clinical findings of severe vernal keratoconjunctivitis in children”, *Jpn. J. Ophthalmol.*, c. 52, sayı 5, ss. 357–362, 2008, doi: 10.1007/s10384-008-0577-z.
- [25] Nishida TK, HJ. Mannis, JM. Holland JE. *Basic Science: Cornea, sklera and ocular adnexia anatomy, biochemistry, physiology and biomechanics. Cornea Second Edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:3-43. .*
- [26] Pepose JU, JL. *Cornea and Sclera. Adler’s Physiology of the Eye. 10 ed: Mosby; 2003:59-92. .*
- [27] American Academy of Ophthalmology, *Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Cornea. Part 1. San Francisco, 2011-2012. .*
- [28] C. A. McCarty, C. L. Fu, ve H. R. Taylor, “Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 84, sayı 3, ss. 289–292, 2000, doi: 10.1136/bjo.84.3.289.
- [29] E. Anitua vd., “Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: Preclinical and clinical studies”, *Acta Ophthalmol.*, c. 93, sayı 8, ss. e605–e614, 2015, doi: 10.1111/aos.12710.
- [30] M. E. Can, G. Dereli Can, N. Cagil, H. B. Cakmak, ve N. Sungu, “Urgent therapeutic grafting of platelet-rich fibrin membrane in descemetocoele”, *Cornea*, c. 35, sayı 9, ss. 1245–1249, 2016, doi: 10.1097/ICO.0000000000000917.
- [31] E. Gümüş ve I. Yaşar, “The effects of job on the development of pterygium”, *Turk Oftalmoloji Derg.*, c. 43, sayı 4, ss. 245–249, 2013, doi: 10.4274/tjo.43.27880.
- [32] R. Detels ve S. P. Dhir, “Pterygium: A Geographical Study”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 78, sayı 4, ss. 485–491, 1967, doi:

10.1001/archopht.1967.00980030487014.

- [33] F. Rezvan, M. Khabazkhoob, E. Hooshmand, A. Yekta, M. Saatchi, ve H. Hashemi, “Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis”, *Surv. Ophthalmol.*, c. 63, sayı 5, ss. 719–735, 2018, doi: 10.1016/j.survophthal.2018.03.001.
- [34] S. M. Saw ve D. Tan, “Pterygium: Prevalence, demography and risk factors”, *Ophthalmic Epidemiol.*, c. 6, sayı 3, ss. 219–228, 1999, doi: 10.1076/oep.6.3.219.1504.
- [35] E. T. Detorakis, G. Sourvinos, ve D. A. Spandidos, “Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium”, *Cornea*, c. 20, sayı 2, ss. 164–167, 2001, doi: 10.1097/00003226-200103000-00010.
- [36] H. R. Taylor, S. West, B. Muñoz, F. S. Rosenthal, S. B. Bressler, ve N. M. Bressler, “The Long-term Effects of Visible Light on the Eye”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 110, sayı 1, ss. 99–104, 1992, doi: 10.1001/archopht.1992.01080130101035.
- [37] S. C. Chao vd., “Ultraviolet-A irradiation upregulated urokinase-type plasminogen activator in pterygium fibroblasts through ERK and JNK pathways”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 54, sayı 2, ss. 999–1007, 2013, doi: 10.1167/iovs.12-10469.
- [38] W. P. Zhou, Y. F. Zhu, B. Zhang, W. Y. Qiu, ve Y. F. Yao, “The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review)”, *Mol. Med. Rep.*, c. 14, sayı 1, ss. 3–15, 2016, doi: 10.3892/mmr.2016.5223.
- [39] E. Cárdenas-Cantú, J. Zavala, J. Valenzuela, ve J. E. Valdez-García, “Molecular Basis of Pterygium Development”, *Semin. Ophthalmol.*, c. 31, sayı 6, ss. 567–583, 2016, doi: 10.3109/08820538.2014.971822.
- [40] N. Di Girolamo, D. Wakefield, ve M. T. Coroneo, “Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 41, sayı 13, ss. 4142–4149, 2000.
- [41] N. Di Girolamo, M. T. Coroneo, ve D. Wakefield, “Active matrilysin (MMP-

- 7) in human pterygia: Potential role in angiogenesis”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 42, sayı 9, ss. 1963–1968, 2001.
- [42] D. Q. Li vd., “Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 119, sayı 1, ss. 71–80, 2001.
- [43] S. F. Yang, C. Y. Lin, P. Y. Yang, S. C. Chao, Y. Z. Ye, ve D. N. Hu, “Increased expression of gelatinase (MMP-2 and MMP 9) in pterygia and pterygium fibroblasts with disease progression and activation of protein kinase C”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 50, sayı 10, ss. 4588–4596, 2009, doi: 10.1167/iovs.08-3147.
- [44] N. Di Girolamo, M. Coroneo, ve D. Wakefield, “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.*, c. 167, sayı 2, ss. 489–503, 2005, doi: 10.1016/S0002-9440(10)62992-6.
- [45] W. Naib-Majani vd., “Distribution of extracellular matrix proteins in pterygia: An immunohistochemical study”, *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, c. 242, sayı 4, ss. 332–338, 2004, doi: 10.1007/s00417-003-0846-y.
- [46] Y. Y. Tsai, C. C. Chiang, K. T. Yeh, H. Lee, ve Y. W. Cheng, “Effect of TIMP-1 and MMP in pterygium invasion”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 51, sayı 7, ss. 3462–3467, 2010, doi: 10.1167/iovs.09-4921.
- [47] “Aslankurt M. Pterjiyum etyopatogenezinde HSV, HPV ve p-53, Bcl-2’nin rolü. Erzurum 2002. Uzmanlık tezi.”
- [48] N. Dushku, S. L. S. Hatcher, D. M. Albert, ve T. W. Reid, “P53 Expression and Relation To Human Papillomavirus Infection in Pingueculae, Pterygia, and Limbal Tumors”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 117, sayı 12, ss. 1593–1599, 1999, doi: 10.1001/archopht.117.12.1593.
- [49] D. T. H. Tan, A. S. M. Lim, H. S. Goh, ve D. R. Smith, “Abnormal expression of the p53 tumor suppressor gene in the conjunctiva of patients with pterygium”, *Am. J. Ophthalmol.*, c. 123, sayı 3, ss. 404–405, 1997, doi:

10.1016/S0002-9394(14)70141-2.

- [50] P. L. Chen, Y. W. Cheng, C. C. Chiang, S. H. Tseng, P. S. Chau, ve Y. Y. Tsai, “Hypermethylation of the p16 gene promoter in pterygia and its association with the expression of DNA methyltransferase 3b”, *Mol. Vis.*, c. 12, sayı November, ss. 1411–1416, 2006.
- [51] E. T. Detorakis, A. Zafiroopoulos, D. A. Arvanitis, ve D. A. Spandidos, “Detection of point mutations at codon 12 of KI-ras in ophthalmic pterygia”, *Eye*, c. 19, sayı 2, ss. 210–214, 2005, doi: 10.1038/sj.eye.6701452.
- [52] S. Kase, S. Takahashi, I. Sato, K. Nakanishi, K. Yoshida, ve S. Ohno, “Expression of p27(KIP1) and cyclin D1, and cell proliferation in human pterygium”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 91, sayı 7, ss. 958–961, 2007, doi: 10.1136/bjo.2006.110387.
- [53] D. T. H. Tan, W. Y. Tang, Y. P. Liu, H. S. Goh, ve D. R. Smith, “Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 84, sayı 2, ss. 212–216, 2000, doi: 10.1136/bjo.84.2.212.
- [54] K. Liang, Z. Jiang, B. Q. Ding, P. Cheng, D. K. Huang, ve L. ming Tao, “Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva”, *Mol. Vis.*, c. 17, sayı June, ss. 1687–1693, 2011.
- [55] S. Shimmura, M. Ishioka, K. Hanada, J. Shimazaki, ve K. Tsubota, “Telomerase activity and p53 expression in pterygia”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 41, sayı 6, ss. 1364–1369, 2000.
- [56] J. Didžiapetriene vd., “Microsatellite instability and loss of heterozygosity in cancer”, *Medicina (B. Aires).*, c. 47, sayı 2, ss. 125–135, 2011.
- [57] E. T. Detorakis, G. Sourvinos, J. Tsamprakakis, ve D. A. Spandidos, “Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: Clinical correlations”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 82, sayı 11, ss. 1324–1328, 1998, doi: 10.1136/bjo.82.11.1324.
- [58] J. L. Goyal, V. A. Rao, R. Srinivasan, ve K. Agrawal, “Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 78, sayı 4, ss.

295–297, 1994, doi: 10.1136/bjo.78.4.295.

- [59] H. C. Kau, C. C. Tsai, W. M. Hsu, J. H. Liu, ve Y. H. Wie, “Genetic polymorphism of hOGG1 and risk of pterygium in Chinese”, *Eye*, c. 18, sayı 6, ss. 635–639, 2004, doi: 10.1038/sj.eye.6700738.
- [60] T. F. Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, Cheng YW, Tseng SH, “Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. *Mol Vis.* 2007;13:1436-40.”
- [61] Y. Y. Tsai vd., “Null type of glutathione S-transferase M1 polymorphism is associated with early onset pterygium”, *Mol. Vis.*, c. 10, sayı April, ss. 458–461, 2004.
- [62] A. Ergin ve Ö. Bozdoğan, “Study on tear function abnormality in pterygium”, *Ophthalmologica*, c. 215, sayı 3, ss. 204–208, 2001, doi: 10.1159/000050859.
- [63] M. Ishioka, S. Shimmura, Y. Yagi, ve K. Tsubota, “Pterygium and dry eye”, *Ophthalmologica*, c. 215, sayı 3, ss. 209–211, 2001, doi: 10.1159/000050860.
- [64] L. Goldberg ve R. David, “Pterygium and its relationship to the dry eye in the Bantu”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 60, sayı 10, ss. 720–721, 1976, doi: 10.1136/bjo.60.10.720.
- [65] T. Nakagami, A. Murakami, S. Okisaka, ve N. Ebihara, “Mast cells in pterygium: Number and phenotype”, *Jpn. J. Ophthalmol.*, c. 43, sayı 2, ss. 75–79, 1999, doi: 10.1016/S0021-5155(98)00069-0.
- [66] M. Kuwano vd., “Angiogenesis factors”, *Intern. Med.*, c. 40, sayı 7, ss. 565–572, 2001, doi: 10.2169/internalmedicine.40.565.
- [67] M. T. Coroneo, N. Di Girolamo, ve D. Wakefield, “The pathogenesis of pterygia”, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, c. 10, sayı 4, ss. 282–288, 1999, doi: 10.1097/00055735-199908000-00011.
- [68] M. Gebhardt vd., “Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia”, *Ophthalmology*, c. 112, sayı 6, ss. 1023–1030, 2005, doi: 10.1016/j.opthta.2005.01.023.
- [69] Ü. Beden, M. Irkeç, D. Orhan, ve 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”, *Ocul. Immunol. Inflamm.*, c. 11, sayı 2, ss. 115–122, 2003, doi: 10.1076/ocii.11.2.115.15913.
- [70] J. Chui, M. T. Coroneo, L. T. Tat, R. Crouch, D. Wakefield, ve N. Di Girolamo, “Ophthalmic pterygium: A stem cell disorder with premalignant features”, *Am. J. Pathol.*, c. 178, sayı 2, ss. 817–827, 2011, doi: 10.1016/j.ajpath.2010.10.037.
- [71] M. Aspiotis vd., “Angiogenesis in pterygium: Study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1”, *Eye*, c. 21, sayı 8, ss. 1095–1101, 2007, doi: 10.1038/sj.eye.6702495.
- [72] D. Ribatti vd., “Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously in human pterygium”, *J. Cell. Mol. Med.*, c. 11, sayı 3, ss. 585–589, 2007, doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00050.x.
- [73] J. Ye, Y. S. Song, S. H. Kang, K. Yao, ve J. C. Kim, “Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium”, *Eye*, c. 18, sayı 8, ss. 839–843, 2004, doi: 10.1038/sj.eye.6701346.
- [74] T. Nakamura vd., “Characterization and distribution of bone marrow-derived cells in mouse cornea”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 46, sayı 2, ss. 497–503, 2005, doi: 10.1167/iovs.04-1154.
- [75] S. Yamagami, N. Ebihara, T. Usui, S. Yokoo, ve S. Amano, “Bone marrow-derived cells in normal human corneal stroma”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 124, sayı 1, ss. 62–69, 2006, doi: 10.1001/archophth.124.1.62.
- [76] Y. S. Song, Y. H. Ryu, S. R. Choi, ve J. C. Kim, “The involvement of adult stem cells originated from bone marrow in the pathogenesis of pterygia”, *Yonsei Med. J.*, c. 46, sayı 5, ss. 687–692, 2005, doi: 10.3349/ymj.2005.46.5.687.
- [77] J. K. Lee vd., “Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis”, *Eye*, c. 21, sayı 9, ss. 1186–1193, 2007, doi: 10.1038/sj.eye.6702433.
- [78] L. Kria, A. Ohira, ve T. Amemiya, “Immunohistochemical localization of

- basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor- $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pterygium”, *Acta Histochem.*, c. 98, sayı 2, ss. 195–201, 1996, doi: 10.1016/S0065-1281(96)80038-9.
- [79] C. C. Chiang vd., “Cyclooxygenase 2 expression in pterygium”, *Mol. Vis.*, c. 13, sayı December 2006, ss. 635–638, 2007.
- [80] L. Tong, J. Li, J. Chew, D. Tan, ve R. Beuerman, “Phospholipase D in the human ocular surface and in pterygium”, *Cornea*, c. 27, sayı 6, ss. 693–698, 2008, doi: 10.1097/QAI.0b013e31815e4041.
- [81] L. F. Barba-Gallardo, J. Ventura-Juárez, D. Kershenovich Stalnikowitz, R. Gutiérrez-Campos, E. Torres-Bernal, ve L. F. Torres-Bernal, “Over-expression of human cystatin C in pterygium versus healthy conjunctiva”, *BMC Ophthalmol.*, c. 13, sayı 1, ss. 2–9, 2013, doi: 10.1186/1471-2415-13-6.
- [82] H. Hosseini, M. Nejabat, ve M. R. Khalili, “Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia”, *Med. Hypotheses*, c. 69, sayı 4, ss. 925–927, 2007, doi: 10.1016/j.mehy.2007.01.047.
- [83] T. M. Nolan, N. Di Girolamo, M. T. Coroneo, ve D. Wakefield, “Proliferative Effects of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-like Growth Factor on Pterygium Epithelial Cells and Fibroblasts”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 45, sayı 1, ss. 110–113, 2004, doi: 10.1167/iovs.03-0046.
- [84] V. P. T. Hoppenreijds, E. Pels, G. F. J. M. Vrensen, P. C. Felten, ve W. F. Treffers, “Platelet-derived growth factor: Receptor expression in corneas and effects on corneal cells”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 34, sayı 3, ss. 637–649, 1993.
- [85] S. Yoshida vd., “Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis.”, *Mol. Cell. Biol.*, c. 17, sayı 7, ss. 4015–4023, 1997, doi: 10.1128/mcb.17.7.4015.
- [86] D. H. K. Ma vd., “In vitro antiangiogenic activity in ex vivo expanded human limbal corneal epithelial cells cultivated on human amniotic membrane”,

- Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 45, sayı 8, ss. 2586–2595, 2004, doi: 10.1167/iovs.03-1338.
- [87] W. Naib-Majani vd., “The Ets-1 transcription factor is involved in pterygial angiogenesis”, *J. Vet. Med. Ser. C Anat. Histol. Embryol.*, c. 36, sayı 2, ss. 107–110, 2007, doi: 10.1111/j.1439-0264.2006.00730.x.
- [88] S. Ling, L. Liang, H. Lin, W. Li, ve J. Xu, “Increasing lymphatic microvessel density in primary pterygia”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 130, sayı 6, ss. 735–742, 2012, doi: 10.1001/archophthalmol.2012.293.
- [89] M. S. Wilson vd., “Bleomycin and IL-1 $\beta$ -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent”, *J. Exp. Med.*, c. 207, sayı 3, ss. 535–552, 2010, doi: 10.1084/jem.20092121.
- [90] P. Gasse vd., “IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis”, *PLoS One*, c. 6, sayı 8, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0023185.
- [91] Y. Huang, H. He, H. Sheha, ve S. C. G. Tseng, “Ocular demodicosis as a risk factor of pterygium recurrence”, *Ophthalmology*, c. 120, sayı 7, ss. 1341–1347, 2013, doi: 10.1016/j.optha.2013.01.001.
- [92] K. W. Kim, S. H. Park, S. H. Lee, ve J. C. Kim, “Upregulated stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) expression and its interaction with CXCR4 contribute to the pathogenesis of severe pterygia”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 54, sayı 12, ss. 7198–7206, 2013, doi: 10.1167/iovs.13-13044.
- [93] N. Kato vd., “B-Catenin Activation and Epithelial-Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of Pterygium”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 48, sayı 4, ss. 1511–1517, 2007, doi: 10.1167/iovs.06-1060.
- [94] C. J. Jaworski vd., “Expression analysis of human pterygium shows a predominance of conjunctival and limbal markers and genes associated with cell migration.”, *Mol. Vis.*, c. 15, sayı November, ss. 2421–2434, 2009.
- [95] P. Austin, F. A. Jakobiec, ve T. Iwamoto, “Elastodysplasia and Elastodystrophy as the Pathologic Bases of Ocular Pterygia and Pinguecula”, *Ophthalmology*, c. 90, sayı 1, ss. 96–109, 1983, doi: 10.1016/S0161-

6420(83)34594-2.

- [96] Y. Tekelioglu, A. Turk, A. M. Avunduk, ve E. Yulug, “Flow cytometrical analysis of adhesion molecules, T-lymphocyte subpopulations and inflammatory markers in pterygium”, *Ophthalmologica*, c. 220, sayı 6, ss. 372–378, 2006, doi: 10.1159/000095863.
- [97] N. Di Girolamo, D. Wakefield, ve M. T. Coroneo, “UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling”, *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, c. 47, sayı 6, ss. 2430–2437, 2006, doi: 10.1167/iovs.05-1130.
- [98] N. Dushku ve T. W. Reid, “Immunohistochemical evidence that human pterygia originate from an invasion of vimentin-expressing altered limbal epithelial basal cells”, *Curr. Eye Res.*, c. 13, sayı 7, ss. 473–481, 1994, doi: 10.3109/02713689408999878.
- [99] N. Dushku ve T. W. Reid, “P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors”, *Curr. Eye Res.*, c. 16, sayı 12, ss. 1179–1192, 1997, doi: 10.1076/ceyr.16.12.1179.5036.
- [100] C. M. L. Chan, Y. P. Liu, ve D. T. H. Tan, “Ocular surface changes in pterygium”, *Cornea*, c. 21, sayı 1, ss. 38–42, 2002, doi: 10.1097/00003226-200201000-00009.
- [101] Y. Arai, S. Makino, ve H. Obata, “Stocker’s line in pterygium”, *J. Gen. Fam. Med.*, c. 18, sayı 2, ss. 92–93, 2017, doi: 10.1002/jgf2.8.
- [102] C. M. L. Chan, P. T. K. Chew, Z. Alsagoff, J. S. Wong, ve D. T. H. Tan, “Vascular patterns in pterygium and conjunctival autografting: A pilot study using indocyanine green anterior segment angiography”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 85, sayı 3, ss. 350–353, 2001, doi: 10.1136/bjo.85.3.350.
- [103] G. Arch, A. Anatomic, A. Basel, C. Tissue, ve C. Part, “Zur Ultrastruktur des Pterygium”, c. 187, ss. 177–187, 1975.
- [104] P. R. Egbert, S. Lauber, ve D. M. Maurice, “A simple conjunctival biopsy”, *Am. J. Ophthalmol.*, c. 84, sayı 6, ss. 798–801, 1977, doi: 10.1016/0002-9394(77)90499-8.

- [105] I. J. Wang vd., “Impression cytology of pterygium”, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, c. 16, sayı 6, ss. 519–528, 2000, doi: 10.1089/jop.2000.16.519.
- [106] P. Anguria, J. Kitinya, S. Ntuli, ve T. Carmichael, “The role of heredity in pterygium development”, *Int. J. Ophthalmol.*, c. 7, sayı 3, ss. 563–573, 2014, doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.31.
- [107] G. Julio, S. Lluch, P. Pujol, ve D. Merindano, “Ocular discomfort in pterygium patients”, *Optom. Vis. Sci.*, c. 90, sayı 3, ss. 269–274, 2013, doi: 10.1097/OPX.0b013e3182815b2a.
- [108] A. Lin ve G. Stern, “Correlation between pterygium size and induced corneal astigmatism”, *Cornea*, c. 17, sayı 1. ss. 28–30, Oca-1998, doi: 10.1097/00003226-199801000-00005.
- [109] R. G. Lindsay, B. Mba, L. Sullivan, ve M. B. Bs, “Pterygium induced corneal astigmatism”, c. 0, ss. 200–203, 2001.
- [110] S. Saifuddin ve K. L. Baum, “Recurrent pterygia--laser therapy: a preliminary report.”, *Indian J. Ophthalmol.*, c. 41, sayı 1, 1993.
- [111] K. R. Kenyon, M. D. Wagoner, ve M. E. Hettinger, “Conjunctival Autograft Transplantation for Advanced and Recurrent Pterygium”, *Ophthalmology*, c. 92, sayı 11, ss. 1461–1470, 1985, doi: 10.1016/S0161-6420(85)33831-9.
- [112] J. B. Oldenburg, J. Garbus, J. M. McDonnell, ve P. J. McDonnell, “Conjunctival pterygia: Mechanism of corneal topographic changes”, *Cornea*, c. 9, sayı 3, 1990, doi: 10.1097/00003226-199007000-00004.
- [113] A. L. Anduze, *Surgical and Medical Management of Pterygium*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2009.
- [114] *Albert and Jakobiec’s Principles and Practice of Ophthalmology*. Springer International Publishing, 2020.
- [115] M. Macsai, “Pterygium Surgery, edited by Lucio Buratto”, *Surv. Ophthalmol.*, c. 45, sayı 5, s. 455, Mar. 2001, doi: 10.1016/s0039-6257(01)00190-4.
- [116] H. Oguz, I. Uzel, ve L. Hirst, “The treatment of pterygium [2] (multiple letters)”, *Survey of Ophthalmology*, c. 49, sayı 1. Elsevier USA, ss. 129–130,

2004, doi: 10.1016/j.survophthal.2003.11.001.

- [117] L. W. Hirst, “The treatment of pterygium”, *Surv. Ophthalmol.*, c. 48, sayı 2, ss. 145–180, 2003, doi: 10.1016/S0039-6257(02)00463-0.
- [118] H. Oguz, “Ophthalmic chapters of Serefeddin Sabuncuoglu’s illustrated surgical book (Cerrahiyyetü’l Haniyye) in the 15th century”, *Annals of Ophthalmology*, c. 38, sayı 1. ss. 49–52, Haz-2006, doi: 10.1385/AO:38:1:49.
- [119] K. R. Kenyon ve S. C. G. Tseng, “Limbal Autograft Transplantation for Ocular Surface Disorders”, *Ophthalmology*, c. 96, sayı 5, ss. 709–723, 1989, doi: 10.1016/S0161-6420(89)32833-8.
- [120] D. Tan, “Conjunctival grafting for ocular surface disease”, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, c. 10, sayı 4, ss. 277–281, 1999, doi: 10.1097/00055735-199908000-00010.
- [121] L. P. K. Ang, J. L. L. Chua, ve D. T. H. Tan, “Current concepts and techniques in pterygium treatment”, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, c. 18, sayı 4, ss. 308–313, 2007, doi: 10.1097/ICU.0b013e3281a7ecbb.
- [122] W. M. Ringsdorf ve E. Cheraskin, “Vitamin C and human wound healing”, *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.*, c. 53, sayı 3, ss. 231–236, 1982, doi: 10.1016/0030-4220(82)90295-X.
- [123] R. Ariza-Ariza, M. Mestanza-Peralta, ve M. H. Cardiel, “Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: An overview”, *Semin. Arthritis Rheum.*, c. 27, sayı 6, ss. 366–370, 1998, doi: 10.1016/S0049-0172(98)80016-4.
- [124] K. Cemil Apaydin, Y. Duranoglu, O. Saka, ve N. Demirbas, “Argon laser treatment of pterygium”, *Ann. Ophthalmol.*, c. 34, sayı 1, 2002, doi: 10.1007/s12009-002-0054-0.
- [125] K. Nakamura, H. Bissen-Miyajima, S. Shimmura, ve K. Tsubota, “Clinical application of Er:YAG laser for the treatment of pterygium”, *Ophthalmic Surg. Lasers*, c. 31, sayı 1, 2000, doi: 10.3928/1542-8877-20000101-04.
- [126] K. Tsubota, “Application of erbium: Yag laser in ocular ablation”, *Ophthalmologica*, c. 200, sayı 3, 1990, doi: 10.1159/000310091.

- [127] H. Talu, E. Tasindi, F. Ciftci, ve T. F. Yildiz, “Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium”, *J. Cataract Refract. Surg.*, c. 24, sayı 10, ss. 1326–1332, 1998, doi: 10.1016/S0886-3350(98)80223-X.
- [128] S. Krag ve N. Ehlers, “Excimer laser treatment of pterygium”, *Acta Ophthalmol.*, c. 70, sayı 4, 1992, doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02127.x.
- [129] M. Fossarello, E. Peiretti, I. Zucca, M. T. Perra, ve A. Serra, “Photodynamic Therapy of Pterygium with Verteporfin: A Preliminary Report”, *Cornea*, c. 23, sayı 4, ss. 330–338, 2004, doi: 10.1097/00003226-200405000-00004.
- [130] D. S. Dos *vd.*, “Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton”, *Curr. Biol.*, c. 14, sayı 14, 2004, doi: 10.1016/j.cub.2004.06.054.
- [131] K. H. Tarr ve I. J. Constable, “Late complications of pterygium treatment”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 64, sayı 7, ss. 496–505, 1980, doi: 10.1136/bjo.64.7.496.
- [132] D. Hacıoğlu ve H. Erdöl, “Developments and current approaches in the treatment of pterygium”, *Int. Ophthalmol.*, c. 37, sayı 4, ss. 1073–1081, 2017, doi: 10.1007/s10792-016-0358-5.
- [133] D’Ombrian, “The surgical treatment of pterygium”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 32, ss. 65–71, 1948.
- [134] P. S. Mahar ve G. E. Nwokora, “Role of mitomycin C in pterygium surgery”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 77, sayı 7, 1993, doi: 10.1136/bjo.77.7.433.
- [135] J. Akura, S. Kaneda, K. Matsuura, A. Setogawa, K. Takeda, ve S. Honda, “Measures for preventing recurrence after pterygium surgery”, *Cornea*, c. 20, sayı 7, ss. 703–707, 2001, doi: 10.1097/00003226-200110000-00006.
- [136] A. B. Castro *vd.*, “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”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 44, sayı 1, ss. 67–82, 2017, doi: 10.1111/jcpe.12643.
- [137] K. Tsubota, E. Goto, S. Shimmura, ve J. Shimazaki, “Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application”, *Ophthalmology*, c.

- 106, sayı 10, ss. 1984–1989, 1999, doi: 10.1016/S0161-6420(99)90412-8.
- [138] J. S. Lõpez-García, I. García-Lozano, L. Rivas, N. Ramírez, R. Raposo, ve M. T. Méndez, “Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: Clinical and experimental comparative study”, *Acta Ophthalmol.*, c. 92, sayı 1, ss. 22–29, 2014, doi: 10.1111/aos.12167.
- [139] T. Starck, K. R. Kenyon, ve F. Serrano, “Conjunctival autograft for primary and recurrent pterygia: Surgical technique and problem management”, *Cornea*, c. 10, sayı 3, ss. 196–202, 1991, doi: 10.1097/00003226-199105000-00002.
- [140] H. Oguz, A. Kilitcioglu, ve M. Yasar, “Limbal conjunctival mini-autografting for preventing recurrence after pterygium surgery”, *Eur. J. Ophthalmol.*, c. 16, sayı 2, ss. 209–213, 2006, doi: 10.1177/112067210601600203.
- [141] P. Prabhasawat, K. Barton, G. Burkett, ve S. C. G. Tseng, “Comparison of conjunctival autografts amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision”, *Ophthalmology*, c. 104, sayı 6, ss. 974–985, 1997, doi: 10.1016/S0161-6420(97)30197-3.
- [142] L. W. Hirst, “Prospective Study of Primary Pterygium Surgery using Pterygium Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplantation”, *Ophthalmology*, c. 115, sayı 10, ss. 1663–1672, 2008, doi: 10.1016/j.ophttha.2008.03.012.
- [143] L. W. Hirst, “Recurrence and complications after 1000 surgeries using pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant”, *Ophthalmology*, c. 119, sayı 11, ss. 2205–2210, 2012, doi: 10.1016/j.ophttha.2012.06.021.
- [144] M. Hino vd., “Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery”, *Br. J. Haematol.*, c. 108, sayı 1, ss. 194–195, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01818.x.
- [145] H. H. Kim, H. J. Mun, Y. J. Park, K. W. Lee, ve J. P. Shin, “Conjunctivolimbal autograft using a fibrin adhesive in pterygium surgery.”, *Korean J. Ophthalmol.*, c. 22, sayı 3, ss. 147–154, 2008, doi:

10.3341/kjo.2008.22.3.147.

- [146] P. Pulte, A. Heiligenhaus, J. Koch, K.-P. Steuhl, ve T. Waubke, “Langzeitresultate nach autologer Konjunktiva-Limbus-Transplantation bei Pterygien”, *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, c. 213, sayı 07, ss. 9–14, 1998, doi: 10.1055/s-2008-1034937.
- [147] A. Özer, N. Yildirim, N. Erol, ve S. Yurdakul, “Long-term results of bare sclera, limbal-Conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions”, *Ophthalmologica*, c. 223, sayı 4, 2009, doi: 10.1159/000210444.
- [148] S. E. Ti, S. P. Chee, K. B. G. Dear, ve D. T. H. Tan, “Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 84, sayı 4, ss. 385–389, 2000, doi: 10.1136/bjo.84.4.385.
- [149] S. Ciftci, E. Dogan, U. Dag, ve L. Ciftci, “Removal of Tenon fortified by conjunctival-limbal autograft in treatment of pterygium”, *Int. Ophthalmol.*, c. 37, sayı 4, ss. 813–818, 2017, doi: 10.1007/s10792-016-0341-1.
- [150] M. F. Al Fayez, “Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium”, *Ophthalmology*, c. 109, sayı 9, ss. 1752–1755, 2002, doi: 10.1016/S0161-6420(02)01160-0.
- [151] F. W. STOCKER, “OPERATION FOR REMOVAL OF PTERYGIUM”, *Arch. Ophthalmol.*, c. 27, sayı 5, 1942, doi: 10.1001/archophth.1942.00880050095006.
- [152] D. J. Kim, J. K. Lee, R. S. Chuck, ve C. Y. Park, “Low recurrence rate of anchored conjunctival rotation flap technique in pterygium surgery”, *BMC Ophthalmol.*, c. 17, sayı 1, ss. 1–6, 2017, doi: 10.1186/s12886-017-0587-z.
- [153] S. Dadeya, K. P. S. Malik, ve B. P. Gulliani, “Pterygium surgery: Conjunctival rotation autograft versus conjunctival autograft”, *Ophthalmic Surg. Lasers*, c. 33, sayı 4, 2002, doi: 10.3928/1542-8877-20020701-03.
- [154] A. Olgun, “Comparison of Conjunctival Autograft and Primary Excision for The Surgical Treatment of Primary Pterygium”, *BOĞAZİÇİ TIP DERGİSİ*,

2019, doi: 10.14744/bmj.2019.50469.

- [155] A. D. Bilge, “Comparison of conjunctival autograft and conjunctival transposition flap techniques in primary pterygium surgery”, *Saudi J. Ophthalmol.*, c. 32, sayı 2, ss. 110–113, 2018, doi: 10.1016/j.sjopt.2017.11.002.
- [156] S. Kim, Y. Yang, ve J. Kim, “Primary pterygium surgery using the inferior conjunctival transposition flap”, *Ophthalmic Surg. Lasers*, c. 29, sayı 7, 1998, doi: 10.3928/1542-8877-19980701-15.
- [157] J. Shimazaki, N. Shinozaki, ve K. Tsubota, “Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 82, sayı 3, ss. 235–240, 1998, doi: 10.1136/bjo.82.3.235.
- [158] S. C. M. Huang, H. C. Lai, ve I. C. Lai, “The treatment of Pseudomonas keratoscleritis after pterygium excision”, *Cornea*, c. 18, sayı 5, 1999, doi: 10.1097/00003226-199909000-00016.
- [159] Jae Chan Kim ve S. C. G. Tseng, “Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas”, *Cornea*, c. 14, sayı 5, 1995, doi: 10.1097/00003226-199509000-00006.
- [160] D. H. K. Ma, L. C. See, S. B. Liau, ve R. J. F. Tsai, “Amniotic membrane graft for primary pterygium: Comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 84, sayı 9, ss. 973–978, 2000, doi: 10.1136/bjo.84.9.973.
- [161] K. C. Sippel, J. J. K. Ma, ve C. S. Foster, “Amniotic membrane surgery”, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, c. 12, sayı 4, ss. 269–281, 2001, doi: 10.1097/00055735-200108000-00006.
- [162] S. Das, B. Ramamurthy, ve V. S. Sangwan, “Deep lamellar keratoplasty for recurrent advanced pterygium”, *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*, c. 40, sayı 1, 2009, doi: 10.3928/15428877-20090101-06.
- [163] M. Menghini, S. L. Watson, ve M. M. Bosch, “Corneal melting two weeks

- after pterygium excision with topical mitomycin C: Successfully treated with lamellar keratoplasty and amnion membrane transplantation”, *Case Rep. Ophthalmol.*, c. 3, sayı 1, 2012, doi: 10.1159/000336452.
- [164] R. H. Poirier ve J. R. Fish, “Lamellar keratoplasty for recurrent pterygium”, *Ophthalmic Surg.*, c. 7, sayı 4, 1976, doi: 10.5005/jp/books/10883\_37.
- [165] J. Forbes, R. Collin, ve J. Dart, “Split thickness buccal mucous membrane grafts and  $\beta$  irradiation in the treatment of recurrent pterygium”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 82, sayı 12, 1998, doi: 10.1136/bjo.82.12.1420.
- [166] L. K. Trivedi, D. B. Massey, ve R. Rohatgi, “Management of pterygium and its recurrence. By grafting with mucous membrane from the mouth”, *Am. J. Ophthalmol.*, c. 68, sayı 2, 1969, doi: 10.1016/0002-9394(69)94085-9.
- [167] A. Kheirkhah, R. Nazari, H. Safi, H. Ghassemi, M. J. Behrouz, ve V. K. Raju, “Effects of intraoperative steroid injection on the outcome of pterygium surgery”, *Eye*, c. 27, sayı 8, ss. 906–914, 2013, doi: 10.1038/eye.2013.142.
- [168] M. Murakami, S. Mori, ve N. Kunitomo, “Studies on the pterygium. V. Follow-up information of mitomycin C treatment”, *J. Japanese Ophthalmol. Soc.*, c. 71, sayı 4, 1967.
- [169] A. L. Young, M. Ho, V. Jhanji, ve L. L. Cheng, “Ten-year results of a randomized controlled trial comparing 0.02% mitomycin c and limbal conjunctival autograft in pterygium surgery”, *Ophthalmology*, c. 120, sayı 12, ss. 2390–2395, 2013, doi: 10.1016/j.opthta.2013.05.033.
- [170] W. Zeng vd., “Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: A systematic review and network meta-analysis”, *BMC Ophthalmol.*, c. 17, sayı 1, ss. 1–9, 2017, doi: 10.1186/s12886-017-0601-5.
- [171] H. Oguz, “Mitomycin C and pterygium excision”, *Ophthalmology*, c. 110, sayı 11, 2003, doi: 10.1016/j.opthta.2003.08.014.
- [172] A. Demirok, S. Simsek, A. Çinal, ve T. Yasar, “Intraoperative application of mitomycin C in the surgical treatment of pterygium”, *Eur. J. Ophthalmol.*, c. 8, sayı 3, 1998, doi: 10.1177/112067219800800306.

- [173] M. P. Onay, S. Eđrilmez, ve A. Yağci, “Non-recurrence complications of pterygium surgery”, *Turk Oftalmoloji Derg.*, c. 41, sayı 3, ss. 151–155, 2011, doi: 10.4274/tjo.41.08208.
- [174] A. L. Anduze ve J. M. Burnett, “Indications for and complications of mitomycin-C in pterygium surgery”, *Ophthalmic Surg. Lasers*, c. 27, sayı 8, 1996, doi: 10.3928/1542-8877-19960801-05.
- [175] U. E. Altiparmak, Y. A. Katirciođlu, R. Yağci, Z. Yalniz, ve S. Duman, “Mitomycin C and conjunctival autograft for recurrent pterygium”, *Int. Ophthalmol.*, c. 27, sayı 6, 2007, doi: 10.1007/s10792-007-9085-2.
- [176] C. O. Bekibele, A. M. Baiyeroju, B. A. Olusanya, A. O. Ashaye, ve T. S. Oluleye, “Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft”, *Eye*, c. 22, sayı 1, ss. 31–34, 2008, doi: 10.1038/sj.eye.6702480.
- [177] C. Akarsu, P. Taner, ve A. Ergin, “5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery: Preliminary report”, *Cornea*, c. 22, sayı 6, ss. 522–526, 2003, doi: 10.1097/00003226-200308000-00007.
- [178] A. Garcıa Tirado, A. Boto de los Bueis, ve L. Rivas Jara, “Ocular surface changes in recurrent pterygium cases post-operatively treated with 5-fluorouracil subconjunctival injections”, *Eur. J. Ophthalmol.*, c. 29, sayı 1, ss. 9–14, 2019, doi: 10.1177/1120672118757428.
- [179] D. G. Said vd., “Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium”, *Eye*, c. 27, sayı 10, ss. 1123–1129, 2013, doi: 10.1038/eye.2013.135.
- [180] Z. Alsagoff, D. T. H. Tan, ve S. P. Chee, “Necrotising scleritis after bare sclera excision of pterygium”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 84, sayı 9, ss. 1050–1052, 2000, doi: 10.1136/bjo.84.9.1050.
- [181] C. Colvin, “Treatment of pterygia with and without thiotepa”, *Trans. Ophthalmol. Soc. N. Z.*, c. 25, 1973.
- [182] K. Olander, K. G. Haik, ve G. M. Haik, “Management of pterygia: should thiotepa be used?”, *Annals of Ophthalmology*, c. 10, sayı 7. 1978.

- [183] H. Wu ve G. Chen, “Cyclosporine A and thiotepa in prevention of postoperative recurrence of pterygium”, *Yan Ke Xue Bao*, c. 15, sayı 2, 1999.
- [184] A. Tassy ve D. Ribe, “[Thiotepa eyedrops for prevention of pterygium recurrence: 18 years of use].”, *J. Fr. Ophtalmol.*, c. 22, sayı 2, 1999.
- [185] H. Lin vd., “Lymphatic microvessel density as a predictive marker for the recurrence time of pterygium: A three-year follow-up study”, *Mol. Vis.*, c. 19, 2013.
- [186] S. Hwang ve S. Choi, “A Comparative Study of Topical Mitomycin C, Cyclosporine, and Bevacizumab after Primary Pterygium Surgery”, *Korean J. Ophthalmol.*, c. 29, sayı 6, ss. 375–381, 2015, doi: 10.3341/kjo.2015.29.6.375.
- [187] O. Yalcin Tok, A. Burcu Nurozler, G. Ergun, F. Akbas Kocaoglu, ve S. Duman, “Topical cyclosporine A in the prevention of pterygium recurrence”, *Ophthalmologica*, c. 222, sayı 6, ss. 391–396, 2008, doi: 10.1159/000151740.
- [188] A. Aydin, K. Karadayi, U. Aykan, G. Can, K. Colakoglu, ve A. H. Bilge, “Effectiveness of topical cyclosporin A treatment after excision of primary pterygium and limbal conjunctival autograft”, *J. Fr. Ophtalmol.*, c. 31, sayı 7, 2008, doi: 10.1016/S0181-5512(08)74384-5.
- [189] M. A. Ibáñez, M. F. Eugarríos, ve D. I. Calderón, “Topical cyclosporin A and mitomycin C injection as adjunctive therapy for prevention of primary pterygium recurrence”, *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*, c. 40, sayı 3, 2009, doi: 10.3928/15428877-20090430-03.
- [190] Q. Zhang, N. Bao, K. Liang, ve L. Tao, “Adjuvant use of cyclosporine a in the treatment of primary pterygium: A systematic review and meta-analysis”, *Cornea*, c. 37, sayı 8, ss. 1000–1007, 2018, doi: 10.1097/ICO.0000000000001542.
- [191] T. Khalfaoui vd., “Immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) and p53 expression in pterygium from Tunisian patients”, *Pathol. Biol.*, c. 59, sayı 3, ss. 137–141, 2011, doi: 10.1016/j.patbio.2009.04.006.
- [192] D. Pozarowska ve P. Pozarowski, “The era of anti-vascular endothelial growth

- factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy”, *Cent. Eur. J. Immunol.*, c. 41, sayı 3, ss. 311–316, 2016, doi: 10.5114/ceji.2016.63132.
- [193] J. Liu vd., “Bevacizumab as adjuvant therapy in the management of pterygium: A systematic review and meta-analysis”, *Int. J. Ophthalmol.*, c. 10, sayı 7, ss. 1126–1133, 2017, doi: 10.18240/ijo.2017.07.17.
- [194] I. Bahar, I. Kaiserman, P. McAllum, D. Rootman, ve A. Slomovic, “Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium”, *Curr. Eye Res.*, c. 33, sayı 1, ss. 23–28, 2008, doi: 10.1080/02713680701799101.
- [195] T. Şimşek, I. Günalp, ve H. Atilla, “Comparative efficacy of  $\beta$ -irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium”, *Eur. J. Ophthalmol.*, c. 11, sayı 2, ss. 126–132, 2001, doi: 10.1177/112067210101100204.
- [196] S. Amano, Y. Motoyama, T. Oshika, S. Eguchi, ve K. Eguchi, “Comparative study of intraoperative mitomycin C and  $\beta$  irradiation in pterygium surgery”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 84, sayı 6, 2000, doi: 10.1136/bjo.84.6.618.
- [197] M. P. Mourits, H. K. Wyrdean, I. M. Jürgenliemk-Schulz, ve E. Bidlot, “Favorable long-term results of primary pterygium removal by bare sclera extirpation followed by a single  $^{90}\text{Sr}$  application”, *Eur. J. Ophthalmol.*, c. 18, sayı 3, ss. 327–331, 2008, doi: 10.1177/112067210801800301.
- [198] H. L. Zhu, W. Jiang, L. Huang, L. Li, ve X. Zhang, “Postoperative  $^{90}\text{Sr}$   $\beta$ -irradiation for pterygium and the related factors for recurrence”, *Int. J. Ophthalmol.*, c. 10, sayı 5, 2010, doi: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.05.003.
- [199] I. M. Jürgenliemk-Schulz vd., “Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose  $\beta$ -irradiation: A prospective randomized clinical double-blind trial”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, c. 59, sayı 4, 2004, doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.021.
- [200] V. Jain, D. Shome, S. Natarajan, ve R. Narverkar, “Surgically induced necrotizing scleritis after pterygium surgery with conjunctival autograft”,

*Cornea*, c. 27, sayı 6, 2008, doi: 10.1097/QAI.0b013e31815d2f27.

- [201] D. H. Whitman, R. L. Berry, ve D. M. Green, “Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery”, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, c. 55, sayı 11, ss. 1294–1299, 1997, doi: 10.1016/S0278-2391(97)90187-7.
- [202] H. Öksüz ve C. Tamer, “Pain relief after pterygium surgery with viscous lidocaine”, *Ophthalmologica*, c. 220, sayı 5, ss. 323–326, 2006, doi: 10.1159/000094623.
- [203] P. Fogar vd., “Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: An index of adverse outcome”, *Pancreas*, c. 32, sayı 1, 2006, doi: 10.1097/01.mpa.0000188305.90290.50.
- [204] Y. H. Kusumanto, W. A. Dam, G. A. P. Hospers, C. Meijer, ve N. H. Mulder, “Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor”, *Angiogenesis*, c. 6, sayı 4, 2003, doi: 10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.ba.
- [205] J. S. Lee, N. Y. Kim, S. H. Na, Y. H. Youn, ve C. S. Shin, “Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea”, *Med. (United States)*, c. 97, sayı 26, Haz. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000011138.
- [206] M. Moosazadeh vd., “Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort”, *Casp. J. Intern. Med.*, c. 10, sayı 3, ss. 320–325, 2019, doi: 10.22088/cjim.10.3.320.
- [207] B. D. Horne vd., “Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 45, sayı 10, 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.054.
- [208] A. J. Templeton vd., “Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis”, *Journal of the National*

- Cancer Institute*, c. 106, sayı 6. 2014, doi: 10.1093/jnci/dju124.
- [209] R. Zahorec, “Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill.”, *Bratisl. Lek. Listy*, c. 102, sayı 1, ss. 5–14, 2001.
- [210] C. Ozturk vd., “Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid-intima media thickness in patients with behçet disease without cardiovascular involvement”, *Angiology*, c. 66, sayı 3, 2015, doi: 10.1177/0003319714527638.
- [211] A. Dursun vd., “Association of neutrophil/lymphocyte ratio and retinal vein occlusion”, *Eur. J. Ophthalmol.*, c. 25, sayı 4, ss. 343–346, 2015, doi: 10.5301/ejo.5000570.
- [212] E. E. Karaca, M. C. Özmen, F. Ekici, E. Yüksel, ve Z. Türkoğlu, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus”, *Cornea*, c. 33, sayı 11, ss. 1168–1173, 2014, doi: 10.1097/ICO.0000000000000260.
- [213] K. Abeyama vd., “A role for NF-  $\kappa$  B – dependent gene transactivation in sunburn Find the latest version : A role for NF-  $\kappa$  B – dependent gene transactivation in sunburn”, c. 105, sayı 12, ss. 1751–1759, 2000.
- [214] A. A. Habib, S. Chatterjee, S. K. Park, R. R. Ratan, S. Lefebvre, ve T. Vartanian, “The epidermal growth factor receptor engages receptor interacting protein and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)-inducing kinase to activate NF- $\kappa$ B: Identification of a novel receptor-tyrosine kinase signalosome”, *J. Biol. Chem.*, c. 276, sayı 12, 2001, doi: 10.1074/jbc.M008458200.
- [215] F. Hecht ve M. G. Shoptaugh, “Winglets of the eye: Dominant transmission of early adult pterygium of the conjunctiva”, *J. Med. Genet.*, c. 27, sayı 6, 1990, doi: 10.1136/jmg.27.6.392.
- [216] S. Beatty, H. H. Koh, M. Phil, D. Henson, ve M. Boulton, “The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration”, *Surv. Ophthalmol.*, c. 45, sayı 2, 2000, doi: 10.1016/S0039-6257(00)00140-5.
- [217] I. Toprak, V. Kucukatay, C. Yildirim, E. Kilic-Toprak, ve O. Kilic-Erkek, “Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus”, *Eye*, c. 28,

sayı 3, 2014, doi: 10.1038/eye.2013.262.

- [218] S. C. Saccà, A. M. Roszkowska, ve A. Izzotti, “Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinants of non-cancer ocular diseases”, *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, c. 752, sayı 2. 2013, doi: 10.1016/j.mrrev.2013.01.001.
- [219] A. Kormanovski, F. Parra, A. Jarillo-Luna, E. Lara-Padilla, J. Pacheco-Yépez, ve R. Campos-Rodriguez, “Oxidant/antioxidant state in tissue of primary and recurrent pterygium”, *BMC Ophthalmol.*, c. 14, sayı 1, 2014, doi: 10.1186/1471-2415-14-149.
- [220] M. Balci, Ş. Şahin, F. M. Mutlu, R. Yağci, P. Karanci, ve M. Yildiz, “Investigation of oxidative stress in pterygium tissue”, *Mol. Vis.*, c. 17, 2011.
- [221] E. Kilic-Toprak vd., “Oxidative Stress and Genotoxicity in Pterygium: A Systemic Investigation”, *Eye Contact Lens*, c. 45, sayı 6, ss. 399–404, 2019, doi: 10.1097/ICL.0000000000000620.
- [222] H. Kleinert, A. Pautz, K. Linker, ve P. M. Schwarz, “Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase”, *European Journal of Pharmacology*, c. 500, sayı 1-3 SPEC. ISS. 2004, doi: 10.1016/j.ejphar.2004.07.030.
- [223] S. Zidi vd., “Local pro-inflammatory cytokine and nitric oxide responses are elevated in patients with pterygium”, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, c. 30, sayı 4, ss. 395–405, 2017, doi: 10.1177/0394632017742505.
- [224] S. I. Van Acker vd., “Pterygium Pathology: A Prospective Case-Control Study on Tear Film Cytokine Levels”, *Mediators Inflamm.*, c. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/9416262.
- [225] P. Anguria, T. Carmichael, S. Ntuli, ve J. Kitinya, “Chronic inflammatory cells and damaged limbal cells in pterygium”, *Afr. Health Sci.*, c. 13, sayı 3, 2013, doi: 10.4314/ahs.v13i3.29.
- [226] N. İlhan vd., “Assessment of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with age-related macular degeneration”, *Ocul. Immunol. Inflamm.*, c. 23, sayı 4, ss. 287–290, 2015, doi: 10.3109/09273948.2014.921715.

- [227] B. Sekeryapan, F. Uzun, S. Buyuktarakci, A. Bulut, ve V. Oner, “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Increases in Patients with Dry Eye”, *Cornea*, c. 35, sayı 7, ss. 983–986, 2016, doi: 10.1097/ICO.0000000000000872.
- [228] M. Inanc, K. Tekin, O. Budakoglu, B. Ilhan, O. Aydemir, ve P. Yilmazbas, “Could Platelet Indices and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be New Biomarkers for Differentiation of Arteritic Anterior Ischemic Neuropathy from Non-Arteritic Type?”, *Neuro-Ophthalmology*, c. 42, sayı 5, ss. 287–294, 2018, doi: 10.1080/01658107.2017.1405995.
- [229] C. Ozgonul, E. Sertoglu, T. Mumcuoglu, G. Ozge, ve G. Gokce, “Prediction of Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma by Using Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio”, *Ocul. Immunol. Inflamm.*, c. 24, sayı 6, 2016, doi: 10.3109/09273948.2015.1063671.
- [230] D. Kilic ve S. Guven, “Does systemic inflammation play a role in patients with pterygium?”, *Int. Ophthalmol.*, c. 4, 2020, doi: 10.1007/s10792-020-01414-4.
- [231] C. ÜÇGÜL ATILGAN vd., “The Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Novel Marker in Patients with Pterygium”, *Turkiye Klin. J. Ophthalmol.*, c. 29, sayı 1, ss. 52–56, 2020, doi: 10.5336/ophtal.2019-65942.
- [232] R. Kiliç ve A. Kurt, “Decreased mean platelet volume and increased platelet to lymphocyte ratio in patients with pterygium”, *Arq. Bras. Oftalmol.*, c. 83, sayı 3, ss. 263–264, 2020, doi: 10.5935/0004-2749.20200069.
- [233] H. T. Akçam, “Konjonktival Pterjium Etyopatog enezinde Sistemik İnflamasyonun Rolünün Değerlendirilmesi To Evaluate the Role of Systemic Inflammation on Conjunctival”, c. 9, sayı 3, ss. 145–149, 2019.
- [234] O. Gökmen, “Evaluation of Neutrophil–Lymphocyte Ratios, Mean Platelet Volumes and Platelet–Lymphocyte Ratios in Pterygium”, *Beyoglu Eye J.*, c. 4, sayı 3, ss. 163–167, 2019, doi: 10.14744/bej.2019.30164.
- [235] B. E. Kurtul, E. U. Kabatas, ve S. Ozates, “The correlation of routine hematological indices with pterygium”, *Ther. Adv. Ophthalmol.*, c. 11, s. 251584141984892, 2019, doi: 10.1177/2515841419848922.

- [236] K. Zheng, J. Cai, V. Jhanji, ve H. Chen, “Comparison of pterygium recurrence rates after limbal conjunctival autograft transplantation and other techniques: Meta-analysis”, *Cornea*, c. 31, sayı 12, ss. 1422–1427, 2012, doi: 10.1097/ICO.0b013e31823cbeeb.
- [237] E. C. Fonseca, E. M. Rocha, ve G. V. Arruda, “Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: A network meta-analysis”, *Br. J. Ophthalmol.*, c. 102, sayı 6, ss. 748–756, 2018, doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310288.
- [238] P. Song, X. Chang, M. Wang, ve L. An, “Variations of pterygium prevalence by age, gender and geographic characteristics in China: A systematic review and meta-analysis”, *PLoS One*, c. 12, sayı 3, ss. 1–11, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0174587.
- [239] Y. H. Lin, C. C. Sun, L. Yeung, Y. W. Yu, M. H. Sun, ve K. J. Chen, “Epidemiologic study of pterygium in Taiwan”, *Jpn. J. Ophthalmol.*, c. 63, sayı 4, ss. 297–303, 2019, doi: 10.1007/s10384-019-00670-x.