



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

T.C

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER PTERJİUMUN CERRAHİ TEDAVİSİNDE**

**TİTANYUM-TROMBOSİTTEN ZENGİN**

**FİBRİN MEMBRAN OTOGREFTİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur SOYLU

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. FADİME NUHOĞLU

İSTANBUL-2018



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

T.C

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER PTERJİUMUN CERRAHİ TEDAVİSİNDE**

**TİTANYUM-TROMBOSİTTEN ZENGİN**

**FİBRİN MEMBRAN OTOGREFTİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur SOYLU

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. FADİME NUHOĞLU

İSTANBUL-2018

## TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Güz hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak geçirdiğim süre içinde bana katmış oldukları bilgi, beceri ve tecrübelerden dolayı çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Hakan Özdemir'e, Prof. Dr. Kemal Tuncer'e, Prof. Dr. M. Kemal Arıcı'ya, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fadime Nuhoglu'na, Doç. Dr. İ. Arif Koytak'a, Doç. Dr. Betül Tuğcu'ya, Dr. Öğr. Üyesi Jülide Canan Umurhan Akkan'a, Uzm. Dr. Ahmet Elbay'a, Uzm. Dr. Cansu Ekinci'ye, Uzm. Dr. Emre Ayıntap'a ve tez sürecindeki katkıları için Doç. Dr. Mustafa Tunalı'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan dolayı kıvanç duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma, özverili çalışmaları ile bize yardımcı olan klinik personelimize, bana karşı olan sevgilerini her zaman hissettiren aileme ve sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Primer pterjium cerrahi tedavisinde titanyum-trombositten zengin fibrin (T-PRF) membran otogreftin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi

**Materyal-metod:** Çalışmaya Ocak-Ekim 2017 tarihleri arasında kliniğimizde primer pterjium nedeniyle ameliyat olan 23 hastanın 26 gözü dahil edildi. Hastalarda pterjium eksizyonu sonrasında açık sklerayı kapatmak için T-PRF membran otogrefti kullanıldı. T-PRF otogrefti, hastaların kendi kanının titanyum tüplerde santrifüj edildikten sonra mekanik kompresyon uygulanarak membran haline getirilmesi ile hazırlandı. Hastaların cerrahi öncesi demografik bilgileri ve pterjium boyutu, cerrahi sonrası kontrollerde T-PRF rezorbsiyon zamanı, nüks ve komplikasyon gelişimi değerlendirildi.

**Bulgular:** Takip süresi ortalama  $8.9 \pm 3.1$  ay olarak kaydedildi (4-14 ay). Pterjium boyutu ortalama  $2.5 \pm 1.0$  mm olarak saptandı. 11 hastada (%42.3) pterjium nüksü tespit edildi. Nüks zamanı ortalama  $3.9 \pm 1.8$  ay olarak saptandı. Cerrahi sırasında komplikasyon izlenmedi. Yedi hastada T-PRF rezorbsiyon zamanı  $<7$  gün olarak saptandı. Cerrahi sonrasında takiplerde 7 hastada (%26.9) sütür reaksiyonu, 1 hastada (%3.8) greft kaybı, 1 hastada (%3.8) granülom, 1 hastada (%3.8) tenon kisti saptandı.

**Sonuç:** T-PRF membran otogrefti; kolay hazırlanması, maliyetinin düşük olması ve istenilen boyutta elde edilebilmesi gibi avantajları ile pterjium cerrahi tedavisinde konjonktival otogreft uygulanamayacak hastalarda alternatif yöntem olarak kullanılabilir. Standart yöntem olarak kabul edilmesi için cerrahi tekniğin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** otogreft, pterjium cerrahisi, titanyum-trombositten zengin fibrin membran

## **ABSTRACT**

**Purpose:** To assess efficacy and safety of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF) membrane autograft in primary pterygium surgery

**Methods:** We retrospectively identified 23 patients who were diagnosed with primary pterygium and underwent excision of pterygium followed by T-PRF membrane autograft between January 2017 and October 2017 in our institution. Blood samples were collected from each patient, centrifuged in titanium tubes, and mechanically compressed to prepare T-PRF membranes. Patient characteristics, size of pterygium, time to resorption of T-PRF, recurrence of pterygium and complications after surgery were analyzed.

**Results:** With median follow up of  $8.9 \pm 3.1$  months after surgery, 11 (%42.3) patients had recurrence of pterygium after surgery. The mean size of pterygium and median time to recurrence were  $2.5 \pm 1.0$  mm and  $3.9 \pm 1.8$  days, respectively. No surgical complication was observed. T-PRF resorption was observed in 7 patients within first week after surgery. Postoperative follow up revealed suture reaction in 7 (%26.9) patients, loss of graft in 1 (3.8%) patient, granuloma formation in 1 (3.8%) patient, and Tenon's cyst formation in 1 (3.8%) patient.

**Conclusion:** T-PRF membrane autograft is easily applicable, cost-effective, and thus can be alternative method for patients who are not eligible to receive conjunctival autograft in pterygium surgery. Surgical technique needs to be improved in order to be accepted as standard of care.

**Key words:** autograft, pterygium surgery, titanium-platelet rich fibrin membran

# İÇİNDEKİLER

SAYFA

KAPAK

İÇ KAPAK

TEŞEKKÜR.....i

ÖZET.....ii

ABSTRACT .....iii

İÇİNDEKİLER.....iv

ŞEKİLLER DİZİNİ.....v

TABLolar DİZİNİ.....vi

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....1

2. GENEL BİLGİLER..... 3

2.1. Konjonktiva Anatomi ve Fizyolojisi..... 3

2.2. Kornea Anatomi ve Fizyolojisi ..... 4

2.3. Limbus Anatomi ve Fizyolojisi ..... 6

2.4. Pterjium ..... 7

2.4.1. Tanım..... 7

2.4.2. Epidemiyoloji..... 7

2.4.3. Etiyoloji ..... 8

2.4.4. Patogenez..... 8

2.4.5. Histopatoloji..... 10

2.4.6. Klinik bulgular ..... 11

2.4.7. Ayırıcı tanı ..... 15

2.4.8. Tedavi.....	17
2.4.9. Pterijum cerrahisi komplikasyonları .....	26
2.5. Otolog Kan ürünleri .....	27
2.5.1. Otolog serum.....	28
2.5.2. Plateletten (trombosit) zengin plazma (PRP) .....	29
2.5.3. Plateletten zengin fibrin (PRF) .....	32
2.5.4. Titanyum ile hazırlanan plateletten zengin fibrin (T-PRF) .....	38
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>40</b>
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi .....	40
3.2. T-PRF hazırlanması .....	41
3.3. Cerrahi Teknik.....	42
3.4. Veri Analiz Yöntemi .....	43
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### SAYFA

Şekil 1. Tip 1 fibröz pterjium .....	12
Şekil 2. Tip 1 klasik pterjium .....	13
Şekil 3. Tip 2 pterjium.....	13
Şekil 4. Tip 3 pterjium.....	14
Şekil 5. Santrifüj sonrası oluşan tabakalar .....	31
Şekil 6. Titanyum tüpte oluşan fibrin membran .....	39
Şekil 7. Titanyum-plateletten zengin fibrin membran .....	39



## TABLolar DİZİNİ

### SAYFA

<b>Tablo 1. Pterjium-psödopterjium ayırıcı özellikler [2] .....</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 2. Farklı pterjium tedavilerinde nüks oranları [64] .....</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 3. Göz yaşı ile serum kompozisyonunun karşılaştırılması [107] .....</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 4. PRF ile PRP özelliklerinin karşılaştırılması [139] .....</b>	<b>33</b>
<b>Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (23 hasta 26 göz) .....</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre nüks oranları.....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 7. Postoperatif komplikasyonlar .....</b>	<b>49</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AMT : Amniyon membran transplantasyonu

dk : Dakika

EGF : Epitelyal büyüme faktörü

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

IL : İnterlökin

mg : Miligram

mm : Milimetre

MMC : Mitomisin-C

MMP : Matriks metalloproteinaz

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

PRP : Trombositten zengin plazma

PRF : Trombositten zengin fibrin

T-PRF : Titanyum-trombositten zengin fibrin

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

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

UV : Ultraviyole

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pterjium, konjonktivanın kornea üzerine fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Hastaların batma, yanma, kızarıklık, görme bulanıklığı gibi semptomlarının düzelmesi ve daha iyi bir kozmetik görünüm amacıyla tedavi edilmektedir [1].

Pterjiumu ortadan kaldırmak için, milattan önceki yıllardan başlamak üzere günümüzde de cerrahi tedavi başlıca yöntemdir. Pterjium tedavisinde karşılaşılan en büyük problem nüks oranlarının yüksek olmasıdır. Nüks oranlarını düşürmek amacıyla çeşitli cerrahi teknikler ve adjuvan tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Ancak pterjium nüksünde kişisel ve çevresel faktörlerin yanısıra cerrahi becerinin de etkili olması nedeniyle, aynı cerrahi teknik uygulanan hastalarda dahi çok farklı nüks oranları tespit edilmektedir. Pterjium eksizyonu ile birlikte doku grefti uygulanan yöntemlerde daha düşük nüks oranları saptanmaktadır. Konjonktival otogreft, amniyon membran ve PRF membran pterjium eksizyonu sonrasında doku grefti olarak kullanılmaktadır [2–4].

Günümüzde pterjium cerrahisinde düşük nüks oranları nedeniyle en sık konjonktival otogreft yöntemi uygulanmaktadır. Konjonktival otogreft yönteminin cerrahi süreyi uzatması, ikinci bir konjonktival defekt oluşturması ve teknik olarak zor olması gibi önemli dezavantajları vardır. Ayrıca glokom cerrahisine aday hastalarda üst konjonktiva dokusunun kullanılması uygun görülmemektedir. Nüks oranlarının düşük olmasına rağmen dezavantajları nedeniyle konjonktival otogreft yöntemi her hastada uygulanabilir değildir [3].

İkinci nesil trombosit konsantresi olarak adlandırılan PRF membran, doku rejenerasyonunu hızlandırmak amacıyla ve greft olarak kullanılabilmesi nedeniyle, başta diş hekimliğinde olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. PRF yapısında yer alan trombosit ve lökositler yara iyileşmesinde önemli rol oynar, bu hücrelerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler doku rejenerasyonunda, anjiyogeneziste ve enfeksiyonların önlenmesinde görev alırlar. PRF membran otogreftin tamamen otojen bir materyal olması, kolay ulaşılabilir olması, hızlı hazırlanabilmesi, maliyetinin düşük olması, istenilen büyüklükte ve kalınlıkta elde edilebilmesi gibi avantajları vardır [5–6].

PRF membran elde edilmesinde cam tp ve titanyum tp kullanılarak yapılan çalışmalarda titanyum tp kullanıldığında daha sıkı yapıda ve daha iyi organize olmuş fibrin elde edildiği gösterilmiştir. Titanyum tp kullanılarak elde edilen PRF membranın daha geç rezorbe olduğu gösterilmiştir [7–8].

Otolog kan ürünleri, içerdiği büyüme faktörleri nedeniyle okuler yüzey hastalıklarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. PRF membran, göz hastalıklarında ilk olarak desmetosel olgularında korneal perforasyonu önlemek amacıyla kullanılmıştır. 2017 yılında cam tüp kullanılarak elde edilen PRF membranın pterjium hastalarında kullanılması ile konjonktival otogreft yöntemi ile benzer sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir [4–9–10].

Çalışmamızın amacı T-PRF membran otogreftin pterjium tedavisinde etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılmasıdır. Bu amaçla Ocak 2017 ve Ekim 2017 tarihleri arasında pterjium cerrahisinde T-PRF membran otogreft uygulanan ve yeterli takip süresi olan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Konjonktiva Anatomi ve Fizyolojisi

Konjonktiva, göz kapaklarının iç yüzeyini ve limbusta kadar olan glob yüzeyini örten yarı saydam müköz bir membrandır. Damarsal yapılar ve lenfatik drenaj yönünden zengindir, ön siliyer ve palpebral arterler tarafından beslenir. Elastik yapısı sayesinde göz küresinin serbest hareket etmesine olanak sağlar. Anatomik olarak 3 alt gruba ayrılır.

Palpebral konjonktiva: Göz kapaklarının kenarındaki mukokutanöz bileşkedeki başlayıp tarsın arka kenarına uzanır. Tars üzerinde kapağa sıkıca yapışmıştır.

Forniks konjonktivası: Göz küresi ile göz kapakları arasında kalır, göz hareketlerinin serbestçe yapılmasına olanak sağlar. Gevşek bir yapıda olup katlantılar yapabilir.

Bulber konjonktiva: Forniksten başlayarak ön sklerayı örter ve limbustaki kornea epiteline kadar devamlılık gösterir. Limbusta alttaki tenon kapsülüne sıkıca yapışmıştır. Limbusta kornea ile konjonktiva sınırı düzenli değildir. Kornea, konjonktiva içine doğru parmak ucu şeklinde uzantılar olan Vogt palisadlarını oluşturur. Alt ve üst kapakların iç kısmında birleştiği yerde karünkül adı verilen modifiye deri dokusu bulunur. Karünkülün lateralinde yukarıdan aşağıya fornikse uzanan konjonktiva katlantısı (plika semilunaris) bulunur. Plika semilunaris göz küresinin lateral rotasyonunu kolaylaştırır [11].

Konjonktiva histolojik olarak epitel ve stromadan oluşur.

Epitel: Non-keratinize olup yaklaşık beş hücre tabakası kalınlığındadır. Konjonktiva epiteli, tars üzerinde çok katlı kübik epitelden, fornikte kolumnar, bulbusta skuamöz epitele uzanan çeşitlilik gösterir. Epitel hücreleri arasında müsin salgılayan goblet hücreleri bulunur. En fazla tarsal konjonktiva ve alt nasal bulber konjonktivada bulunur [12].

Stroma: Damarlardan zengin gevşek yapıda bağ dokusudur. Yüzeysel adenoid tabaka doğumdan 3 ay sonra oluşur. İçinde lenfosit, fibrosit ve mast hücreleri bulunur. Derin fibröz tabaka tarsal plaklar ile birleşir. Aksesuar lakrimal bezlerden Wolfring bezleri üst kapak tarsında, Krause bezleri ise alt ve üst fornikslerde bulunur. Goblet hücrelerinden salgılanan

müsin ve aksesuar lakrimal bezlerin salgıları göz yaşı film tabakasının esansiyel bileşenleridir. Meibomian ve Zeiss bezlerinden göz yaşının en üst tabakasını oluşturan lipit salgılanır [11–13].

Konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku: Okuler yüzeyin immün yanıtının düzenlenmesinde etkindir. Özellikle fornikslerde bulunur. Epitel tabakası içindeki lenfositler, lenfatikler ve ilişkili kan damarları ile lenfositlerin ve plazma hücrelerinin oluşturduğu foliküler yapıları içermektedir [11].

## 2.2. Kornea Anatomi ve Fizyolojisi

Kornea, gözün optik gücünün dörtte üçünden sorumlu olan, saydam bir dokudur. Normal kornea avasküler olup, beslenmesi ön yüzde göz yaşı film tabakası tarafından ve arka yüzde aköz hümör tarafından difüzyonla sağlanır. Kornea vücutta en yoğun innervasyona sahip dokudur. Kornea, skleranın devamı niteliğinde olup, yarıçapı skleranın yarıçapından küçük olduğu için saat camı şeklinde öne doğru çıkıntı yapar. Ortalama kornea çapı vertikal olarak 11.5 mm, horizontal olarak 12 mm'dir. Merkezi kornea ortalama 540 µm kalınlığındadır ve perifere doğru kalınlık artmaktadır [12–14].

Kornea ön yüzeyi gözyaşı film tabaka ile kaplıdır. Gözyaşı film tabakanın en önemli fonksiyonu kornea epitelini korumaktır. Gözyaşı içeriğinde elektrolitler, glukoz, immüoglobulin, laktoferrin, lizozim, albümin ve oksijen gibi biyolojik faktörler bulunur. Bunun yanı sıra prostaglandinler, histamin, büyüme faktörleri ve interlökin gibi biyolojik aktif maddeler de bulunmaktadır. Bu nedenle gözyaşı, korneanın nemli kalması ve beslenmesini sağlamak dışında kornea epitelinin bütünlüğünü sağlayan faktörler için bir kaynaktır [12–14].

Kornea histolojik olarak önden arkaya doğru beş tabakadan oluşmaktadır.

Epitel: Çok katlı, skuamöz, non-keratinize epitelidir. Epitel ve gözyaşı film tabaka düzgün bir optik yüzey sağlar. Tek sıra bazal (kolumnar) hücre, 2-3 sıra kanat hücreler ve en yüzeyde 2-3 sıra yassı hücreler bulunur. Yassı epitel hücrelerinin yüzeyinde mikrovillus ve mikropilika denen çıkıntılar mevcuttur. Bu çıkıntılar gözyaşında bulunan müsinin korneaya yapışmasını sağlar. Yassı epitel hücreleri birbirlerine lateralde sıkı bağlantılar ile bağlanarak madde geçişine karşı mekanik bariyer oluştururlar. Kanat hücreleri arasında kenetlenmeyi sağlayan çok sayıda desmosomal bağlantılar vardır. Bazalde bulunan tek katlı kolumnar hücreler mitotik aktiviteye sahip olup, öne doğru göç ederek kanat hücrelere dönüşürler. Bu

hücrelerin bazal yüzeyinde bulunan hemidesmozomlar, bazal membrana yapışmalarını sağlar. Epitel hücrelerinin bazal tabakası altında bazal lamina bulunmaktadır. Bazal lamina tip IV kollajen, laminin, fibronektin, fibrin ve büllöz pemfigoid antijeni içerir. Bazal lamina hemidesmozom ve yapışkan fibriller aracılığı ile epitelin stromaya yapışmasını sağlar. Hasar gören bazal membran 6 hafta içinde yenilenir [12–14].

Kornea epiteli sürekli yenilenen bir yapıya sahiptir. Bunu limbustaki kök hücreler ve bazal epitel hücreleri sağlamaktadır. Sağlıklı bir kornea yüzeyi için vazgeçilmez olan epitelyal kök hücreler, esas olarak üst ve alt limbusta, muhtemelen Vogt palisadlarının içinde yer alırlar. Bunlar aynı zamanda konjonktival dokunun kornea üzerine yürümesine de engel olarak bariyer görevi görürler. Limbal kök hücre disfonksiyonu veya yetmezliği; kronik epitel defektleri, konjonktiva epitelinin kornea üzerine ilerleyecek şekilde aşırı büyümesi (konjonktivalizasyon), ve vaskülarizasyona neden olur. Kornea epitelinde kök hücreler unipotenttir. Kök hücrelerin asimetric bölünmesi ile oluşan iki hücreden biri kök hücre olarak kalır, diğeri bazal korneal epitel olarak farklılaşır [12–13].

Bowman tabakası: Epiteldeki olayların stromaya geçişini önleyen asellüler bir tabakadır. Kendini onarma kapasitesi yoktur, skar dokusu oluşarak iyileşir. Elektron mikroskobu ile bakıldığında, kısa kollajen liflerden oluştuğu gözlenir [12–14].

Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturan bu tabaka, kollajen ve proteoglikanların oluşturduğu ekstraselüler matriksten meydana gelir. Bu matrikse gömülü kollajen liflerin kafes şeklindeki dizilimi korneanın saydam olmasını sağlar. Stromanın %78 oranında su içermesi saydamlığın devamında önemlidir. Su içeriğinin korunmasından, epitel tabakasının sağlam olması ve endotelyal pompa fonksiyonu sorumludur [12–14].

Keratositler stromada en çok bulunan hücrelerdir. Tip I kollajen predominant olup, keratan sülfat ve kondroitin sülfat stromanın primer glikozaminoglikanlarıdır. Kollajen lifler birbirine ve kornea yüzeyine paralel 200-300 lamella oluşturur. Lamellalar birbirlerini kesen ağ şeklinde olup, çok düzenli kesişerek kafes yapısını oluştururlar [12–14].

Stromanın hasarlanma sonrası rejenerasyon kabiliyeti bulunmamaktadır. Stromal hasara yanıt olarak keratositler yara yerine geç ederler. Burada proliferer olup kollajen üreterek skar dokusu oluşumuna katkıda bulunurlar. Keratositler bazı patolojik durumlarda bol miktarda

bazal lamina üretirler (örnek endotelyal distrofi), bazı durumlarda ise lipid dropletleri gibi inklüzyon cisimcikleri üretirler. Birçok hastalıkta keratositler metabolik ürünleri biriktirebilir, örnek olarak sistinozis, multipl myelom, mukopolisakkaridoz, sfingolipidoz gibi [12–14].

Descement tabakası: Endotel için modifiye bir bazal membran olarak görev yapar ve rejenerasyon kapasitesi mevcuttur. Stromaya komşu olan ön kısım intrauterin hayatta oluşurken, arka kısım doğumdan sonra oluşur ve yaş ilerledikçe kalınlaşır. Arka kısım hasar sonrası endotel tarafından tekrar oluşturulur. Descement membran iridokorneal açıya 2 mm uzaklıkta son bulur ve devamında Schwalbe hattı vardır [12–14].

Endotel: Tek sıralı poligonal hücrelerin oluşturduğu mozaik paternde bir tabakadır. Doğumda  $4000/\text{mm}^2$  olan hücre sayısı yaşla beraber azalarak erişkinde  $2500/\text{mm}^2$ 'ye düşer. Rejenerasyon yeteneği yoktur, komşu hücreler boşluğu kapatmak için genişler. Endotel hücreleri, fazla sıvıyı stroma dışına pompalayarak, yaşam boyun korneanın saydamlığını sağlarlar. Ortalama  $500/\text{mm}^2$  hücre yoğunluğunda kornea ödemi gelişir [11–12].

### **2.3. Limbus Anatomi ve Fizyolojisi**

Limbus, konjonktiva ve sklera ile kornea arasında kalan geçiş bölgesidir. Hem sklera hem korneanın kollajen yapısını içerir. Kan damarları, sinirler ve mast hücreleri yönünden zengindir. Ön siliyer arterden kaynaklanan konjonktiva damarları limbusun kanlanmasından sorumludur. Limbusta, kornea stroması şeffaflığını kaybederek skleraya benzer hale gelir. Kornea epitel, konjonktivaya doğru Vogt palisadları denen uzantılar yapar. Trabeküler ağ ve Schlemm kanalı gibi iki önemli anatomik yapı da limbus içerisinde bulunmaktadır [15].

Limbal epitelin proliferasyon yeteneği, periferik ve santral korneal epitelten fazladır. Limbusta yer alan kök hücreler, kornea epitel rejenerasyonu açısından önem taşımaktadır. Alkali yanıklar gibi ileri derecede limbal hasara neden olan durumlarda, kornea iyileşmesi bozulur [16].



## 2.4. Pterjium

### 2.4.1. Tanım

Pterjium, konjonktivanın kornea üzerine fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Tabanı bulber konjonktivada, tepesi korneada olan bir üçgen şeklinde ve daima interpalpebral aralıkta izlenir. Pterjium terimi, latince kanat anlamına gelen *pterygon* kelimesinden türemiştir. Tepe, baş ve gövdeden oluşmaktadır. Tepe; korneaya sıkıca yapışan, avasküler, subepitelyal kısımdır. Baş; globa sıkıca bağlı ve damarlardan oluşan kabarıklık kısımdır. Gövde; bulber konjonktivadan foldlarla ayrılan ve semilunar katlantıya uzanan fibrovasküler kısımdır. Sıklıkla nasal yerleşimlidir. Bazen hem nasal hem temporal bölgede aynı anda gelişebilir ve nadiren sadece temporal bölgeden de kaynaklanabilir. Yaklaşık 1/3 oranında iki taraflıdır [6–7–8].

### 2.4.2. Epidemiyoloji

Pterjium, tüm dünyada görülmekle birlikte güneşli, sıcak, rüzgârlı ve tozlu iklimlerde daha yaygındır. En sık 30 derece kuzey enlemi ile 30 derece güney enlemi arasında kalan bölgede görülmektedir. Yaşam boyu aşırı güneş ışığı maruziyeti pterjium için primer risk faktörüdür. Toplumda prevalans oranları farklı popülasyonlarda %2,8 ile %30,8 arasında değişmektedir [9–10–11].

15 yaş altında nadir görülür, yaşla birlikte sıklık artar. Prevalansı 6.dekatta en fazla olup, insidansı 20-40 yaş arasında pik yapmaktadır [20].

Pterjium, erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni erkeklerin daha çok dış ortamda çalışmasına bağlanmıştır. Kapalı ortamda çalışan, benzer meslek grupları arasında yapılan çalışmada, cinsiyetler arasında prevalans açısından fark görülmemiştir [21].

Açık alanda çalışılan balıkçılık, inşaat işçiliği, gemicilik, çiftçilik ve kaynakçılık gibi meslek gruplarında pterjium görülme sıklığı artmaktadır. Kırsal kesimlerde yaşayanlarda, şehir merkezinde yaşayanlara göre pterjium prevalansı daha yüksektir [22–23].

Pterjium büyük oranda sporadik olarak görülmektedir. Ancak ailesel geçiş gösteren otozomal dominant pterjium tipleri de tanımlanmıştır [24].

### 2.4.3. Etiyoloji

Pterjium gelişiminde, çevresel faktörler ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır. Ekvatora yakın bölgelerde ve dış ortamda çalışan meslek gruplarında görülme sıklığının fazla olması, çevresel faktörlerden özellikle güneş ışığı maruziyeti üzerinde durulmasına neden olmuştur. Sıcaklık, rüzgâr, toz ve kuru hava gibi çevresel faktörler de pterjium etiyojisinde yer almaktadır.

Görünür ışık spektrumu dışında kalan, 315-280 nm dalga boyundaki ultraviyole-B (UV-B) radyasyona kronik maruziyet, pterjium gelişiminde en önemli faktör olarak gösterilmektedir. Uzamış UV-B radyasyona maruziyetin, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesini ve proinflamatuvar sitokin oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir [25].

Aynı ortamda yaşayan tüm insanlarda pterjium gelişmemesi, aşırı duyarlılığın da pterjium gelişiminde etkisi olduğunu düşündürmektedir. Pterjium doku örneklerinde mast hücre yoğunluğunun gösterilmesi, etiyojide alerjinin de yer aldığını göstermektedir [26].

Etiyojide suçlanan diğer bir neden göz yaşı fonksiyonlarında bozulmadır. Ancak pterjium hastaları ile kontrol grubu Schirmer, göz yaşı kırılma zamanı ve mukus fern testleri açısından karşılaştırılmış ve bir fark görülmemiştir [27].

Pterjium etiyojisinde tümör süpresör bir gen olan p53 mutasyonu da tartışılmaktadır. Pterjium doku örneklerinde limbal bazal kök hücrelerde p53 gen ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Bu hücrelerin erken gelişim evrelerinde p53 mutasyonuna uğradığı öngörülmektedir [28].

Pterjiumun nüks özelliği ve patogeneizde hücre proliferasyonunun gösterilmesi, etiyojide pro-onkogen virüsler olan human papilloma virüs (HPV) ve herpes simpleks virüsün (HSV) rol alabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada pterjium hastalarında %24 HPV tip 18, %22 HSV tip 1 saptanmıştır [24].

### 2.4.4. Patogenez

Pterjium patogenezinde dejenerasyon, enflamasyon ve fibrovasküler proliferasyonun önemli olduğu kanıtlanmıştır. Etiyolojik olarak primer etken fazla UV radyasyon maruziyetidir. UV etkisi, maruz kalınan kümülatif dozla orantılı olarak artmaktadır. Saptanan ilk bulgular göz

yaşı film tabaka değişiklikleridir. UV radyasyon maruziyetine benzer şekilde toz ve kuru hava gibi kronik iritanlar da aynı patolojik değişikliklere neden olmaktadır [29].

Eksternal evaporasyon (buharlaşıma) ve internal dehidratasyon vasıtasıyla, göz yaşı film tabakanın aköz seviyesi azalır. UV radyasyonun direkt etkisiyle goblet hücreleri hasar görür ve göz yaşı filminin müsin seviyesi azalır. Göz yaşı film tabakada rölatif olarak yağ seviyesinin artması ile göz yaşı kırılma zamanı artar ve göz kırpmaya refleksi azalır, oküler yüzey iritan maddelere duyarlı hale gelir. Oküler yüzeyde oluşan erozyonlar sonucu subepitelyal hücreler açıkta kalır. Fibroblast proliferasyonu ile ekstraselüler matriks sentezi artar. İrregüler sarmala sahip tip 1 kollajen sentezi sonucu pinguekula oluşur. Yağlı göz yaşı film tabaka ve konjonktiva üzerinde oluşan küçük yağlı lezyon (pinguekula) pterjium öncüsü olarak kabul edilir. Bu lezyon ilaveten antijenik faktörlerin ve inflamatuvar hücrelerin salınmasına neden olursa, pterjium haline gelir. UV radyasyon gibi çevresel iritanların antijenik uyarısı sonucu gelişen konjonktival enflamasyon ile mast hücrelerinden trombosit aktive edici faktör (PAF), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi reaktif mediatörlerin salınımı artar. Subkonjonktival dokuda aktive olan fibroblastlar ve enflamasyon kornea epiteline doğru ilerler, Bowman tabakası hasar görür. Subkonjonktival doku ile korneada fibrosis oluşur [30].

Limbal kök hücre destruksiyonu da pterjium patogeneziinde yer almaktadır. Corneo ve arkadaşları pterjiumda limbal korneal-konjonktival epitel bariyerde bozulma ve kornea üzerine doğru progresif konjonktivalizasyon olduğunu bildirmiştir. Limbal hücrelerin, amniyon membran transplantasyonu veya konjonktiva otogreft gibi yöntemlerle yerine koyulması pterjium tedavisinde başarılı sonuçlar vermektedir [31–32].

UV radyasyon, limbal hücrelerde p53 tümör supresör gen mutasyonuna neden olabilir. Bunun sonucunda apoptoz regülasyonu ve kollajenaz aktivitesi bozularak, anormal kollajen üretimine neden olur. Pterjium gelişiminde fibrovasküler proliferasyon yanında, anjiyogenezin rolünün olduğu gösterilmiştir. Anjiyogenez var olan damarlardan yeni damar oluşumudur. Büyüme ve gelişme, yara iyileşmesinde normal bir süreç iken bazı patolojik durumlarda da rol oynar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) gibi anjiyogenezi stimüle eden büyüme faktörleri pterjium hücrelerinde yüksek oranda gözlemlenmiştir. Aynı zamanda pterjium dokusunda anjiyogenez inhibitörü olan trombospondin-1 (TSP-1) yokluğu gösterilmiştir [33–34].

#### 2.4.5. Histopatoloji

Pterjium, morfolojik olarak baş, boyun ve gövde kısımlarından oluşmaktadır. Histolojik olarak başlıca epitel, bağ dokusu ve vasküler yapılardan oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal boyalarla kollajen ve elastik liflerde meydana gelen değişiklikler gösterilmiştir. Bağ dokusunda aktinik hasara uğramış ve sayıca artmış fibroblastlardan yeni sentezlenen elastik fibril prekürsörlerinin anormal maturasyonunun (elastodisplazi) ve bunların sekonder dejenerasyonunun (elastodistrofi), pterjiumun patolojik temelini oluşturduğu öne sürülmüştür [35].

Pterjium limbal hücrelerin dejenerasyonunu takiben korneaskleral-limbal bariyer yıkılır ve kornea içerisine invazyon göstermesi ve konjonktival epitel hücrelerin göçü (konjonktivalizasyon) ile karakterizedir. Konjonktivalizasyon kronik enflamasyon, hücresel proliferasyon, bağ dokuda yeniden düzenlenme ve yeni damar oluşumları (anjyogenezis) ile karakterizedir. Bu süreçte FGF, PDGF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , sitokinler, MMP gibi birçok molekül rol oynamaktadır [36–37].

Pterjium başında yer alan fibroblastlar, Bowman tabakası ve epitel bazal membranı arasında ilerlemektedir. Korneal invazyona, dejenerasyona uğrayan limbal epitelyal bazal hücrelerden eksprese edilen vimentinin neden olduğu gösterilmiştir. Korneada meydana gelen ilk patoloji Bowman membranında görülen veziküllerdir. Kornea stromasının yüzeysel lamellerinde, kollajen ve elastoid dejenerasyonla birlikte kist şeklinde konjonktiva adacıkları (Fuchs adacıkları) bulunabilmektedir. Bunlar pterjium önündeki korneada, subepitelyal gri opasiteler şeklinde gözükmetedir [38–39].

Pterjium epitel hücrelerinde en sık skuamöz metaplazi olmakla birlikte deskuamasyon, keratinizasyon, displazi görülebilmektedir. Artmış goblet hücre yoğunluğu nedeniyle, yüzejde %87 oranında müsinöz hiperplazi gösterilmiştir. Kornea üzerindeki lezyonlarda goblet hücresi tespit edilmesi, lezyonun konjonktiva kaynaklı olduğunu göstermektedir [40–41]. İlerleyen pterjium dokusu önündeki korneada göllenen göz yaşı nedeniyle, Bowman membranında demir birikintisi (Stocker çizgisi) görülebilir [42].

Pterjium stromasında plazma hücreleri yoğun olarak bulunmaktadır. Kollajen fibrillerin oluşturduğu geniş elastoid bantlar saptanmıştır. Pterjium stromasında

vaskülarizasyon artmış olup, kapiller endotel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve bazal membranda kalınlaşma görülebilmektedir. Ön segment anjiyografisi ile yapılan çalışmada, pterjium kanlanması anterior konjonktival dolaşımdan kaynaklandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada olguların %66.7'sinde tek bir yüzeysel besleyici arter saptanmıştır. Daha sonra kanat şeklinde pterjiumun radyal damarlarını oluşturmak üzere dallanmaktadır [43–45].

Egbert tarafından 1977 yılında tarif edilen invaziv olmayan impresyon sitolojisi yöntemi ile, limbal hasarın tanısı ve takibi yapılabilir. Pterjium epitelinin morfolojisi, sitokeratin ekspresyonu, goblet hücrelerini varlığı bu yöntemle saptanabilmektedir [46–47].

Pterjium kesitlerinde immünofloresan boyama ile IgE ve IgG gösterilmiş, kontrol gruplarında gösterilememiştir. Bu çalışma ile tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun pterjium gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Normal konjonktiva, kornea ve limbal hücreler primer olarak MMP-1 ile boyanırken, pterjium epitel hücreleri farklı tiplerde MMP ile boyanmaktadır. MMP ekspresyonunun değişmesi, korneal invazyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır [48–49].

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

Pterjium çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte kızarıklık, batma, yanma, yabancı cisim hissi, sulanma, bulanık görme, fotofobi, diplopi veya kozmetik rahatsızlık gibi şikayetlere neden olabilir. Kontakt lens takılmasında zorluk meydana getirebilmektedir. Görme ile ilgili şikayetler ileri pterjium olgularında görülmektedir. Görme kaybindan önce glare, gece görmede zorlanma, ışık saçılması gibi semptomlar ortaya çıkar. Görme kaybı, astigmatizma indüklenmesi veya optik aksın kapanması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Pterjium dokusunun etkisiyle göz yaşı film tabakanın bozulması ve astigmatizma gelişimi, kontrast sensitiviteyi bozmaktadır [50].

İleri pterjium vakalarında ve nüks pterjiumlarda, subkonjonktival dokunun fibroproliferasyon sonucu medial kantus ve forniks bağ dokusu ile sıkı bağlantılar oluşturması semblefaraona neden olabilir. Sıkı bağlantılar medial rektusa ulaşarak adezyonlara neden olursa, glob hareketlerinde kısıtlanma ve diplopi gelişebilir.

Pterjium başının Bowman membranını invaze etmesi ve korneal stromanın fibrovasküler doku tarafından kontraksiyonu ile korneal kurvaturda bozulma meydana gelir.

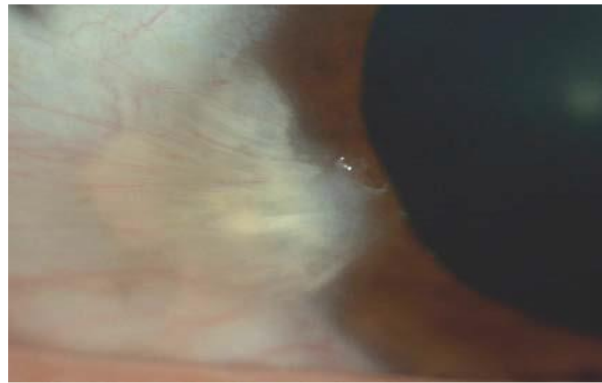
Astigmatizma derecesini etkileyen faktörler pterjium büyüklüğü ve invazyon derecesi, korneal elastisite, mekanik kuvvetlerin gücü ve korneanın bu kuvvetlere olan direnci olarak gösterilmiştir. Pterjium horizontal ekseninde korneal düzleşme, dikey ekseninde ise dikleştirici kontraktür meydana getirir. Bu nedenle sıklıkla kurala uygun ve düzensiz astigmatizma oluşmaktadır. Hastaların %46'sında 0.5 diyoptriden (D) büyük, %13'ünde 4.0 D ve daha büyük kurala uygun astigmatizma olduğu gösterilmiştir. İndüklenmiş yüksek korneal astigmatizma pterjium için cerrahi tedavi endikasyonudur. Ameliyat öncesi astigmatizma ne kadar yüksekse, ameliyat sonrası düzelme o kadar fazla olmaktadır [51–52].

Pterjium başının önünde, %46 olguda, Bowman membranı içinde hemosiderin birikimi ile oluşan sarı-kahverengi renkte Stocker çizgisi görülmektedir. Bu bölgede kornea düzleşmesi sonucu oluşan göz yaşı göllenmesinin neden olduğu düşünülmektedir. Lezyonun kronik ve yavaş seyirli olduğunun belirtisidir [ 32].

Pterjiumun boyutu, vaskülarizasyonu, kornea yüzeyine ilerleyişi ve optik zon tutulumuna göre sınıflandırma yapılmaktadır.

**Tip I** küçük primer pterjium olarak adlandırılır. Lezyon limbusta sınırlı veya minimal korneal invazyon yapmıştır. Genellikle asemptomatiktir. Morfolojik olarak üç farklı şekilde olabilir.

- **Fibröz:** Vaskülarizasyondan zayıf, küçük beyaz renkli lezyonlardır.



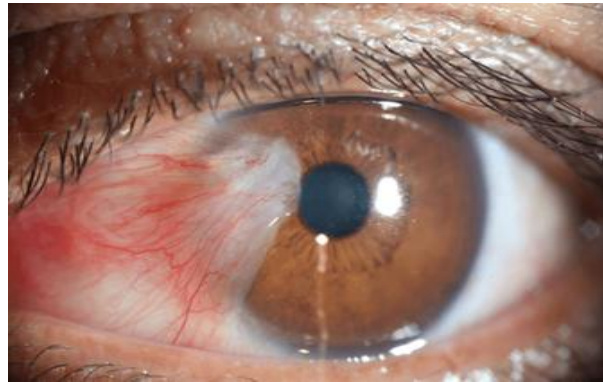
**Şekil 1.** Tip 1 fibröz pterjium

- Pinguekular: Baş kısmı korneaya invazyon göstermeyen, gövde kısmında horizontal vaskularizasyon olan lezyonlardır.
- Klasik: Pterjiumun tüm bölümleri görülür. Baş kısmı korneayı 1-2 mm invaze etmiştir.



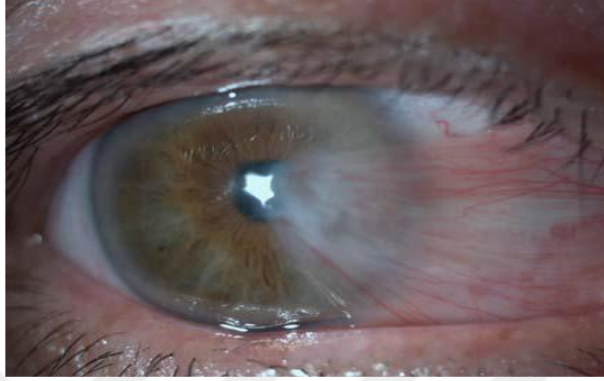
*Şekil 2. Tip 1 klasik pterjium*

**Tip II** optik zon tutulumu olmadan, korneaya 2-4 mm invazyon yapmıştır. Gövde kısmında vaskularize bir bant izlenir. Primer veya nüks olabilir. Hastalarda genellikle irritasyon ve görme azalması şikayeti mevcuttur.



*Şekil 3. Tip 2 pterjium*

**Tip III** korneaya 4 mm ve üzerinde invazyon gösteren, optik zonu kapatarak görme kaybına neden olan lezyonlardır. Primer veya nüks olabilir. Medial rektus kasına ulaşarak hareket kısıtlılığına, fornikslere ulaşarak semblefarona neden olabilir [53–55].



*Şekil 4. Tip 3 pterjium*

Pterjiumun boyut ve lokasyonuna göre evreleme yapılmaktadır.

Evre I: İrritasyona bağlı konjonktivit

Konjonktival damarların sayısı ve çapı artmıştır. Kuru göz belirti ve semptomları mevcuttur. Belirgin lezyon yoktur.

Evre II: Konjonktival pinguekula ve pterjium

Bulber konjonktivada belirgin lezyon mevcuttur. Anormal vaskülarizasyon ve enflamasyon olabilir. Yanma, kaşınma ve yabancı cisim hissi gibi semptomlar mevcuttur.

Evre III: Limbal pterjium

Pterjium başı limbusta veya korneaya minimal invazyon yapmıştır. Vaskülarizasyon ve fibroproliferasyon mevcuttur.



#### Evre IV: Korneal pterjium

Lezyon korneaya 2 mm veya daha fazla invazyon yapmıştır. Dejeneratif veya vaskülarize olabilir. Granülasyon dokusu kornea epiteli ile Bowman membranı arasını istila etmiştir. Pterjium başının önünde dellin, korneal ödem veya Stocker çizgisi görülebilir. Korneal sinir invazyonuna bağlı veya enflamasyon nedeniyle ağrı şikayeti olabilir.

#### Evre V: Birleşik pterjium

Lezyon Bowman membranından korneal stromaya doğru ilerlemiştir. İndüklenmiş astigmatizma mevcuttur ve görme bozuklukları saptanabilir. Semptomlar daha sık ve daha ciddi olmaktadır. Bu tip lezyonlar bilateral pterjiumlarda, nüks pterjiumlarda veya travma ve kimyasal maruziyet sonrası oluşan hızlı progresif pterjiumlarda görülmektedir. [56]

#### **2.4.7. Ayırıcı tanı**

Psödopterjium: Korneal travma, kimyasal maruziyet veya cerrahi sonucu oluşabilen fibrovasküler dokudur. Korneada herhangi bir bölgede olabilir. Yalnız başı ve boynu alttaki dokulara yapışıktır (Tablo 1).

**Tablo 1. Pterjium-psödopterjium ayırıcı özellikler [2]**

<b>Özellikler</b>	<b>Pterjium</b>	<b>Psödopterjium</b>
<b>Histopatoloji</b>	Dejeneratif	İnflamatuvar
<b>Yaş</b>	Orta-ileri yaş	Her yaş
<b>Evre</b>	Progresif-stabil-regresif	Stabil
<b>Tutulmuş bölgesi</b>	İnterpalpebral	Herhangi bir alan
<b>Prob testi</b>	Altından prob geçemez	Altından prob geçebilir

Pinguekula: Kapak aralığında, limbusu aşmayan, sarı renkli, oval görünümde lezyonlardır. Asemptomatik olup, cerrahi sonrası nüks etme özelliği yoktur.

Konjonktival hemanjiom: Subkonjonktival alanda salkım şeklinde kan damarları izlenmektedir.

Yabancı cisim: Konjonktiva ve limbus bölgesindeki yabancı cisimler hızlı fibrovasküler proliferasyona ve enflamasyona neden olabilir.

Granülom: Travma veya cerrahi işlem sonrası oluşan yumuşak ve kabarık lezyonlardır.

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

Fliktenül: Enfeksiyon sonrası oluşan kabarık olmayan fibrovasküler lezyonlardır. Damarlar telenjektatik karakterdedir. Lezyonun yüzeyi ülser olabilir. Çocuklarda ve infantlarda hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili olabilir.

Konjonktival karsinoma in situ (Bowen): Sadece kapak aralığında değil, korneanın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Biyopsi sonrası patolojik değerlendirmede, epitel bazal membranının sağlam olduğu görülür.

Skvamöz hücreli karsinom: Düzensiz sınırlı, sert kalsifik lezyonlardır. Kesin tanısı histolojik olarak konmaktadır. Okuler yüzeyde neoplastik lezyondan şüphelenildiğinde mutlaka eksizyonel biyopsi ile patolojik değerlendirme yapılmalıdır [53–56].

#### 2.4.8. Tedavi

##### *Tarihçesi*

Pterjium tanımı ve tedavisi ile alakalı bilgiler milattan önceki (MÖ) yıllara kadar uzanmaktadır.

MÖ 1000 yıllarında Susruta pterjiumu tanımlamış ve tuz ile tedavisinden bahsetmiştir. İltihap bulguları ortaya çıktığında lezyonu avülsiyon yöntemi ile aldığını anlatmıştır.

MÖ 496 yıllarında Hipokrat kurşun, bakır, demir, çinko, idrar, anne sütü içeren damlalar ile tedavi etmeyi denemiştir. Çin'deki araştırmacılar da meyan kökü ve bazı şifalı bitkileri kullanmışlardır.

Cerrahi malzemeler ve tekniklerde, 19. yüzyılda meydana gelen ilerlemelerden sonra pterjium cerrahisi de gelişmiştir.

Arlt 1872 yılında, cerrahi sonrası meydana gelen skleral açıklığı kapatmak için otolog veya kadavradan alınan homolog konjonktivayı kullanmıştır.

Klein 1876 yılında, eksizyon sahasını kapatmak için mukoza içeren dokuları kullanmıştır.

Morax ve Magitot 1911 yılında, homolog kornea greftlerini kullanmaya başlamıştır. Bu dönemde Terson, X-ışınlarını kullanmıştır.

Terson 1913 yılında, pterjium olgularında penetran keratoplasti uygulamıştır.

Magitot 1916 yılında, lameller keratoplasti uygulamıştır.

Elsching 1926 yılında, lateral konjonktiva transpozisyonunu denemiştir.

D'Ombraın 1948 yılında, çıplak sklera tekniğini uygulamıştır.

Meacham 1962 yılında, antimitotik ajan kullanımını başlatmıştır.

Panzardi 1964 yılında, skleral açıklığı kapatmak için AMT uygulamıştır.

Kenyon 1985 yılında, ilk kez konjonktival otogreft transplantasyonu kullanımını önermiştir [53].

### ***Konservatif tedavi***

UV radyasyondan korunma: UV radyasyon oküler yüzeyde kronik ve kümülatif maruziyet sonucunda yanık oluşturur. Farklı lokasyonlarda kullanılması gereken güneş gözlüğü camı (lens) farklılık göstermektedir. Tropik bölgelerde bu ışınlardan korunmak için en uygun lens UV-400 kapsayan, anti-refle kaplamalı, orta gri renkte lenslerdir. Çöl iklimi olan bölgelerde kahverengi lens kullanımı daha uygundur. Kontrast sensitivite düşük olan alanlarda sarı veya amber renk lens kullanılabilir. Fotokromatik lensler, UV radyasyona karşı koruyucu değildir. Yeşil-mavi aynalı lensler renkli görmeye en az distorsiyona neden olan lensler olup, UV kaplama eklendiğinde %99 zararlı radyasyondan koruma sağlarlar [56].

Güneş gözlükleri sıklıkla plastik, polikarbonat veya cam lenslere sahiptir. Crown cam UV-B radyasyona karşı doğal blokaj özelliğine sahiptir. Polikarbonat lensler, dayanıklı olmasından dolayı özellikle sporcular için uygundur. Ucuz plastik lensler koruyucu özelliği düşük olup, kullanımından kaçınılmalıdır. Açık renk irise sahip kişiler, koyu renkli gözlükler tercih etmelidir. Güneş ışınlarının pik yaptığı saatlerde açık ortamda bulunulmamalıdır. Şapka, şemsiye kullanılması göze doğru gelen UV radyasyonun yarısını engellemektedir [56].

Sigara dumanı, egzoz gazları, yüzme havuzu sularında bulunan klorid gibi kimyasallara maruziyetten kaçınılmalıdır [56].

Göz yaşı film tabakanın korunması: Özellikle göz yaşı filminin aköz tabakasının bozulması ile pterjium bulguları arasında korelasyon mevcuttur. Yeterli su alınması, gerektiğinde suni göz yaşı kullanımı ile oküler yüzeyin hidrasyonu sağlanmalıdır. Fazla alkol alınması dehidratasyonu arttırmaktadır. Soda ve meyve suları su ile aynı etkiyi göstermezler. Siklosporin göz yaşı üretimini arttırması ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle kullanılabilir. Gerektiğinde punktum plakları kullanılabilir [56].

Enflamasyon kontrolü: Pterjium gelişimi, oküler yüzey enflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oküler yüzey değişiklikleri ve iritanlara maruziyet enflamasyonu tetikler. İnflamasyon kontrolü, medikal tedavi ve uygun diyet ile sağlanabilmektedir.

- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar: İndometazin, diklofenak sodyum, nepafenak ve ketorolak içeren ilaçlar kullanılmaktadır. Kısa süreli kullanım için uygundur.
- Topikal steroidler: Loteprednol etabonat, deksametazon fosfat ve florometalon asetat içeren ilaçlar kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımda en güvenilir florometalon asetat içeren ilaçlardır.
- Topikal dekonjestanlar: Nafazolin ve tetrahidrazolin içeren ilaçlar kullanılmaktadır. Okuler yüzeyde vazokonstriksiyon sağlayarak, vasküler aktiviteyi azaltırlar.
- Diyet: Omega-3 bakımından zengin ve omega-6 bakımından fakir beslenmenin vücutta inflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir. C vitaminin yara iyileşmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir [56–58].

### ***Cerrahi tedavi***

Pterjium cerrahisinde amaç, pterjium dokusunu tamamen ortadan kaldırarak ortaya çıkan optik sorunları ve kozmetik problemleri gidermektir. Pterjium cerrahisinde en iyi yöntem hastaya, cerrahın tecrübesine ve pterjiumun özelliğine göre değişmektedir. Daha önce uygulanan teknikleri geliştirme ve yeni teknikler denenmesinin nedeni nüks gelişmesini önlemektir [59–60].

Cerrahi tedavi endikasyonları;

- Görme aksına uzanan veya uzanma ihtimalinin yüksek olması
- İndüklenen astigmatizma nedeniyle görme kalitesinin bozulması
- Tekrarlayan irritasyona bağlı sık enflamasyon gelişmesi
- Göz hareketlerinde kısıtlılık oluşması
- Displazi şüphesi olan atipik görünüm
- Hastanın kozmetik olarak rahatsız olması [61–63].

Pterjium cerrahisinde en önemli problem nüks oranlarının yüksek olmasıdır. Nüksün önlenmesi için farklı cerrahi yöntemler denenmiş ve bu yöntemlerin yanında adjuvan tedaviler yapılmıştır. Nüks oranları farklı cerrahi yöntemlerde %0-88 arasında değişmektedir (Tablo 2).

Nüks pterjiumlar, daha hızlı ve agresif seyir göstermekte, optik zon tutulumu ve semblefaron gelişme riski daha yüksek olmaktadır. Nüks gelişim riski başta ilk 2 ayda olmak üzere, ilk yılda daha yüksek saptanmıştır [54–59].

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

**Tablo 2. Farklı pterjium tedavilerinde nüks oranları [64]**

<b>Tedavi teknikleri</b>	<b>Nüks oranları (%)</b>
<b>Açık sklera</b>	38-88
<b>Konjonktival otogreft</b>	5-30
<b>Konjonktival otogreft + fibrin glue</b>	5.5-11.9
<b>Limbal konjonktival otogreft</b>	0-15
<b>Amniyon membran transplantasyonu</b>	6-40
<b>Adjuvan tedaviler</b>	
<b>Mitomisin-C</b>	0-40
<b>5-florourasil</b>	5-25
<b>Anti-VEGF</b>	66.7
<b>Radyoterapi</b>	0-50

### ***Açık Sklera Tekniği***

İlk kez D'ombrain tarafından tanımlanmıştır. Pterjium dokusu bir miktar bulber konjonktiva ve tenon ile birlikte çıkarıldıktan sonra sklera açıkta kalır. Defektin konjonktivanın ilerlemesi yoluyla kapanması beklenir. Nadiren konjonktiva skleraya sütünre edilir. Teorik olarak en basit ve hızlı uygulanabilen tekniktir. En yüksek nüks oranları bu teknikte görölmüştür. Literatürde %88'e varan nüks oranları bildirilmiştir. Yüksek nüks oranları nedeniyle mitomisin-C, 5-florourasil gibi antimitotik ajanlar ve beta radyasyon adjuvan tedavileri ile birlikte uygulanmıştır. Cerrahi sonrası komplikasyon olarak en sık granülo oluşumu bildirilmiştir. Granülo gelişen olgularda, dellen oluşumu da gözlenmiştir [65–68].

### ***Primer Konjonktival Kapama***

Pterjium dokusu ve bir miktar konjonktiva çıkarıldıktan sonra, konjonktival yara dudakları birbirine sütünre edilir. Literatürde nüks oranlarının %45-70 arasında olduğu gösterilmiştir [54–59–62].

### ***Konjonktival Flep Kaydırma***

Pterjium çıkarıldıktan sonra, açık kalan skleranın alttan veya üstten kaydırılan konjonktival flep ile kapatılması tekniğidir. Primer pterjiumlarda, küçük boyutlu nüks pterjium ve çift başlı pterjium (aynı gözde iki tarafta da pterjium olması) olan hastalarda kullanılabilir. Flep retraksiyonu ve konjonktival kist oluşumu gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Nüks oranları %1.6-15 arasında gösterilmiştir [68–69].

### ***Konjonktival Otogreft***

İlk olarak Kenyon ve arkadaşları tarafından tanımlanan yöntemde, doku defektini kapatmak için üst temporal konjonktivadan alınan serbest otogreft kullanılmıştır. Otogreft tenon hariç konjonktiva disseke edilerek alınır. Alınan otogreft, pterjium eksizyon alanına sütünre edilir veya fibrin doku yapıştırıcısı kullanılarak yapıştırılır. Otogreft alt temporal bölgeden alınmışsa greft alanı primer sütünre edilmelidir. Üst temporal bölgeden alınmışsa sekonder iyileşmeye bırakılabilir [70–72].

Fibrin doku yapıştırıcısı kullanılması cerrahi sürede kısalma, postoperatif yanma, batma, yabancı cisim hissi, sütünre bağlı enflamasyonun azalması gibi avantajlar sağlamaktadır.

Ticari olarak hazır fibrin yapıştırıcılarda 2 komponent vardır. Birincisinde fibrinojen, faktör 13 ve aprotinin diğesinde trombin ve CaCl<sub>2</sub> bulunmaktadır. Aprotinin sığırdan diğerkomponentler insan kanından elde edilmektedir. Fibrinojen trombinin etkisiyle fibrine dönüşür. Fibrin ise faktör-13 aracılığıyla çapraz bağlanarak ağ yapısı oluşturur.

Kan bankalarında da taze donmuş plazmanın yüksek fibrinojen içeren bölümü (kriyopresipitat) ayrılarak, eşit miktarda trombin eklenip fibrin yapıştırıcı elde edilebilir. Bu ürün -25 °C'nin altında 12 ay saklanabilmektedir. Hazır fibrin yapıştırıcıların en büyük dezavantajı virüs, özellikle HPV B19 ve sığır komponentlerine bağlı prion geçişidir. Diğerbir dezavantajı maliyetinin yüksek olmasıdır [73–74].

Konjonktival otogreft yöntemi ile normale yakın bir limbus anatomisi elde edilerek daha iyi bir kozmetik görünüm elde edilmektedir. Otogreft bariyer özelliği göstererek konjonktivadan korneaya doğru vaskülarizasyonu önlemektedir. Dezavantajları; teknik olarak daha zor olması, cerrahi sürenin daha fazla olması, ikinci bir defekt alanının oluşması, sütür sayısının fazla olmasının enflamasyonu tetiklemesi gösterilebilir. Glokom cerrahisine aday pterjium olgularında, üst bulber konjonktivadan otogreft alınması uygun görülmemektedir. Nüks oranları cerrahın tecrübesine ve tekniğin uygulanışına göre %2-40 arasında değişmektedir. Komplikasyon olarak greft ödemi, hematomu, hemorajisi, retraksiyonu, nekrozu ve kaybı, tenon granülomu, epitelyal inklüzyon kisti, subkonjonktival fibrozis gösterilmiştir [54–56–59–75].

### ***Limbal Konjonktival Otogreft***

Korneal epitelyal kök hücreler limbusta yer almaktadır. Limbal otogreftler korneanın konjonktival invazyonuna karşı bariyer özelliği göstererek limbal dejenerasyonun tamirinde kullanılmaktadır. Limbal konjonktival otogreft, limbus limbusa karşılık gelecek şekilde sütüre edilmeli veya yapıştırılmalıdır. Bariyer özelliğinin yanında hasar görmüş olan kornea epitel hücrelerinin rejenerasyonunu sağlamaktadır. Limbal otogreft transplantasyonu, kimyasal ve termal yanık, ilerlemiş ve rekürren pterjium, kontakt lense bağlı oküler yüzey bozukluklarında kullanılmaktadır. Al Favez ve arkadaşları, primer pterjiumda konjonktival ve limbal konjonktival otogreftin ikisinin de etkili olduğunu, ancak nüks pterjiumlarda limbal konjonktival otogreftin daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu teknik diğertechniklerle kıyaslandığında nüks oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür, bu nedenle birçok cerrah tarafından altın



standart yöntem olarak kabul görmektedir. Limbal konjonktival otogreft yönteminde, greft alınırken konjonktivanın tenon kapsülünden ayrılmasının nüks gelişimini azalttığı gösterilmiştir [47-66-70-71].

### *Amniyon Membran Transplantasyonu (AMT)*

Amniyon membran, plasentanın tek sıra küboidal epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Kalın bir bazal membran, laminin, tip 4-5 kollajen ve avasküler stromadan oluşmaktadır. Amniyotik membran, hem antiinflatuar hem proinflamatuvar sitokinler içermektedir [81].

AMT yanık cerrahisinde, cilt yaralanmalarında örtü amaçlı olarak, yapay vajina cerrahisinde, abdomen ve pelvis cerrahilerinde yapışıklıkları önlemek amacıyla kullanılmıştır. Gözde ilk kullanımı 1940 yılında Rotth tarafından konjonktival hasarları ve semblefaron tedavisinde koryon zar ile birlikte kullanılmasıdır. Kim ve Tseng, 1995 yılında tavşan kornealarında epitelin tamamen soyulması ve limbal keratektomi sonrasında korneal epitelin tekrar oluşturulması için kullanmıştır. Amniyon membran, kalın bazal membran özelliği ile adhezyon, migrasyon ve diferansiasyonu artırarak, epitelizasyonu hızlandırmaktadır. Ayrıca enflamasyonu, neovaskülarizasyonu ve fibrozisi azalttığı düşünülmektedir [82-85].

Amniyon membran epitelinde, HLA I ve II antijen ekspresyonu bulunmadığından, uygulama sonrası immünsüpresif tedavi gerekmemektedir. Amniyon membran, steril şartlarda elektif sezaryenlerden elde edilmektedir. Donörler HBV, HCV, sifiliz ve HIV açısından seronegatif olmalıdır. Taze olarak kullanılmasının yanında, dondurularak saklanması nedeniyle 70 güne kadar kullanılabilir [60-82-86].

AMT, özellikle pterjium eksizyonu sonrası geniş doku defekti oluşan, büyük primer pterjium, nüks pterjium, büyük çift başlı pterjium, semblefaron gelişmiş pterjium olgularında kullanılmaktadır. Diğer kullanım alanları persistan kornea epitel defekti, büllöz keratopati, kornea ve skleral ülserlerin tedavisi ve parsiyel limbal kök hücre yetersizliği olarak sayılabilir. Pterjium dokusu eksize edildikten sonra, amniyon membran uygun büyüklükte kesilir ve epitel yüzü üstte olacak şekilde sütüre edilir. Tek kat veya çift kat olarak kullanılmaktadır. Fibrin doku yapıştırıcı ile birlikte kullanılabilir. Nüks oranları %10-25 arasında bulunmuştur. Konjonktival otogreft ile AMT karşılaştıran çalışmalarda, AMT uygulanan hastalar daha yüksek oranda nüks göstermektedir. Hovanesian ve arkadaşları, konjonktival otogreft ile

kombine subkonjonktival amniyon membran uygulaması sonrası 6 aylık takipte %1 nüks saptamışlardır. AMT sonrası piyojenik granülom dışında ciddi komplikasyon saptanmamıştır [56–87–88].

Amniyon membran allojenik bir materyal olup, kullanımı ile HBV, HCV ve HIV kontaminasyonu riski mevcuttur. Bunun yanında pahalı olması ve temin edilmesinin zor olması diğer kısıtlayıcı faktörlerdir.

### ***Lameller keratoplasti***

Özellikle ileri evre ve nüks pterjiumlarda, periferik korneada geniş ve derin bir keratektomi sonrasında, incelmış olan korneanın tektonik olarak güçlendirilmesi ve limbusta mekanik bariyer oluşturmak amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Pterjium eksizyonu sonrasında trepanasyon ile keratektomi yapılır ve donörden alınan greft bu alana ipek veya naylon sütürle fikse edilir. Ameliyat sonrasında topikal geniş spektrumlu antibiyotik, suni göz yaşı ve epitelizeasyon sonrası topikal steroid damlalar kullanılmaktadır. Özellikle optik aksı kapatan pterjium olgularında uygulanmaktadır. Teknik olarak zor olması, pahalı olması ve enfeksiyon riski uygulanmasını kısıtlamaktadır. Ameliyat sonrası greftin yerinden kayması, ara yüzeyde epitelizeasyon, enfeksiyon, rejeksiyon, vaskülarizasyon, greft erimesi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Korneada ileri derecede incelme ya da perforasyon olan ve optik aksta skar gelişen olgularda penetran keratoplasti uygulamaları da mevcuttur. Nüks oranları %6-30 arasında değişmektedir [53–59–89].

### ***Adjuvan Tedavi***

Pterjium tedavisinde cerrahi tedaviye ek olarak kortikosteroid kullanımı, antimitotik ajan kullanımı, beta radyasyon kullanımı, anti-VEGF kullanımının nüks oranlarını azalttığı bildirilmiştir [90].

**Kortikosteroid:** Fosfalipaz A2'yi inhibe ederek araşidonik asit sentezini, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarını inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini bloke ederler. İntraoperatif enjeksiyon olarak ve postoperatif topikal olarak kullanılmaktadır [15–91].

Mitomisin-C (MMC): İlk olarak 1963'te Kunituma ve Mori tarafından pterijium tedavisinde 0.4 mg/ml 'lik konsantrasyonda 1-2 hafta boyunca 4×1 olarak kullanılmıştır. DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonu yapan bir antibiyotik ve antineoplastik ajandır. Fibroblastlar üzerinde antiproliferatif etkisi vardır ve fibroblast göçünü önlemektedir. İntraoperatif olarak pterijium eksizyonundan sonra, %0.02 konsantrasyonda MMC emdirilmiş sünger 3-5 dk direkt skleral yatağa uygulanmaktadır. Uygulama sonrası skleral yatak en az 30 cc serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Bu yöntemde fazla koter uygulamasından kaçınılmalıdır. Postoperatif olarak damla şeklinde 1-2 hafta 4×1 olarak kullanılabilir. En yaygın kullanılan konsantrasyon %0.02'dir. Ameliyat öncesi subkonjonktival MMC kullanımının pterijium vaskülarizasyonunu ve enflamasyonunu azalttığı da gösterilmiştir [56–86–92–93].

MMC uygulama sonrasında yara iyileşmesinde gecikme görülmektedir. Komplikasyonlar arasında punktat keratit, korneal ödem, granülom, dellan, korneal ve skleral incelme, skleral perforasyon ve sekonder glokom bildirilmiştir. Skleral erime ve nekroz gibi komplikasyonlar, uzamış yara iyileşmesine ve kapiller endotelde mitoz inhibisyonuna bağlanmıştır. Topikal damla şeklinde kullanımda kümülatif doz artmakta ve komplikasyon riski artmaktadır. Bu nedenle intraoperatif kullanım daha güvenli olarak bulunmuştur. Keratokonjonktivitis sikka, oküler rozesea, herpetik keratiti olan olgularda kullanımı önerilmemektedir. Konjonktival otogreft ve AMT yöntemleri ile birlikte intraoperatif MMC kullanımı sonucunda düşük nüks oranları bildirilmiştir. Açık sklera tekniği ile birlikte kullanımı komplikasyon oranlarının yüksek olması nedeniyle önerilmemektedir [53–54–59–94–96].

5-Florourasil (5-FU): Timidilat sentetazı inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca kornea epitel hücre proliferasyonunu da engellemektedir. 25-50 mg/ml dozunda intraoperatif olarak MMC'ye benzer şekilde kullanılmaktadır. Konjonktival otogreft ile birlikte kullanıldığında nüks oranları açısından avantaj sağlamadığı gösterilmiştir. %11-60 arasında değişen nüks oranları bildirilmiştir. MMC uygulaması ile benzer yan etkilere sahiptir [97–98].

Radyoterapi: Pterijium tedavisinde beta radyasyon kaynağı olarak stronsiyum 90, radyum D+E ve ruthenyum 106 kullanılmıştır. Beta radyasyon hızlı bölünen vasküler endotel hücrelerde mitozu inhibe etmektedir. Genellikle 1000-3000 rad doz aralığında tek doz ya da bölünmüş dozlar şeklinde uygulanmaktadır. Çoğunlukla çıplak sklera tekniği ile birlikte kullanılmaktadır. Pterijium eksizyonu sonrası radyoaktif plak sklera üzerine suture edilerek,

yeterli doz sağlanana kadar beklenmektedir. Pterjiumda beta radyasyon kullanımı ile ilgili çalışmalarda %0.5-52 arasında değişen nüks oranları bildirilmiştir. Ayrıca daha iyi bir kozmetik görünüm elde edilmiştir. Korneal epitelyal defekt, korneal ve skleral incelme, episkleral granülom, katarakt, ptozis restriktif diplopi gibi ciddi komplikasyonlar gösterilmiştir [54–99–100].

Anti-VEGF: Pterjium dokusunda VEGF salınımının fazla olması, anti-VEGF tedavi ile vaskülarizasyonun baskılanarak nüks oranının azalacağını düşündürmüştür. Anti- VEGF ajanlardan en çok bevacizumab kullanılmaktadır. Subkonjonktival ve topikal kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Peroperatif veya postoperatif olarak 2.5 mg/0.1 ml bevacizumab pterjium yatağına enjekte edilmektedir. Topikal form ise 25 mg/ml konsantrasyonunda günde 2-8 kez ve 3-24 hafta aralığında kullanılan çalışmalar mevcuttur. Pterjiumda bevacizumab kullanımı ile ilgili literatürdeki ilk çalışma olan Bahar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yararlı etkisi gösterilememiştir. Nüks eğilimi gösteren pterjiumlarda kullanımı sonrası başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar da olmasına karşın, anti VEGF kullanımının nüks gelişimine etkisi konusunda kesin kanıya varılmamıştır [101–103].

#### **2.4.9. Pterjium cerrahisi komplikasyonları**

Cerrahi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar pterjium başının eksizyonu sırasında korneal veya skleral incelme, iç rektus yaralanması ve konjonktival otogreft uygulanan olgularda greftin ters dönmesi olarak sayılabilir [62].

Cerrahi sonrası hemoraji, greft altında hematoma, greft ödemi, greft kaybı, konjonktival kemozis ve kornea epitel defekti gibi komplikasyonlar erken dönemde görülmektedir. Bu komplikasyonlar spontan olarak veya topikal tedaviler ile düzelmektedir. Sütürle ilişkili komplikasyonları azaltmak için monofilaman naylon sütür veya fibrin doku yapıştırıcısı kullanılabilir. Derin korneal invazyon olan pterjium olgularında korneal skar görülebilmektedir. Tenon kisti erken dönemde görülebilen komplikasyonlardandır [62–104].

Cerrahi sonrası geç dönemde görülen en önemli komplikasyonlar nüks gelişimi ve özellikle açık sklera tekniğinde görülen skleral ülserasyonlardır. Otogreft kullanılan olgularda greft nekrozu görülebilmektedir. Antimetabolit kullanılan hastalarda nekrotizan sklerit ve skleral perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Yine antimetabolit

kullanımına bağı geç dönemde katarakt, glokom ve skleral kalsifikasyon gibi komplikasyonlar bildirilmiştir [104].

Postoperatif dönemde hastalar nüks gelişimi ve kosmetik görünüm açısından Prabhasawat tarafından geliştirilen evreleme sistemi ile değerlendirilmektedir [87].

- **Grade I:** Normal görünüm
- **Grade II:** Limbusa kadar uzanan ince episkleral damarlar, fibrotik doku yok
- **Grade III:** Limbusa kadar uzanan fibrovasküler doku, kornea invazyonu yok
- **Grade IV:** Korneayı invaze eden fibrovasküler doku, **nüks (+)**

## 2.5. Otolog Kan ürünleri

Otolog konsantre kan ürünleri ve özellikle plateletten zengin fibrinler son yıllarda yumuşak ve sert dokuların tamir ve rejenerasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. 15-16. yüzyıllar arasında kaleme alınan Dede Korkut hikayelerinde, göz hastalıklarının tedavisinde kan kullanımı anlatılmıştır. Bu ürünlerin kullanımının artmasında, vücudun doğal olarak tamir mekanizmasında kendi kanımızı kullanması prensibi yatmaktadır. Kanın vücutta greft ve biyolojik materyal olarak kullanımı 40 yıldan daha uzun süredir olan bir düşüncedir. Otolog kan ürünleri başlangıçta doku yapıştırıcısı olarak, daha sonrada biyolojik materyal olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Otolog kan ürünleri, oftalmolojide özellikle oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır [6–105–107].

Oküler yüzey fonksiyonlarının devamlılığının sağlanmasında göz yaşı çok önemli role sahiptir. Doğal göz yaşı içerik olarak kompleks bir yapıya sahiptir. %98.3 su, %1 tuz, %0.7 protein ve glikoproteinden oluşmaktadır. Kornea epitel metabolizmasının sağlanması için göz yaşının içindeki enzim, glikoz, oksijen, su ve elektrolitlere ihtiyaç vardır. Yine göz yaşı içerisinde bulunan büyüme faktörleri, vitaminler, immünoglobulinler ve nöropeptidler konjonktiva ve kornea epitelinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyonunun düzenlenmesini sağlamaktadır. Göz yaşı içerisindeki lökositler, makrofaj ve peroksidaz, arilsülfataz, lizozim gibi enzimler sayesinde antimikrobiyal özelliğe sahiptir [107–108].

Kuru göz sendromu, persistan epitelyal defekt, nörotrofik ülserasyon, limbal yetersizlik, korneal distrofiler gibi hastalıklarda oküler yüzey rejenerasyonunu sağlamak amacıyla suni göz yaşı, kontakt lens, punktal oklüzyon, amniyon membran transplantasyonu tedavileri uygulanmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemleri tüm hastalar için uygun olmamakta veya başarı sağlamamaktadır. Otolog kan ürünlerinin, oküler yüzey hastalıklarında lubrikasyon, antimikrobiyal etki ve göz yaşı içerisindeki maddeleri barındırma özelliklerinden dolayı kullanılması düşünülmüştür. Serum ile göz yaşı kompozisyonu biyokimyasal açıdan büyük oranda benzerlik göstermektedir (Tablo 3) [107].

**Tablo 3. Göz yaşı ile serum kompozisyonunun karşılaştırılması [107]**

Parametreler	Göz yaşı	Serum
Ph	7.4	7.4
Osmolarite	298	296
EGF (ng/ml)	0.2-3.0	0.5
TGF-beta (ng/ml)	2-10	6-33
Vitamin A (mg/ml)	0.02	46
Lizozim (mg/ml)	1.4	6
İmmüoglobulin A (µg/ml)	1190	2
Fibronektin (µg/ml)	21	205

### 2.5.1. Otolog serum

İlk olarak Ralph ve ark. tarafından 1975'te damla şeklinde kullanılarak, ileri kuru göz hastalarının tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda Sjögren sendromu olan hastaların kuru göz tedavisinde sadece semptomatik başarı sağlamadığı, direkt yüzey epiteli üzerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Suni göz yaşı preparatlarının otolog serum ile karşılaştırıldığında yeterli hücre içi ATP seviyelerini ve epitel hücre bütünlüğünü

sağlamada yetersiz olduğu gösterilmiştir. Oküler yüzey sağlığının korunmasında otolog serum içinde bulunan epidermal büyüme faktörü, A vitamini, insülin benzeri büyüme faktörü, immünoglobulinler, albümin ve alfa-2 makroglobulinin etkili olduğu gösterilmiştir [109–112].

Otolog serum lökosit ve monositler tarafından sekrete edilen pro-inflamatuar sitokinler içermektedir. Kontrolsüz miktarda immünoglobulin ve kompleman bulunmasının vücuda zararlı etkileri olabilir. Otolog serum damla hazırlanmasında tek bir protokol olmaması diğer bir dezavantajdır [108–113].

### **2.5.2. Plateletten (trombosit) zengin plazma (PRP)**

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan çekirdeksiz hücrelerdir. Bir trombositin periferik kan dolaşımında ömrü 8-10 gündür. Trombositlerin elektron mikroskopik incelemeler sonucu, birbirinden farklı 3 tip granüle sahip olduğu saptanmıştır. Trombositler, hemostatik tıkaç oluşumunun yanı sıra yara iyileşmesi, enflamasyon, yumuşak doku maturasyonu ve anjiyogenez gibi birçok fizyolojik olayda görev almaktadır [114–116].

Alfa granüller: 300-500 nm çapındaki granüller heterojen yapıda olup, boyut ve sayılarının fazla olması nedeniyle majör granüller olarak kabul edilirler. Hemostaz, enflamasyon, yara iyileşmesi ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşiminde kritik role sahip birçok protein içermektedir. Alfa granüller; insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), PDGF, TGF- $\beta$ , EGF, FGF, VEGF, trombosit faktör-4, fibrinojen, trombospondin, fibronektin, von willebrand faktör (vWF), faktör V ve VII gibi pıhtılaşma proteinleri, albümin ve immünoglobulinleri içermektedirler [114–117].

Delta granüller: 250-300 nm çapa sahip olup, elektron mikroskop ışınlarını yoğun olarak absorbe etmeleri nedeniyle, yoğun cisimcikler olarak adlandırılırlar. Kalsiyum, pirofosfat, ADP, ATP, histamin, epinefrin ve serotonin içerirler [114].

Lambda granüller: 175-250 nm çapa sahip bu granüller yalnız lizozomal enzimler içerirler. Bu enzimler bakterisidal etkinliğin yanında fibrinolizis fazında da görev alırlar [114].

Pıhtı oluşumu, yaralanma sonrası trombositlerin ekstraselüler matriks elemanları ile karşılaşması ile başlar. Bu durum trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır [117].

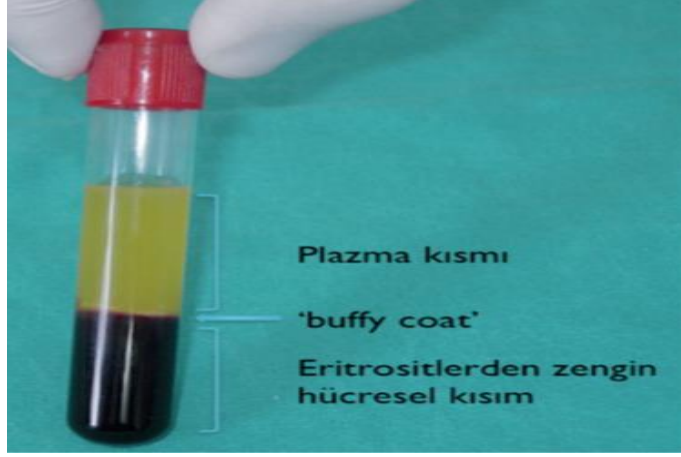
Yara iyileşmesinin ilk aşaması fibrin tıkaç oluşmasıdır. Trombositlerden açığa çıkan tromboplastin aktive olarak, kalsiyum iyonlarının yardımıyla protrombini trombine çevirir. Trombinin etkisi ile fibrinojenden fibrin ağı oluşur. Fibrin ağı dolaşımdan kök hücreleri yakalar ve yara bölgesinde anjiyogenezi doğrudan aktive eder. Trombosit alfa granüllerinde bulunan büyüme faktörleri yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır [116–118].

Trombositler, vücutta inflamatuvar yanıtın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Alfa granülleri yüksek konsantrasyonda proinflamatuvar ve immünmodülatör mediatör içermektedir. Bu mediatörler diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve bu hücrelerden kemokinlerin sekresyonunu tetikler [119].

Anjiyogenez, mevcut damarlardan yeni kan damarları oluşmasıdır. Trombosit alfa granülleri anjiyogenezi hem indükleyen hem de baskılayan mediatörler içermektedir. Başta VEGF olmak üzere, PDGF, FGF gibi büyüme faktörleri anjiyogenezi aktive ederler, damar duvarı geçirgenliğini ve endotel hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonu düzenlerler. Trombospondin-1 ve endostatin ise anjiyogenez inhibitörü olarak görev almaktadır [120–122].

Birinci nesil trombosit konsantresi olan PRP elde edilirken yabancı maddeler kullanıldığı için tam otojen değildir. Bu ürünler elde edilirken uygulanan ilk santrifüj aşamasında kanın doğal pıhtılaşmasını engellemek için etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ve sitrik asit kullanılmaktadır. İlk santrifüj ile eritrositler çökmekte ve üstte sarı renkli plazma kalmaktadır (Şekil 5). Trombositlerin özellikle eritrositlere yakın plazma kısmında yoğunlaştığı gösterilmiştir (buffy coat). Plazma ve eritrositlerin bulunduğu tabakanın üst kısmından bir miktar alınarak yapılan ikinci santrifüj aşamasında ise yapay pıhtılaştırıcı oluşturmak için sığır trombinini, CaCl<sub>2</sub> veya başka bir yapay pıhtılaştırıcı ilave edilir. Sonuçta yüksek yoğunlukta trombositlerin trombin ile aktive edilmesi ile oluşan ve çok sayıda büyüme faktörü içeren plazmaya plateletten zengin plazma adı verilmiştir [6–123].





Şekil 5. Santrifüj sonrası oluşan tabakalar

PRP'nın elde edildikten sonra en kısa zamanda, özellikle ilk 6 saat içinde kullanılması önerilmektedir. Trombosit degranülasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımının ilk 3-5 günde olduğu, bundan dolayı PRP aktivitesinin 7-10 gün olduğu öne sürülmüştür. PRP kullanımı ile normal bir yaralanma veya cerrahi sonrasında yara yerinde bulunan trombosit sayısının 3 katı kadar trombosit sağlanmaktadır. Bunun sonucunda büyüme faktörlerinin konsantre bir şekilde yara yerinde bulunması yara iyileşmesi ve rejenerasyonu hızlandırmaktadır. PRP hem yumuşak doku hem sert doku iyileşmesini hızlandırmaktadır [124–126].

Bu yöntemin dezavantajları;

- Tamamen otojen olmadığı için yara iyileşmesinin erken döneminde yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilmesidir [127].
- Yapay pıhtılaşma sonucu oluşan fibrin matriks yapısı daha rijit olup, büyüme faktörlerinin hızlı salınımına neden olmasındır [128].

Plateletten zengin plazma ilk olarak Whitman ve arkadaşları tarafından maksillofasiyal cerrahide kullanılmıştır. PRP'nın ilk olarak kemik rejenerasyonu üzerine pozitif etkisinin gösterilmesi, diş hekimliği, ortopedi ve maksillofasiyal cerrahide kullanıma girmesini sağlamıştır [129–130].

Diyabetik ülserlerde, arteriyel ya da venöz yetersizliğe bağlı ülserlerde, bası yaralarında iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. Yine tendon iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir [131–132].

Yüz germe, meme küçültme ve meme büyültme gibi estetik cerrahi ameliyatlarında kullanıldığında ameliyat süresini kısalttığı, dren gereksiniminin azaldığı ve ameliyat sonrası ödem ve ağrıda azalma olduğu belirtilmiştir [133].

PRP oküler yüzey hastalıklarında damla formunda kullanılmaktadır. Kuru göz sendromunda kullanıldığında semptomlarda belirgin düzelme, enflamasyonda azalma, floresein testinde düzelme saptanmıştır. Graft versus host hastalığına bağlı oküler komplikasyonların tedavisinde kullanıldığında %74 oranında semptomatik düzelme sağlanmıştır. Korneada 2 mm'den büyük, 2 haftadan uzun süren ve klasik tedavilere cevap vermeyen persistan epitel defektlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Korneal ülser tedavisinde kullanımı ile iyileşme ve epitelizasyon süresinin kısaldığı, daha saydam bir kornea ve daha iyi bir görme keskinliği elde edildiği ifade edilmiştir. Fotorefraktif keratektomi sonrası korneal haze tedavisinde, LASIK sonrası flep nekrozu tedavisinde ve lakrimal bez fonksiyonlarının düzenlenmesinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir [107–112–134–136].

Literatürde 30'dan fazla protokol ve plateletten zengin plazma ürünü rapor edilmiştir. Bu ürünlerin protein içeriği, trombosit zenginliği, lökosit içerip içermemesi, uygulama protokolüne göre etkinlik ve güvenliği farklılık gösterebilmektedir [107].

### **2.5.3. Plateletten zengin fibrin (PRF)**

İkinci nesil trombosit konsantrisi olan PRF, 2001 yılında Choukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. PRP'dan farklı olarak, herhangi bir antikoagülan ve trombin ilavesi gerekmeden elde edilebilmesi, tekniği daha basit, hızlı ve ekonomik yapmaktadır (Tablo 4). PRF, bol miktarda trombositin yanında az miktarda lökosit içeren fibrin matriks yapısındadır. Fibrin matriks rezorbsiyonu sırasında içindeki sitokin ve büyüme faktörleri 7 günden fazla süren devamlı ve yavaş salınım gösterirler. PRF yapısında yer alan trombosit ve lökositler yara iyileşmesinde önemli rol oynar, bu hücrelerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler doku rejenerasyonunda, anjiyogeneziste ve enfeksiyonların önlenmesinde görev alırlar [118–130–137–138].

**Tablo 4. PRF ile PRP özelliklerinin karşılaştırılması [139]**

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

### ***Hazırlanma yöntemi***

PRF elde edilirken, hastadan alınan venöz kan bekletilmeden kuru cam tüpe alınır ve 2700-3000 devirde 12 dk santrifüj edilir. Tüp içinde antikoagülan olmadığından dolayı trombositler tüp duvarlarına temas ederek aktive olmaları sonucu pıhtılaşma başlar. Fibrinojen tüpün üst kısmında yoğunlaşmadan önce, dolaşımdaki trombin tarafından fibrine dönüştürülür. Santrifüj sonrasında tüp içerisinde 3 tabaka oluşur. En üstte hücresiz plazma, ortada fibrin pıhtı ve en altta eritrositler bulunur. Trombositler ve lökositler fibrin matriks içinde en yoğun olarak buffy coat olarak isimlendirilen fibrin ile eritrosit tabaka arasında hapsolmuş olarak bulunurlar. Özellikle cerrahi uygulamalarda bu kısmın tamamen uzaklaştırılmayıp, fibrinin üzerinde bir miktar bulunması önerilmektedir. Santrifüj işlemi sonrasında fibrin pıhtı tüpten alınır. Steril cerrahi spanç arasında sıkıştırılarak veya özel kit kullanılarak pıhtı içindeki serum çıkarılır ve membran haline getirilir. Sonuçta suture edilebilir ve elastik yapıda olan otolog PRF membran

elde edilmiş olur. PRF elde edilirken en kritik aşama tüplere kan alındıktan sonra bekletilmeden santrifüj işlemine geçilmesidir. Bu aşamada zaman kaybedilmesi, fibrinin dağınık şekilde polimerize olmasına ve az miktarda fibrin pıhtı oluşumuna neden olur [6–130–140].

### ***Plateletten zengin fibrin içinde bulunan büyüme faktörleri ve sitokinler***

**PDGF:** Yara iyileşmesi aşamasında ilk salınan büyüme faktörüdür. Mezenkimal kökenli düz kas, glial, fibroblast, kemik hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarır. Endotel hücreleri uyararak anjiyogenez ile yeni kapiller oluşumunu başlatır. Erken dönemde IGF-1, TGF- $\beta$  gibi diğer büyüme faktörlerinin salınmasını da tetikler. Rekombinant yolla üretilen PDGF'nin yara yerinde gerilimi arttırdığı ve kronik yaralarda yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Monosit, makrofaj ve fibroblastlar üzerinde kemotaktik etkilidir [107–141–142].

**TGF- $\beta$ :** Korneada epitel, stroma ve endotelde saptanmıştır. Trombosit, endotel hücresi, makrofaj ve lenfositlerden sekrete edilmektedir. Bazı hücrelerde aktivatör bazı hücrelerde inhibitör etki gösterebilir. Genel olarak ekstraselüler matriks sentezini uyarır. Tüm sitokinler içinde en güçlü fibrozis oluşturan etkidir. Yara iyileşmesi sürecinde enflamasyon, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu ve bağ dokusu rejenerasyonu üzerinde önemli role sahiptir. Keratosit migrasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahiptir [107–143–144].

**IGF:** İnsüline benzer biyokimyasal ve fonksiyonel özellik gösteren büyüme faktörleridir. Fibroblast kökenli hücreler üzerine mitojenik etkilidir. IGF dokularda lokal etki gösterebildiği gibi, dolaşıma katılarak uzak organlarda endokrin etkiler gösterebilir. IGF-1, substance-P ile sinerjistik etki göstererek kornea epitel migrasyonunu arttırmaktadır [107–141].

**VEGF:** İlk olarak tümör hücreleri tarafından sentez edildiği bulunmakla birlikte trombositler, nötrofiller, makrofajlar, astrositler gibi birçok hücre tarafından hipoksi ve hipoglisemiye cevap olarak salınır. Vücutta 5 ayrı VEGF proteini bulunmaktadır. Hücreler arası mesafede vasküler bazal membran yıkımını tetikleyerek anjiyogenezin erken basamaklarını hızlandırır. Endotel hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve sağ kalımları üzerine direkt etkilidir. VEGF endotel hücre öncülleri için kemoatraktan olup, kemik iliğinden mobilizasyonlarını ve farklılaşmalarını uyarmaktadır. VEGF-A anjiyogenezi indüklemesinin yanı sıra endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak vasküler permeabilite artışına neden

olur. VEGF-A düzeyinin, proinflatuar sitokinler tarafından artırılmasıyla lokal anjiyogenez ve enflamasyon şiddeti yükselmektedir. VEGF, nitrik oksit sentezinin arttırmak ve matriks metalloproteinaz aktivitesini arttırmak yoluyla indirekt olarak anjiyogenezi desteklemektedir. VEGF nöron ve Schwan hücrelerinin sağ kalımını uzatan nöroprotektif etkiye de sahiptir. İskemik retina hastalıkları ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu patogenezinde rol oynamaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde intravitreal anti-VEGF tedaviler başarılı şekilde uygulanmaktadır [145–148].

FGF: Fibroblast, osteoblast, kondrosit, keratinosit üzerindeki mitojenik etkisinin yanı sıra, anjiyogenez, yara iyileşmesi ve embriyolojik gelişim sırasında modülatör olduğu gösterilmiştir. Heparine bağlı olarak ve ekstraselüler aralıkta proteoglikanlara bağlı olarak bulunmaktadır. Proteoglikanların yıkımı ile serbestleşir. Temel olarak fibroblast, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kondrositler ve mast hücreleri tarafından sentez edilerek salınmaktadır. Anjiyogenez için gerekli olan fibroblastlardan kollajenaz üretimini ve kapiller endotelial hücrelerin proliferasyonunu desteklerler. Korneal yara iyileşmesinde hücre proliferasyonu yanında migrasyonu arttırdığı gösterilmiştir [147–149].

EGF: Deri ve muköz membranların bazal hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu indükleyerek bazal membran oluşturulmasına yardımcı olurlar. Korneal epitel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu uyararak yara iyileşmesini hızlandırır. EGF uyarıları sonucu epitelyal ve stromal hücrelerde DNA sentezi artar. Yine EGF uyarıları sonucu epitelyal hücrelerde , epitelyal ve stromal hücreler için kemotaktik özellikte olan fibronektin sentezlenir [107].

PRF matriks içerisinde trombosit kaynaklı büyüme faktörleri dışında lökosit kaynaklı sitokinlerin varlığı gösterilmiştir. Lökosit kaynaklı sitokinler özellikle enflamasyonun kontrolünde rol oynamaktadır [150].

İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ): Aktif makrofaj, nötrofil, endotel hücresi, fibroblast, keratinosit ve Langerhans hücreleri tarafından salınmaktadır. İnflamasyon kontrolünde ana görevi T helper lenfosit aktivasyonudur [150].

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ): Bakteriye endotoksinlere karşı ilk sentezlenen sitokinlerden olup fagositoz ile nötrofil sitotoksitesini arttırmaktadır. Nötrofil, makrofaj, T

lenfosit tarafından salınmaktadır. Salgılanma miktarı IL-6 ve TGF- $\beta$  tarafından kontrol edilmektedir [150].

IL-6: Asıl kaynağı uyarılmış monosit, endotel hücreleri ve epitel hücreleri olup aktif T ve B lenfosit, mastosit, kondrosit ve osteoblastlar tarafından da salınmaktadır. Bakteri endotoksinleri, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve PDGF tarafından salgılanması uyarılmaktadır. Kendi salgılanmasını uyarabilir veya inhibe edebilir. B lenfositlerin farklılaşmasını ve T lenfositlerin aktivasyonunu sağlar. Antikor salınımını uyarmaktadır [150].

IL-4: Aktive olan B lenfositlerin proliferasyonunda ve farklılaşmasında görev almaktadır. İnflamasyon şiddetini azaltarak yara iyileşmesini desteklemektedir. IL-1 $\beta$  aracılı olarak MMP-1 ve MMP-3'ün uyarılmasını önler. Fibroblastlardan kollajen sentezini artırır [150].

PRF matris içerisinde bulunan fibronektin ve vitronektin gibi adeziv proteinler, yara iyileşmesinde hücre migrasyonunda görev almaktadır. Hücre migrasyonu, defekt bölgesinin kapanmasında kilit role sahiptir. Fibrin, endotel hücrelerden  $\alpha\beta 3$  integrin ekspresyonunu artırarak, endotel hücrelerinin fibronektin ve vitronektine bağlanmasını sağlar [151].

PRF matris yapısında, kan dolaşımında bulunan mezenkimal kök hücreler de yer almaktadır. Bu hücreler yara bölgesine göç ederek farklı hücre tiplerine dönüşebilmektedir. PRF ile çene kemiği mezenkimal kök hücrelerinin kemik dokusu benzeri doku oluşturduğu gösterilmiştir [152].

### ***Klinik kullanım alanları***

Diş hekimliğinde, diş çekimi sonrasında soketlerin korunmasında, sinüs cerrahisinde, horizontal ve vertikal kemik augmentasyonları uygulamalarında, diş eti çekilmelerinde, implant çevresi yumuşak doku miktarının artırılmasında, peri-implantitis tedavisinde, kemik kaybı olan olgularda rejenerasyon tedavisinde hastaya ve hekime kolaylık sağlamaktadır. Diş çekimi sonrası sokete yerleştirildiğinde ağrı, alveolit gibi komplikasyonlar görülmemekte ve yara iyileşmesi hızlanmaktadır. Greft materyelleri ile birlikte, kemik defektlerin rekonstrüksiyonunda kombine olarak kullanılmaktadır [5–118–153].

Plastik ve rekonstrüktif cerrahide, rinoplasti ameliyatlarında dorsal nasal augmentasyon amacıyla kullanılmıştır. Yağ dokusu grefti ile birlikte kullanıldığında greft yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Yüz germe ameliyatlarında kullanıldığında daha iyi estetik sonuçlar elde edilmiş ve hematoma, seroma, yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlar azalmıştır. Zigomatik kemik kırıklarının tedavisinde kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılmaktadır.[154–156][157].

Ortopedik cerrahide, rotator cuff rekonstrüksiyonlarında ve menisküs yırtıklarının tamirinde kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur [158–160].

Dermatolojide saç implantasyon tedavisinde, kronik yaraların tedavisinde ve dolgu materyali olarak kullanılmaktadır [161–162].

Gözde oküler yüzey hastalıklarında, otolog kan ürünleri uzun süredir kullanılmakta olup, PRP kullanımı son yıllarda başlamıştır. Perfore korneal ülser tedavisinde hazırlanmış otolog fibrin membran kullanılmış, hastaların çoğunda yara iyileşmesi ve enflamasyonda azalma saptanmıştır. 2016'da Can ve arkadaşları tarafından desmetosel olgularında PRF membran kullanılmıştır. Hastalarda semptomlarda azalma ile birlikte kornea dokusunda kalınlaşma ve skar formasyonu şeklinde iyileşme saptanmıştır. PRF'nin konjonktiva iyileşmesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan tavşan çalışmasında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. 2017'de Çakmak ve arkadaşları tarafından pterijum cerrahisi sonrasında greft olarak PRF membran kullanılmış ve diğer yöntemlere alternatif olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir [4–10–163–164].

Pterijum cerrahisinde PRF membran kullanımının avantajları;

- Hızlı hazırlanabilir olduğu için cerrahi süreyi kısaltması
- Hastanın kendi kanından elde edildiği için kontaminasyon riskinin olmaması
- Kolay ulaşılabilir olması
- Maliyetinin düşük olması
- Tamamen otojen olması
- Geniş konjonktival defektlerin kapanmasında kullanılabilecek boyutta hazırlanabilmesi

- Konjonktival otogreft yönteminde olduğu gibi ikinci bir konjonktiva hasarına neden olmaması
- Yara iyileşmesi sırasında hem mekanik hem kemotaktik destek sağlaması
- İçerisinde bulunan büyüme faktörlerinin yavaş salınım göstermesi
- Postoperatif enfeksiyon riskini azaltması [4–6–164].

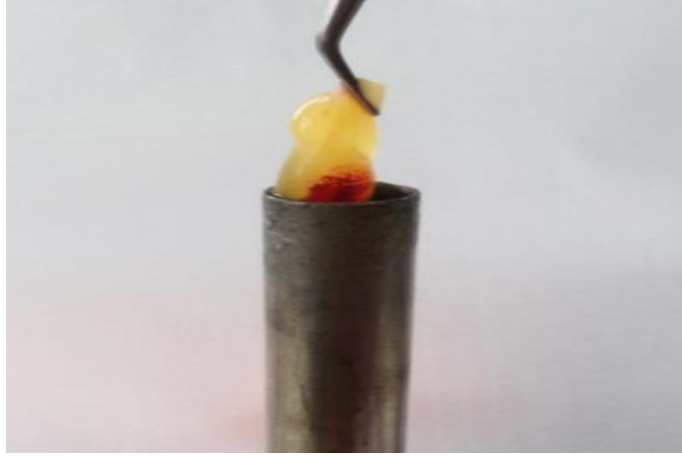
#### **2.5.4. Titanyum ile hazırlanan plateletten zengin fibrin (T-PRF)**

Cam tüp kullanılarak elde edilen PRF birçok klinik çalışmada başarılı olarak kullanılmaktadır. Cam tüp içerisine alınan kanın tüp duvarlarında silika ile aktive olması sonucu, silika partiküllerinin fibrin matrikste asılı kalarak tedavi sırasında hastaya geçme ihtimalinin olduğu belirtilmiştir. Kısa ve uzun dönem cam tüp veya cam kaplı plastik tüp kullanımına bağlı yan etkilerden korunmak için T-PRF geliştirilmiştir [165].

T-PRF elde edilirken PRF'den farklı olarak grade IV titanyum tüp kullanılmaktadır (Şekil 6). Tunalı ve arkadaşlarının geliştirdiği T-PRF ilk olarak tavşan modellerinde kullanılmıştır. Histolojik olarak en iyi materyal 3500 rpm ve 15 dk santrifüj sonucu elde edilmiştir. Elde edilen T-PRF'in 15.günde rezorbe olduğu ve operasyon alanının yeni kemik kallusları ve yeni bağ dokusu formuyla çok iyi bir rejeneratif potansiyel içerdiği belirtilmiştir [7].

Tunalı ve arkadaşları 2014 yılında insanlardan elde edilen venöz kan, hem titanyum tüpe hem de cam tüpe koyularak santrifüj edildiğinde oluşan fibrin matriks yapısı histolojik olarak karşılaştırılmıştır. Işık mikroskop altında T-PRF'in daha kalın ve belirgin olduğu, fibrin matriksin daha iyi organize olmuş, daha sıkı yapıda, daha küçük aralıklara sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 7). Histomorfometrik analizde birim alana düşen fibrin miktarının T-PRF'de daha fazla olduğu rapor edilmiştir [8].





**Şekil 6. Titanyum tüpte oluşan fibrin membran**



**Şekil 7. Titanyum-plateletten zengin fibrin membran**

### 3. MATERİYAL VE METOD

#### 3.1.Hasta Seçimi ve Takibi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 30.12.2016 tarihli akademik kurul kararı ile Ocak 2016 ve Ekim 2017 tarihleri arasında pterjiumun cerrahi tedavisinde titanyum-plateletten zengin fibrin membran otogreft kullanılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya en az 6 ay takip süresi olan 23 hastanın 26 gözü dahil edildi. Etik kurul onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu'na uygun olarak yapılmıştır. Hastalardan verilerin değerlendirilmesi için bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri;

- >20 yaş olmak
- Primer pterjium tanısı almak
- Titanyum-plateletten zengin fibrin membran otogreft kullanılarak pterjium cerrahisi yapılan hastalar

Dışlanma kriterleri;

- Nüks pterjium hastaları
- Yara iyileşmesini etkileyen sistemik hastalığı olanlar
- Pıhtılaşma bozukluğuna neden olan hastalığı olanlar
- Aynı gözden kornea veya konjonktiva cerrahisi geçirmiş olmak
- Glokom, allerjik konjonktivit vs. gibi hastalıklar nedeniyle sürekli topikal tedavi alan hastalar

Hastaların cerrahi öncesi muayenesinde yaş, cinsiyet, sistemik hastalık bilgileri, pterjium boyutu ve tarafı, tashihli görme keskinliği, tonus, detaylı ön segment ve fundus muayeneleri yapılarak kaydedilmiştir. Kornea üzerindeki pterjium dokusu, limbustan itibaren biyomikroskobun milimetrik skalası ile ölçülerek pterjium boyutu olarak kabul edilmiştir.

Cerrahi sonrası 1.gün, 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay yapılan kontrollerde nüks varlığı, uygulanan greftin durumu, komplikasyonların varlığı değerlendirilmiştir. Kontroller sırasında, cerrahi tedavi uygulanan gözde, limbusu aşarak korneaya invaze olmuş fibrovasküler doku varlığı nüks olarak kabul edilmiştir.

### 3.2. T-PRF hazırlanması

Cerrahiden hemen önce ameliyathane şartlarında, antekubital venden 20-22 gauge intraket kullanılarak alınan 20 ml venöz kan, her bir tüpte 10 ml olacak şekilde antikoagülan içermeyen, sterilize edilmiş 2 adet grade IV titanyum tüpe boşaltılmaktadır. Vakit kaybetmeden titanyum tüpler karşılıklı olarak santrifüj cihazına (Intraspın™, ABD) yerleştirilerek 2700 rpm hızında 12 dk santrifüj edilmektedir (Resim 1).



Resim 1. Santrifüj cihazı

Santrifüj sonrası tüp içinde orta tabakada oluşmuş olan fibrin pıhtı, steril pressel yardımıyla alınarak PRF kit (Xpression™, ABD) üzerine yerleştirilir (Resim 2). Fibrin pıhtının alt kısmında bulunan kırmızı kan hücreli tabaka uzaklaştırılır.

PRF kit üzerinde, mekanik kompresyon ile fibrin pıhtı içindeki serum boşaltılarak fibrin membran elde edilir.



**Resim 2. PRF kit**

### **3.3. Cerrahi Teknik**

Tüm hastaların ameliyatları aynı cerrah tarafından, ameliyat mikroskobu altında lokal anestezi uygulanarak yapılmıştır. Lokal anestezi için topikal %5 proparakain HCl ve subkonjonktival 10 mg/ml lidokain + 0.0125 mg/ml epinefrin kullanılmıştır. Cerrahi öncesi hazırlık aşamasında periorbital bölge ve göz kapakları %10 povidon-iyot solüsyonuyla dezenfekte edilir. Hastanın üzeri ameliyat örtüsü ile kirpikler örtü altında kalacak şekilde örtülerek kapak ekartörleri ile göz kapakları açılır. Kornea ve konjonktiva %0.5 proparakain HCl damlatılarak topikal anestezi sağlanır. Kornea ve konjonktiva %5 povidon-iyot ile yıkandıktan sonra 3 dk beklenir. Salin solüsyonu ile kornea ve konjonktiva yıkandıktan sonra cerrahi alana subkonjonktival 10 mg/ml lidokain + 0.0125 mg/ml epinefrin uygulanarak lokal anestezi sağlanır. Ameliyat mikroskobu altında pterjium dokusu sınırları işaretlenmektedir. Wescott makas ve kresent bıçak kullanılarak pterjium dokusu eksizyonu yapılır. Kornea

üzerindeki fibrotik doku elmas uçlu motorize mikrotur (Bien-Air Osseodoc™, İsviçre) ile temizlenir. Pterjium altındaki tenon sklera üzerinden temizlenip, bipolar koter ile kanama kontrolü sağlanır. Hazırlanan T-PRF membran, pterjium eksizyon alanına uygun büyüklükte kesilerek 5-7 adet 8/0 poliglaktin absorbe olabilen sütür ile (Polysorb™) uç uca gelecek şekilde sütüre edilir. Göz bandaj ile kapatılarak ameliyat sonlandırılır.

Hastalara ameliyat sonrası 2 hafta kullanılmak üzere topikal antibiyotik damla 4x1 (%0.3 tobramisin), oral analjezik 3x1 (500 mg parasetamol), topikal lubrikant damla 4x1 (100 ml'de 0.150 g hiyalüronik asit sodyum tuzu) ve topikal lubrikant jel 1x1 (2 mg/gr poliakrilik asit) reçete edildi. 2 ay kullanılmak üzere topikal steroid damla 4x1 (10 mg/ml prednizolon sodyum fosfat) reçete edildi.

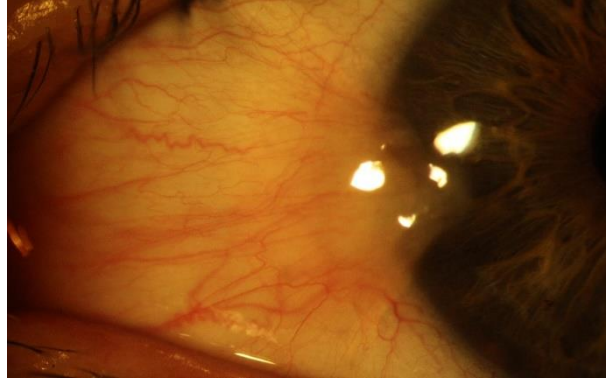
### **3.4. Veri Analiz Yöntemi**

Kategorik değişkenlerde dağılıma bakmak için ki-kare veya fisher testi, bunun yanısıra değişkenlerin frekans, yüzde, medyan vs. gibi tanımlayıcı istatistikleri verildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar bilgisayar programı IBM SPSS Statistics paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

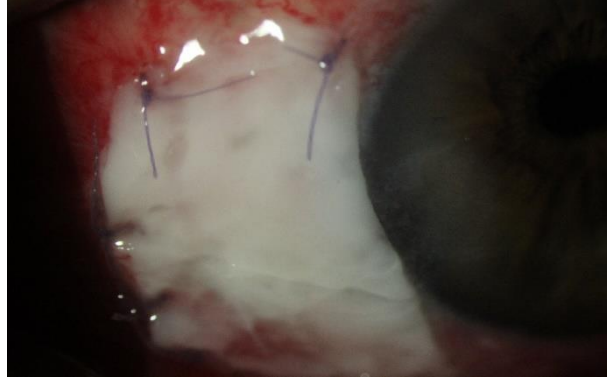
#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda 12 erkek (%52.2) ve 11 kadın (%47.8) olmak üzere, 23 hastanın 26 gözüne ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Primer pterjium tanılı olan tüm hastalara lokal anestezi altında pterjium eksizyonu ve T-PRF membran otogreft uygulanmıştır. Çalışmamızda 13 sağ (%50) ve 13 sol (%50) göz yer almıştır. Hastalar 26 ile 74 yaş arasında olup, ortalama yaş  $50.7 \pm 13.5$  olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

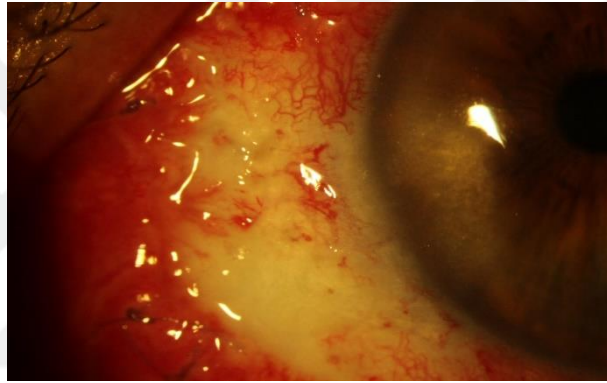
Çalışmada yer alan 10 hastada (%43.5) ilk muayenede bilateral pterjium izlenmiştir. Bu hastaların 3'üne her iki gözden, kalan 7 hastaya tek gözden cerrahi uygulanmıştır. Hastaların ameliyat öncesi yapılan muayenelerinde pterjium boyutu 1.2 ile 5 mm arasında değişmekte olup, ortalama  $2.5 \pm 1.0$  olarak saptanmıştır. Pterjium boyutu 11 gözde  $\leq 2$  mm, 11 gözde 2-4 mm arasında, 4 gözde  $\geq 4$  mm olarak saptanmıştır. Postoperatif 7.gün muayenesinde 6 gözde (%23.1) otogreftin tamamen rezorbe olduğu saptanmıştır. Hastaların takip süreleri 6 ile 14 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi  $8.9 \pm 3.1$  olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).



**Resim 3. Preoperatif primer pterjium**



**Resim 4. Postoperatif 1.gün, T-PRF otogreft**



**Resim 5. Postoperatif 7.gün, sütün reaksiyonu**



**Resim 6. Postoperatif 1.ay, tenon kisti**

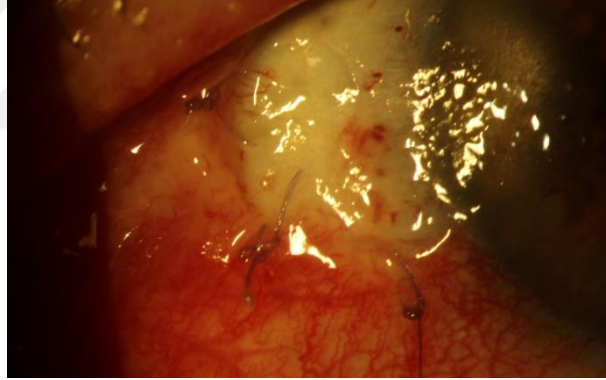
**Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (23 hasta 26 göz)**

<b>Özellikler</b>	<b>Değerler</b>
<b>Yaş, yıl</b>	
<b>Ortalama ± standart sapma</b>	50.7 ± 13.5
<b>Cinsiyet, sayı (%)</b>	
<b>Erkek</b>	12 (%52.2)
<b>Kadın</b>	11 (%47.8)
<b>Taraf, sayı (%)</b>	
<b>Sağ</b>	13 (%50.0)
<b>Sol</b>	13 (%50.0)
<b>Pterjium boyutu, mm</b>	
<b>Ortalama ± standart sapma</b>	2.5 ± 1.0
<b>Arahk</b>	1.2 - 5
<b>Takip süresi, ay</b>	
<b>Ortalama ± standart sapma</b>	8.9 ± 3.1
<b>Arahk</b>	6- 14
<b>Otogreft rezorbsiyon zamanı, gün (%)</b>	
<b>&lt;7</b>	6 (%23.1)
<b>≥7</b>	20 (%76.9)



Çalışmaya alınan 26 gözün 11 tanesinde (%42.3) nüks saptanmıştır. 50 yaş altındaki hastaların %41.7'sinde, 50 yaş ve üzerindeki hastaların %42.9'unda nüks saptanmıştır. Erkek hastalarda nüks oranı %38.5, kadınlarda ise %46.2 olarak saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sağ gözlerde nüks oranı %15.2 iken, sol gözlerde %69.4 olarak saptanmıştır. Taraflar arasında nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.015) (Tablo 6).

Pterjium boyutu  $\leq 2$  mm olan gözlerde %27.3, 2-4 mm arasında olan gözlerde %54.5 iken  $\geq 4$  mm olan gözlerde %50.0 oranında nüks saptanmıştır. T-PRF membran otogreftin  $< 7$  gün tamamen rezorbe olduğu gözlerde %66.7,  $\geq 7$  gün olan gözlerde %35 oranında nüks saptanmıştır. Pterjium boyutu  $\leq 2$  mm olan gözlerde ve otogreft rezorbsiyon süresi  $\geq 7$  gün olan gözlerde daha düşük oranda nüks saptanmıştır ancak pterjium boyutu ve otogreft rezorbsiyon süresi ile nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).



**Resim 7. Postoperatif 7.gün, greft rezorbe olmuş**

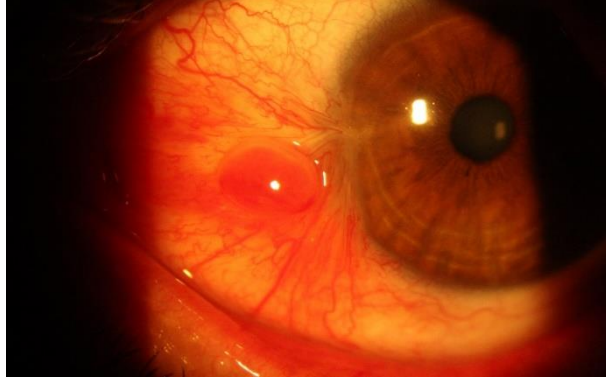
**Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre nüks oranları (26 göz)**

<b>Özellikler</b>	<b>Toplam sayı</b>	<b>Nüks (%)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Olgu</b>	26	11 (42.3)	
<b>Yaş, yıl</b>			
<50	12	5 (%41.7)	0.95
≥50	14	6 (%42.9)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	13	5 (%38.5)	0.69
Kadın	13	6 (%46.2)	
<b>Taraf</b>			
Sağ	13	2 (%15.4)	0.015
Sol	13	9 (%69.2)	
<b>Pterjium boyutu, mm</b>			
≤2	11	3 (%27.3)	0.24
2-4	11	6 (%54.5)	
≥4	4	2 (%50.0)	
<b>Otogreft rezorbsiyon zamanı, gün</b>			
<7	6	4 (%66.7)	0.35
≥7	20	7 (%35.0)	
<b>Sütür reaksiyonu</b>			
Pozitif	7	5 (%71.4)	0.095
Negatif	19	6 (%31.6)	

Peroperatif komplikasyon görülmemiştir. Postoperatif takiplerde nüks dışında 1 hastada (%3.8) 1.günde greft kaybı, 1 hastada (%3.8) 1.ayda granülom, 1 hastada (%3.8) 1.ayda Tenon kisti ve 7 hastada (%26.9) 1.haftada sütün reaksiyonu görülmüştür. Sütün reaksiyonu gelişen hastalarda sütün alma işlemi yapılmıştır. Bilateral olan olgularda iki gözde de sütün reaksiyonu izlenmemiştir. Sütün reaksiyonu görülen 7 hastanın 5 tanesinde (%71.4) nüks izlenmiştir. Sütün reaksiyonu olan ve olmayan gözler nüks açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6). Nüks zamanları değerlendirildiğinde 1 hastada 1.ayda, 6 hastada 3.ayda ve 4 hastada 6.ayda nüks görülmüştür. Nüks gelişen hastalarda ortalama nüks görülme zamanı  $3.9 \pm 1.8$  ay olarak saptanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7. Postoperatif komplikasyonlar**

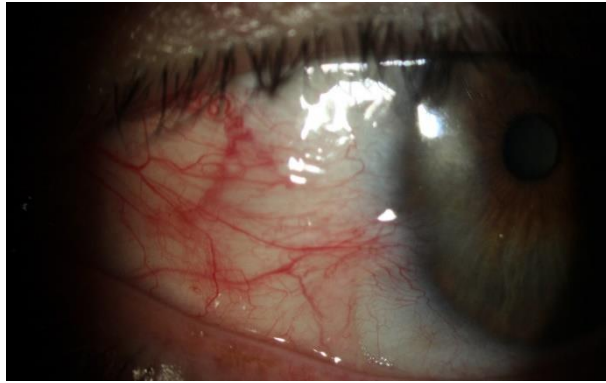
<b>Komplikasyon</b>	<b>Sayı (%)</b>
<b>Nüks</b>	11 (42.3)
<b>Sütün reaksiyonu</b>	7 (%26.9)
<b>Greft kaybı</b>	1 (%3.8)
<b>Granülom</b>	1 (%3.8)
<b>Tenon kisti</b>	1 (%3.8)



**Resim 8. Postoperatif 1.ay, granülom formasyonu**



**Resim 9. Postoperatif 6.ay, nüks yok**



**Resim 10. Postoperatif 1.yıl, nüks pterjium**

## 5. TARTIŞMA

Pterjium, özellikle UV-B radyasyon maruziyetine bağlı olarak gelişen ve fibrovasküler proliferasyon ile karakterize bir oküler yüzey hastalığıdır. Hastaların batma, yanma, kızarıklık, görme bulanıklığı gibi semptomlarının düzelmesi ve daha iyi bir kozmetik görünüm amacıyla tedavi edilmektedir. Pterjiumu ortadan kaldırmak için cerrahi tedavi başlıca yöntemdir. Pterjium cerrahisinde açık sklera tekniği, primer konjonktival kapama, AMT, konjonktival ve limbal konjonktival otogreft gibi yöntemler kullanılmıştır. Pterjium cerrahi tedavisinde karşılaşılan en büyük problem nüks oranlarının yüksek olmasıdır. Nüks gelişimi açısından risk faktörlerinin pterjium tipi ve boyutu, hastanın yaşı, çevresel faktörler, rekürren pterjium ve cerrahi teknik olduğu belirtilmiştir [166]. Bununla birlikte cerrahi travma, postoperatif enflamasyon, fibroblast proliferasyonu ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesi nüks gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [167].

Nüks oranlarını düşürmek amacıyla çeşitli cerrahi teknikler ve adjuvan tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Tek başına açık sklera tekniği uygulanan hastalarda %38-88 arasında nüks oranları bildirilmiştir. Primer konjonktival kapama uygulanan hastalarda ise %45-70 arasında değişen nüks oranları bildirilmiştir. Bu iki yöntem kabul edilemeyecek derecede yüksek nüks oranları nedeniyle terkedilmiş ve pterjium eksizyonu sonrası doku grefti uygulamaları yaygınlaşmıştır [168].

Pterjium eksizyonu ile birlikte doku grefti uygulandığında daha düşük nüks oranları bildirilmiştir. Prabhasawat ve arkadaşları, primer ve rekürren pterjium olgularında, amniyotik membran grefti, konjonktival otogreft ve primer kapama yöntemlerinin nüks oranlarını karşılaştırmış. Primer pterjium olgularında amniyotik membran grefti, konjonktival otogreft ve primer kapama yöntemlerinde sırasıyla %10.9, %2.6 ve %45 oranında nüks bildirmiştir [87]. Konjonktival otogreft ve amniyon membranın yanısıra PRF membran da pterjium eksizyonu sonrasında doku grefti olarak kullanılmaya başlanmıştır [4].

Kenyon ve arkadaşları, tarafından üst temporal bulber konjonktivadan elde edilen otogreftin, pterjium eksizyonu sonrası oluşan açık sklera üzerine sütüre edilmesi şeklinde tarif edilen konjonktival otogreft yöntemi ile, komplike ve rekürren pterjium olgularında %5.3

oranında nüks bildirmiştir [70]. Takip eden çalışmalarda nüks oranları %5-30 arasında farklılık göstermektedir [64]. Coroneo [32] ve Dushku [38] pterjiumda limbal korneal-konjonktival epitel bariyerde bozulma ve kornea üzerine doğru progresif konjonktivalizasyon olduğunu bildirmiştir. Limbal doku içeren konjonktival otogreft kullanımı ile daha iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir. Limbal konjonktival otogreft ile %0-15 arasında nüks oranları bildirilmiştir [64]. Al Fayed ve arkadaşları primer ve rekürren pterjium olgularında konjonktival ve limbal konjonktival otogreft yöntemini karşılaştırmış, konjonktival otogreft ile primer pterjiumda %8.3, rekürren pterjiumda %33.3 nüks oranı bildirmiştir. Limbal konjonktival otogreft grubunda nüks saptanmamıştır [80]. Konjonktival ve limbal konjonktival otogreft yöntemi; cerrahi sürenin uzun olması, postoperatif hasta konforunun düşük olması, ikinci bir cerrahi alan oluşturması, glokom cerrahisine aday hastalar için dezavantaj oluşturması ve kompleks bir cerrahi olduğu için tecrübe gerektirmesi gibi nedenlerle tüm hastalar için uygun bir yöntem değildir [3].

Konjonktival otogreft yönteminde cerrahi süreyi kısaltmak ve hasta konforunu arttırmak amacıyla sütür yerine fibrin glue kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda cerrahi süre ve hasta konforu açısından fibrin glue kullanımı avantajlı gözükmemekte ancak nüks oranları açısından farklı sonuçlar bildirilmektedir. Koranyi ve arkadaşları fibrin glue ile %5.3, sütür ile %13.5 oranında nüks bildirmiştir [169]. Bahar ve arkadaşları ise fibrin glue ile %11.9, sütür ile %7.7 oranında nüks bildirmiştir [170]. Fibrin glue kullanımının yüksek maliyeti ve kontaminasyon riski nedeniyle bazı araştırmacılar konjonktival otogreftin fiksasyonu için otolog kan kullanmışlardır. Kurian ve arkadaşları, otolog kan ile fibrin glue yöntemini karşılaştırmış, sırasıyla %3.13 ve %2.04 greft kaybı ile %6.25 ve %8.16 gibi benzer nüks oranları bildirmiştir [171]. De Wit ve arkadaşları, konjonktival otogreft yönteminde pterjium eksizyonu sonrasında skleral yatakta oluşan kanamanın doğal olarak pıhtılaşmasına izin vermiş ve kanamayı otogreft fiksasyonu için kullanmışlardır. Çalışmada 6-14 ay takip edilen 15 olguda nüks ve komplikasyon saptanmamıştır. De Wit ve arkadaşları bu çalışma ile sütür ve fibrin glue nedeniyle oluşabilecek yabancı cisim reaksiyonundan kaçınmayı amaçlamışlardır [172].

Syam ve arkadaşları inferior bulber konjonktival otogreft kullanarak yaptıkları çalışmada donör konjonktival alanda %36.6 oranında konjonktival skar oluşumu bildirmiştir. Üst bulber konjonktival otogreft uygulanan olgularda donör alanda konjonktival skar gelişimi

ileride uygulanacak glokom cerrahilerinin başarısını tehlikeye atmaktadır [173]. Denk ve arkadaşları, glokom cerrahisi sonrası skar oluşumunun tenon tabakasındaki fibroblastların uyarıcı etkisinden kaynaklandığını bildirmişlerdir [174]. Konjonktival otogreft yönteminde, donör bölgeden alınan greftin tenon dokusu içermemesi ve greft bütünlüğünün korunmasının başarı oranlarını arttırdığı söylenmektedir.

Amniyotik membran en içte yer alan plasental fetal membrandır. Amniyon membran dondurulmuş olarak ve dehidrate edilmiş formları kullanılabilir. Antiinflamatuvar, antianjiyogenik ve nörotrofik özelliğe sahiptir. Amniyon membran IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar, IL-10 ve IL-1ra gibi antiinflamatuvar sitokinler içermektedir. Alkali yanıklar, persistan epitel defekti ve konjonktival skar oluşturan hastalıklarda, kornea ve konjonktiva restriksiyonunda iyi bir alternatiftir. İçerdiği büyüme faktörleri ile yara iyileşmesini hızlandırmakta ve bazal membran desteği sağlamaktadır [175]. Amniyon membranın bazal lamina ve stromal yapısı konjonktiva ile benzerlik göstermektedir. Pterijum hastalarında kullanıldığında konjonktiva ve kornea epitel hücrelerinin proliferasyonu ve limbal dokunun restriksiyonu için yapısal destek oluşturmaktadır. Ayrıca açık kalan sinir uçlarını örterek postoperatif ağrıyı azaltmaktadır [85]. Pterijum hastalarında kullanıldığında %6-40 arasında nüks oranları bildirilmiştir.

Lianget ve arkadaşları, 81 göze uyguladıkları konjonktival otogreft yöntemi ile %7.4, 52 göze uyguladıkları AMT yöntemi ile %19.2 oranında nüks bildirmişlerdir [176]. Tananuvat ve arkadaşları, 42 göze uyguladıkları konjonktival otogreft yöntemi ile %4.76, 44 göze uyguladıkları AMT yöntemi ile %40.9 oranında nüks bildirmiştir [177]. Shusko ve arkadaşları rekürrens riski yüksek pterijum olgularında konjonktival otogreft ve AMT yöntemini birlikte uygulamış ve %1 oranında nüks bildirmiştir. Bu teknikte amniyon membran subkonjonktival olarak uygulanmış ve sbkonjonktival alanda antiinflamatuvar sitokin birikimi ile nüks gelişimini önlediği ifade edilmiştir [178]. AMT yöntemi ile konjonktival otogreft yöntemine göre daha yüksek nüks oranları bildirilmekle birlikte, özellikle konjonktival otogreft kullanılmayan ve geniş doku defekti olan hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir [64]. Amniyon membran kullanımının allogreft olması, kontaminasyon riski bulunması, kompleks hazırlanma prosedürünün olması ve ulaşılabilirliğinin az olması gibi dezavantajları vardır. AMT kullanılan pterijum olgularında farklı nüks oranlarının bildirilmesinde donör özelliklerinin farklı olması,

amniyon membran içeriğinin farklılığı, postoperatif dönemde güneş ışığı maruziyeti gibi nedenler bildirilmiştir [179].

PRF, fibrin matriks içerisinde trombosit, lökosit ve dolaşımdaki kök hücreler ile bunlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinleri barındırmaktadır. PRF yapısında trombosit ve lökosit kaynaklı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler birlikte bulunmaktadır. PRF içerisindeki büyüme faktörleri ve sitokinler, kontrollü salınım göstererek hücre proliferasyonu, migrasyonu ve ekstraselüler matriks sentezi için kemotaktik destek sağlarlar. Bunun yanında konjonktival ve endotelial hücrelerin migrasyonu için yapısal destek görevi görmektedirler. PRF sıkıştırılarak membran haline getirildiğinde sütüre edilebilir doku grefti olarak kullanılabilir. PRF membranın otogreft olması, benzer özelliklere sahip olan ancak allogreft olması nedeniyle bulaşıcı hastalık taşıma riski olan amniyon membrana karşı en önemli avantajlarından biridir [5].

Pterijum cerrahi tedavisinde cam tüpte elde edilen PRF membran otogreft kullanımı ilk kez Çakmak ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada takip süreleri 6-24 ay arasında değişen, konjonktival otogreft yöntemi uygulanan 20 hasta ve PRF membran otogreft uygulanan 15 hasta nüks oranları, ameliyat süresi ve komplikasyon sayısı açısından karşılaştırılmıştır. Konjonktival otogreft grubunda nüks görülmemiş, PRF membran grubunda 1 hastada (%6.6) nüks saptanmıştır. Ortalama ameliyat süresi PRF membran uygulanan grupta yaklaşık 10 dakika kısa bulunmuştur. Konjonktival otogreft grubunda 2 hastada (%10) greft kaybı, 3 hastada (%15) sütür reaksiyonu saptanmıştır. PRF membran grubunda 1 hastada (%6.6) greft kaybı görülmüş olup sütür reaksiyonu saptanmamıştır. Postoperatif enflamasyon anlamlı olarak PRF membran grubunda daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada PRF membranın nüks ve komplikasyon açısından konjonktival otogreft ile benzer sonuçlar vermesi, kolay hazırlanması ve ameliyat süresinin kısılması gibi avantajları nedeniyle pterijum eksizyonu sonrası okuler yüzey rekonstrüksiyonunda kullanılabileceği belirtilmiştir [4].

Titanyum, korozyona en dirençli metaller arasında olduğundan canlı dokularda mükemmel biyouyumluluk göstermektedir. Bu nedenle diş implantı, eklem protezleri ve yapay kalp kapaklarının yapısında güvenle kullanılmaktadır. Tunalı ve arkadaşları, PRF elde ederken silika içeren cam tüp yerine titanyum tüp kullanmışlar. T-PRF olarak adlandırılan yeni ürün klasik PRF ile karşılaştırıldığında daha sıkı ve daha iyi organize fibrin matriks yapısına sahiptir.



Bu nedenle T-PRF yapısında büyüme faktörleri ve sitokinler daha yavaş salınım göstermekte ve rezorbsiyon süresi daha uzun olmaktadır [8].

Biz çalışmamızda T-PRF kullanarak, fibrin membran otogreftin rezorbsiyonunu geciktirmeyi amaçladık. Rezorbsiyon süresinin gecikmesi ile skleral yatağın açık kalma riskini azaltmak, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımının uzatılması mümkün olacaktır. Çalışmamızda takip süresi en az 6 ay, ortalama  $8.9 \pm 3.1$  olan 26 gözün 11'inde (%42.3) nüks saptanmıştır. Hastaların klinik özellikleri ve takip muayeneleri incelendiğinde pterjium boyutu  $>2$  mm olan, sütür reaksiyonu gelişen ve rezorbsiyon süresi  $<7$  gün olan vakalarda daha yüksek oranda nüks görülmüştür.

Çalışmamızda pterjium boyutu  $>2$  mm olan 15 hastanın 8'inde (%53.3) nüks saptanmıştır. Pterjium boyutu arttıkça, cerrahi sonrası rezidüel doku kalma ihtimali artmaktadır. PRF yapısındaki PDGF, FGF ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle, rezidüel pterjium dokusunun proliferasyonu ve anjiogenezin uyarılması ile korneaya doğru fibrovasküler dokunun ilerleyerek nüks gelişimine neden olduğu düşünülebilir. Hirst, pterjium dokusu ile birlikte genişletilmiş tenon eksizyonu ve sonrasında genişletilmiş konjonktival transplantasyon (P.E.R.F.E.C.T.) uyguladığı primer pterjium olgularında %0.4 gibi düşük nüks oranı ve kozmetik olarak iyi sonuç bildirmiştir. Hirst düşük nüks oranını, geniş tenon eksizyonu sonrası rezidüel pterjium dokusu kalmaması ile ilişkilendirmiştir [180]. Aidenloo ve arkadaşları pterjium rekürrensi için risk faktörleri arasında genç yaş, pterjium tipi ve vertikal pterjium boyutunun fazla olmasını göstermiştir [181].

Çalışmamızda sütür reaksiyonu gelişen 7 hastanın 5'inde (%71.4) nüks saptanmıştır. T-PRF membran otogreftin stabilizasyonu için konjonktivaya poliglaktin sütür ile uç uca sütürasyon tekniği kullanılmıştır. Kim ve arkadaşları, konjonktival rotasyon flebi uyguladıkları primer pterjium olgularında 8-0 poliglaktin ve 10-0 nylon sütür materyali kullanımını karşılaştırmış. Absorbe olabilen poliglaktin sütür postoperatif 1 ay sonunda hala mevcut ise alınmış, absorbe olmayan nylon sütürler postoperatif 1 hafta sonra alınmıştır. 8-0 poliglaktin grubunda %7.31, 10-0 nylon grubunda %0 nüks bildirmiştir. Poliglaktin sütür materyelinin postoperatif erken dönemde konjonktival enflamasyon ve irritasyonu arttırarak nüks oranını arttırabileceği bildirilmiştir [182]. Rosen ve arkadaşları, 556 pterjium olgusunda AMT ve intraoperatif MMC uygulamışlardır. İlk 14 hastanın tümünde sütüre bağlı yabancı cisim reaksiyonu gelişmesi nedeniyle kalan hastalarda fibrin glue kullanmışlardır [183]. Postoperatif

erken dönemde sütür materyaline karşı gelişen enflamasyon nedeniyle, PRF membranın yara iyileşmesi üzerine olan doğal etkisini gösterememiş olabileceğini düşünmekteyiz. Nüks riski yüksek olan, belirgin enflamasyon gösteren pterjium olgularında poliglaktin sütür yerine nylon sütür kullanımı tercih edilebilir. Konjonktival otogreft ve AMT yöntemlerinde fibrin glue kullanıldığında düşük nüks oranları ve postoperatif hasta konforunda artış bildirilmiştir [169–184]. T-PRF membran otogreft uygulanacak hastalarda fibrin glue kullanımı da alternatif olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda T-PRF membran otogreft rezorbsiyon süresi 7 günden az olan 6 hastanın 4'ünde (%66.7) nüks saptanmıştır. Erken rezorbsiyon sonrası konjonktival epitelizasyon tamamlanmadığı için sklera açık kalmaktadır. Kaufman ve arkadaşları pterjiumda nüks gelişiminde skleranın açık kalmasının önemli rolü olduğunu belirtmiştir [185]. Tek başına açık sklera tekniği yüksek nüks oranları nedeniyle terkedilmiştir [64]. PRF membran rezorbsiyon süresini uzatmak ve sklerada açıklık kalmasını önlemek için PRF membran kalınlığının arttırılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ha ve arkadaşları, konjonktival otogreft ve AMT yöntemini karşılaştırmış ve bazı hastalarda adjuvan olarak intraoperatif MMC kullanmışlar. Çalışmaya 130 hasta alınmış ve 20 hastada (%15.4) nüks saptanmıştır. Nüks gelişimi açısından  $\leq 40$  yaş olmak, AMT yönteminin kullanılması ve intraoperatif MMC kullanılmaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Genç hastalarda görülen hızlı yara iyileşmesi, agresif kollajen sentezi ve anjiogenezin nüks gelişimi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Amniyon membran kullanımı ile ortamda artan büyüme faktörü ve sitokinlerin epitel proliferasyonu ile birlikte fibroblast proliferasyonu arttırarak nüks gelişimine zemin hazırladığı düşünülmüştür. MMC intraoperatif olarak skleral yatak üzerine uygulandığında subkonjonktival doku proliferasyonunu ve fibroblast aktivitesini baskılamaktadır [186]. Bu çalışmada nüks pterjium gelişiminde en önemli parametrenin postoperatif erken dönemde gelişen enflamasyon olduğu belirtilmiştir.

Pterjiumda adjuvan MMC kullanımı ile nüks oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Young ve arkadaşları, açık sklera tekniği ile birlikte intraoperatif %0.02 MMC kullanımını, limbal konjonktival otogreft yöntemi ile karşılaştırıldığında nüks oranlarını sırasıyla %25.5 ve %6.9 olarak bildirmişlerdir [187]. Koranyi ve arkadaşları, primer pterjium olgularında konjonktival otogreft yöntemi ile birlikte intraoperatif %0.02 MMC kullanımının tek başına konjonktival otogreft yöntemine göre daha etkili olduğu vurgulamıştır [188]. Rosen ve

arkadaşları AMT ile birlikte intraoperatif %0.02 MMC uygulanan 556 pterjium olgusunda %5.8 oranında nüks bildirmiştir. İlk 179 olguda MMC 60-90 saniye uygulanmış, 3 olguda skleral incelleme saptanmıştır. Kalan tüm olgularda MMC 20-30 saniye uygulanmış ve yan etki izlenmemiştir [183].

Pterjium eksizyonu sonrası otogreft uygulanan yöntemler tek başına intraoperatif MMC uygulamasına göre daha başarılı olmakla birlikte, otogreft yöntemleri ile birlikte intraoperatif MMC uygulanması başarı oranlarını arttırmaktadır. MMC'nin yan etkilerinden kaçınmak için konsantrasyon ve maruziyet süresi minimize edilmelidir. Nüks gelişimi için risk faktörlerinin barındıran olgularda PRF membran otogreft yöntemi ile birlikte intraoperatif %0.02 MMC kullanımı ile daha başarılı sonuçlar alınabileceğini öngörmekteyiz.

Pterjium dokusunda VEGF konsantrasyonu normal kornea ve konjonktivaya göre daha yüksek bulunmuştur. VEGF'ün vasküler proliferasyonu arttırarak nüks oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmüş ve bazı çalışmalarda adjuvan olarak anti-VEGF kullanılmıştır. Shahin ve arkadaşları, limbal konjonktival otogreft sonrası subkonjonktival bevacizumab uyguladıkları hastalarda %20, kontrol grubunda ise %9.5 oranında nüks bildirmişlerdir [189]. Nava-Castaneda ve arkadaşları ise, primer pterjiumda konjonktival otogreft sonrası adjuvan subkonjonktival bevacizumab (2.5 mg/0.1 ml) uyguladıkları hastalarda nüks olmadığını, kontrol grubunda ise %12.5 oranında nüks olduğunu bildirmişlerdir [190]. Karalezli ve arkadaşları, limbal konjonktival otogreft yöntemi sonrasında topikal steroid ve antibiyotik tedavisi ile birlikte 1 ay topikal bevacizumab uyguladıkları grup ile yalnız topikal steroid ve antibiyotik kullanan grup arasında nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır [191]. Pterjium tedavisinde, adjuvan anti-VEGF kullanımının etkinliğine ilişkin kesin kanıtlar bulunamamıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda aynı yöntem uygulanan hasta gruplarında bile çok geniş aralıkta nüks oranları bildirilmektedir. Bunun nedenleri arasında çalışmalarda metodoloji (prospektif/retrospektif) farklılığı olması, hasta özelliklerinin farklı olması, pterjium tipinin ve boyutunu farklı olması, hasta sayılarının ve takip sürelerinin farklı olması, cerrahi tekniğin ve cerrahın tecrübesinin farklı olması gösterilebilir.

Çalışmamızda önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Primer pterjium olgularında T-PRF membran otogreft uygulaması yeni bir teknik olduğundan çalışmaya sınırlı sayıda hasta dahil edimiştir. Bu nedenle istatistiksel sonuçlar açısından anlamlı sonuçlar verilememiştir. Alternatif tedavi yöntemleri ile karşılaştırılabilmesi için takip süresi daha uzun olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Primer pterjium tedavisinde ilk defa uygulanan T-PRF membran otogreftin, kontrol grubu olarak diğer pterjium cerrahi yöntemleri kullanılarak yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6.SONUÇ

PRF son yıllarda çeşitli hastalıklarda okuler yüzey rekonstriksiyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılan bir materyaldir. Primer pterjium hastalarında, cam tüp kullanılarak elde edilen PRF membranın kullanıldığı çalışmada düşük nüks ve komplikasyon oranı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda primer pterjium hastalarında ilk kez T-PRF membran otogrefti kullanılmıştır.

Çalışmamızda nüks oranları, alternatif tedavi yöntemlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında postoperatif enflamasyonu arttıran sütür reaksiyonu, erken rezorbsiyon sonucu skleral açıklık kalması ve pterjium boyutu fazla olan olgularda rezidüel pterjium dokusunun proliferasyonu olabileceğini düşünmekteyiz.

Pterjiumun cerrahi tedavisinde PRF membran otogreft kullanımı; cerrahi sürenin kısalması, maliyetin azalması, cerrahi travmanın azalması, elde edilme prosedürünün kolay ve tekrarlanabilir olması, istenilen boyutta hazırlanabilmesi, kontaminasyon riskinin olmaması ve otojen materyal olması gibi avantajlara sahiptir. Pterjiumun cerrahi tedavisinde alternatif yöntem olarak kullanılabilmesi için cerrahi tekniğin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. A. Karalezli, Pterijum ve Tedavisi. In P. Aydın O'dwyer, & Y. Aydın Akova,eds., *Temel Göz Hast.*, 3., (Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2015), pp. 227–232.
2. C. Scolnick & M. Grimmett, Management of pterygium. In J. Krachmer, J. Mannis, & E. Holland,eds., *Surg. cornea conjunctiva*, Second, (St.Louis: Mosby Year Book, 2005), pp. 1750–9.
3. E. Clearfield, V. Muthappan, X. Wang, & I. C. Kuo, Conjunctival autograft for pterygium. *The Cochrane database of systematic reviews*, **2** (2016) CD011349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011349.pub2>.
4. H. B. Cakmak, G. Dereli Can, M. E. Can, & N. Cagil, A novel graft option after pterygium excision: platelet-rich fibrin for conjunctivoplasty. *Eye*, (2017) 1–7. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.109>.
5. J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, C. Schoeffler, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & D. M. Dohan, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **101** (2006) e56–e60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>.
6. Kasnak G, Tunalı M, & Fıratlı HE, Geçmişten Günümüze Kan Kaynaklı Ürünler ve Trombositten Zengin Fibrinler. *Turkiye Klinikleri J Periodontol*, **3** (2017) 109–12.
7. M. Tunalı, H. Özdemir, Z. Küçükodacı, S. Akman, & E. Fıratlı, In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, **51** (2013) 438–43. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.003>.
8. M. Tunalı, H. Özdemir, Z. Küçükodacı, S. Akman, E. Yaprak, H. Toker, & E. Fıratlı, A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *BioMed research international*, **2014** (2014) 209548. <https://doi.org/10.1155/2014/209548>.

9. E. Anitua, F. Muruzabal, A. Tayebba, A. Riestra, V. L. Perez, J. Merayo-Llodes, & G. Orive, Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmologica*, **93** (2015) e605–e614. <https://doi.org/10.1111/aos.12710>.
10. M. E. Can, G. Dereli Can, N. Cagil, H. B. Cakmak, & N. Sungu, Urgent Therapeutic Grafting of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Descemetocoele. *Cornea*, **35** (2016) 1245–1249. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000917>.
11. J. J. Kanski, *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach*, 7th ed (Elsevier, 2011).
12. American Academy of Ophthalmology, *Yüzey Hastalıkları ve Kornea* (Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012).
13. Ü. Bengisu, *Göz Hastalıkları*, 4th ed (Ankara: Palme yayıncılık, 1998).
14. B. Bowling, *Kanski: Clinical Ophthalmology* (2016). <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-003-1/00022-6>.
15. Y. Pektaş, Pterjiumlu olgularda preoperatif ve postoperatif korneal değişikliklerin değerlendirilmesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, 2012.
16. R. C. Arffa & M. Grayson, *Grayson's diseases of the cornea*. (Mosby, 1991).
17. G. M. Skolnick C, Management of Pterygium. In H.E. Krachmer J, Mannis J,ed., *Surg. cornea conjunctiva*, second, (Mosby, 2005), pp. 1750–9.
18. C. A. McCarty, C. L. Fu, & H. R. Taylor, Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *The British journal of ophthalmology*, **84** (2000) 289–92.
19. Prevalence and Risk Factors of Pterygium in a Southwestern Island of Japan: The Kumejima Study. *American Journal of Ophthalmology*, **148** (2009) 766–771.e1. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2009.06.006>.
20. J. Hilgers, No Title. *Am J Ohthalmol*, **50** (1960) 635–644.
21. P. Seifert, J. Eckert, & M. Spitznas, Topological-histological investigation of the

- pterygium. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, **239** (2001) 288–93.
22. S. M. Saw & D. Tan, Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic epidemiology*, **6** (1999) 219–28.
  23. R. W. DARRELL & C. A. BACHRACH, Pterygium Among Veterans. *Archives of Ophthalmology*, **70** (1963) 158.  
<https://doi.org/10.1001/archopht.1963.00960050160004>.
  24. E. T. Detorakis, G. Sourvinos, & D. A. Spandidos, Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea*, **20** (2001) 164–7.
  25. N. Di Girolamo, J. Chui, M. T. Coroneo, & D. Wakefield, Pathogenesis of pterygia: Role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Progress in Retinal and Eye Research*, **23** (2004) 195–228. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.02.002>.
  26. U. Beden, M. Irkeç, D. Orhan, & M. Orhan, The roles of T-lymphocyte subpopulations (CD4 and CD8), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), HLA-DR receptor, and mast cells in etiopathogenesis of pterygium. *Ocular immunology and inflammation*, **11** (2003) 115–22.
  27. M. Ishioka, S. Shimmura, Y. Yagi, & K. Tsubota, Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, **215** (2001) 209–11.  
<https://doi.org/10.1159/000050860>.
  28. N. Dushku, S. L. Hatcher, D. M. Albert, & T. W. Reid, p53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, **117** (1999) 1593–9.
  29. T. J. Threlfall & D. R. English, Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *American journal of ophthalmology*, **128** (1999) 280–7.
  30. J. C. Hill & R. Maske, Pathogenesis of pterygium. *Eye*, **3** (1989) 218–226.



<https://doi.org/10.1038/eye.1989.31>.

31. M. Gebhardt, R. Mentlein, U. Schaudig, T. Pufe, K. Recker, B. Nölle, K. Al-Samir, G. Geerling, & F. P. Paulsen, Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology*, **112** (2005) 1023–30. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2005.01.023>.
32. M. T. Coroneo, N. Di Girolamo, & D. Wakefield, The pathogenesis of pterygia. *Current opinion in ophthalmology*, **10** (1999) 282–8.
33. M. Aspiotis, E. Tzanou, S. Gorezis, E. Ioachim, A. Skyrilas, M. Stefaniotou, & V. Malamou-Mitsi, Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (London, England)*, **21** (2007) 1095–101. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702495>.
34. H. Hosseini, M. Nejabat, & M. R. Khalili, Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Medical hypotheses*, **69** (2007) 925–7. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.01.047>.
35. P. Austin, F. A. Jakobiec, & T. Iwamoto, Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology*, **90** (1983) 96–109.
36. Y. Tekelioglu, A. Turk, A. M. Avunduk, & E. Yulug, Flow cytometrical analysis of adhesion molecules, T-lymphocyte subpopulations and inflammatory markers in pterygium. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde*, **220** (2006) 372–8. <https://doi.org/10.1159/000095863>.
37. N. Di Girolamo, D. Wakefield, & M. T. Coroneo, UVB-Mediated Induction of Cytokines and Growth Factors in Pterygium Epithelial Cells Involves Cell Surface Receptors and Intracellular Signaling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **47** (2006) 2430. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1130>.
38. N. Dushku & T. W. Reid, Immunohistochemical evidence that human pterygia originate from an invasion of vimentin-expressing altered limbal epithelial basal cells. *Current eye research*, **13** (1994) 473–81.

39. N. Dushku & T. W. Reid, P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Current eye research*, **16** (1997) 1179–92.
40. C. M. L. Chan, Y. P. Liu, & D. T. H. Tan, Ocular surface changes in pterygium. *Cornea*, **21** (2002) 38–42.
41. S.-E. Ti, D. Anderson, A. Touhami, C. Kim, & S. C. G. Tseng, Factors affecting outcome following transplantation of ex vivo expanded limbal epithelium on amniotic membrane for total limbal deficiency in rabbits. *Investigative ophthalmology & visual science*, **43** (2002) 2584–92.
42. Y. Arai, S. Makino, & H. Obata, Stocker's line in pterygium. *Journal of General and Family Medicine*, **18** (2017) 92–93. <https://doi.org/10.1002/jgf2.8>.
43. R. C. Arffa & M. Grayson, *Grayson's diseases of the cornea*. (Mosby, 1997).
44. C. M. Chan, P. T. Chew, Z. Alsagoff, J. S. Wong, & D. T. Tan, Vascular patterns in pterygium and conjunctival autografting: a pilot study using indocyanine green anterior segment angiography. *The British journal of ophthalmology*, **85** (2001) 350–3.
45. F. van der Zypen, E. van der Zypen, & B. Daicker, [Ultrastructural studies on the pterygium. II. Connective tissue, vessels and nerves of the conjunctival part (author's transl)]. *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, **193** (1975) 177–87.
46. P. R. Egbert, S. Lauber, & D. M. Maurice, A simple conjunctival biopsy. *American journal of ophthalmology*, **84** (1977) 798–801.
47. I. J. Wang, W. T. Lai, S. W. Liou, C. Z. Chiu, F. R. Hu, W. W. Kao, & P. T. Hung, Impression cytology of pterygium. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **16** (2000) 519–28. <https://doi.org/10.1089/jop.2000.16.519>.
48. M. T. Perra, C. Maxia, I. Zucca, F. Piras, & P. Sirigu, Immunohistochemical study of human pterygium. *Histology and histopathology*, **17** (2002) 139–49.

<https://doi.org/10.14670/HH-17.139>.

49. M.-X. An, K.-L. Wu, & S.-C. Lin, Detection and comparison of matrix metalloproteinase in primary and recurrent pterygium fibroblasts. *International journal of ophthalmology*, **4** (2011) 353–6. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.05>.
50. Y. Akova, pterijyum. In M. Öno, ed., *kornea ve kontakt lens* (ankara, 2007), p. s 333-41.
51. A. Lin & G. Stern, Correlation between pterygium size and induced corneal astigmatism. *Cornea*, **17** (1998) 28–30.
52. R. G. Lindsay & L. Sullivan, Pterygium-induced corneal astigmatism. *Clinical & experimental optometry*, **84** (2001) 200–203.
53. L. Buratto, R. L. (Robert L. Phillips, & G. Carito, *Pterygium surgery* (Slack, 2000).
54. W. Tasman & E. A. jaeger, Pterygium. *Duane's Ophthalmol. Clin. Vol. 6* (2002).
55. J. B. Oldenburg, J. Garbus, J. M. McDonnell, & P. J. McDonnell, Conjunctival pterygia. Mechanism of corneal topographic changes. *Cornea*, **9** (1990) 200–4.
56. A. L. Anduze, *Pterygium, A Practical Guide The Management*, First (New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009).
57. W. M. Ringsdorf & E. Cheraskin, Vitamin C and human wound healing. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, **53** (1982) 231–6.
58. R. Ariza-Ariza, M. Mestanza-Peralta, & M. H. Cardiel, Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. *Seminars in arthritis and rheumatism*, **27** (1998) 366–70.
59. S. Arvas, M. Öztürk, & T. Toparlak, Pterijumlu olgularda ultrastrüktürel değerlendirme. *T Oft. Gaz.*, **32** (2002) 88–93.
60. A. Özcan, T. Ersöz, M. Yağmur, & H. Öksüz, Nüks pterijumda cerrahi: konjonktiva ve amniotik membran transplantasyonu. *MN Oftalmoloji*, **10** (2003) 50–3.
61. H. Oguz & I. Uzel, The treatment of pterygium. *Survey of ophthalmology*, **49** (n.d.) 129–

- 30; author reply 130.
62. L. W. Hirst, The treatment of pterygium. *Survey of ophthalmology*, **48** (n.d.) 145–80.
  63. J. M. Soriano, P. Janknecht, & H. Witschel, [Effect of pterygium operation on preoperative astigmatism. Prospective study]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, **90** (1993) 688–90.
  64. D. Hacıoğlu & H. Erdöl, Developments and current approaches in the treatment of pterygium. *International Ophthalmology*, **37** (2017) 1073–1081. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0358-5>.
  65. A. D’Ombrian, THE SURGICAL TREATMENT OF PTERYGIUM. *The British journal of ophthalmology*, **32** (1948) 65–71.
  66. P. S. Mahar & G. E. Nwokora, Role of mitomycin C in pterygium surgery. *The British journal of ophthalmology*, **77** (1993) 433–5.
  67. E. Kır, L. Denizli, S. Özkan, & V. Dayanır, Açık sklera yöntemi ile pterjium cerrahisinde erken postoperatif komplikasyonlar. *T. Oft. Gaz.*, **32** (2002) 607–610.
  68. J. Akura, S. Kaneda, K. Matsuura, A. Setogawa, K. Takeda, & S. Honda, Measures for preventing recurrence after pterygium surgery. *Cornea*, **20** (2001) 703–7.
  69. G. Lei, Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. *The British journal of ophthalmology*, **80** (1996) 33–4.
  70. K. R. Kenyon, M. D. Wagoner, & M. E. Hettinger, Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*, **92** (1985) 1461–70.
  71. T. Starck, K. R. Kenyon, & F. Serrano, Conjunctival autograft for primary and recurrent pterygia: surgical technique and problem management. *Cornea*, **10** (1991) 196–202.
  72. G. S. Nouredin & S. N. Yeung, The use of dry amniotic membrane in pterygium surgery. *Clinical Ophthalmology*, **10** (2016) 705–712. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S80102>.

73. M. Hino, O. Ishiko, K. I. Honda, T. Yamane, K. Ohta, T. Takubo, & N. Tatsumi, Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *British journal of haematology*, **108** (2000) 194–5.
74. H. H. Kim, H. J. Mun, Y. J. Park, K. W. Lee, & J. P. Shin, Conjunctivolimbic autograft using a fibrin adhesive in pterygium surgery. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, **22** (2008) 147–54. <https://doi.org/10.3341/kjo.2008.22.3.147>.
75. H. Oguz, A. Kilitcioglu, & M. Yasar, Limbal conjunctival mini-autografting for preventing recurrence after pterygium surgery. *European journal of ophthalmology*, **16** (n.d.) 209–13.
76. A. Özer, N. Yıldırım, N. Erol, & S. Yurdakul, Long-Term Results of Bare Sclera, Limbal-Conjunctival Autograft and Amniotic Membrane Graft Techniques in Primary Pterygium Excisions. *Ophthalmologica*, **223** (2009) 269–273. <https://doi.org/10.1159/000210444>.
77. P. Pulte, A. Heiligenhaus, J. Koch, K. P. Steuhl, & T. Waubke, [Long-term results of autologous conjunctiva-limbus transplantation in pterygium]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, **213** (1998) 9–14. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1034937>.
78. S. E. Ti, S. P. Chee, K. B. Dear, & D. T. Tan, Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *The British journal of ophthalmology*, **84** (2000) 385–9.
79. S. Ciftci, E. Dogan, U. Dag, & L. Ciftci, Removal of Tenon fortified by conjunctival-limbic autograft in treatment of pterygium. *International Ophthalmology*, **37** (2017) 813–818. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0341-1>.
80. M. F. Al Fayez, Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*, **109** (2002) 1752–5.
81. I. Rahman, D. G. Said, V. S. Maharajan, & H. S. Dua, Amniotic membrane in ophthalmology: indications and limitations. *Eye (London, England)*, **23** (2009) 1954–61. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.410>.

82. J. Shimazaki, N. Shinozaki, & K. Tsubota, Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *The British journal of ophthalmology*, **82** (1998) 235–40.
83. R. Yaycıoğlu & Y. Aydın Akova, Amnion membran transplantasyonunun oftalmolojide yeri. *T Klin Oftalmoloji*, **12** (2003) 227–236.
84. S. C. Huang, H. C. Lai, & I. C. Lai, The treatment of Pseudomonas keratoscleritis after pterygium excision. *Cornea*, **18** (1999) 608–11.
85. J. C. Kim & S. C. Tseng, Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea*, **14** (1995) 473–84.
86. D. H. Ma, L. C. See, S. B. Liau, & R. J. Tsai, Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *The British journal of ophthalmology*, **84** (2000) 973–8.
87. P. Prabhasawat, K. Barton, G. Burkett, & S. C. Tseng, Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*, **104** (1997) 974–85.
88. K. C. Sippel, J. J. Ma, & C. S. Foster, Amniotic membrane surgery. *Current opinion in ophthalmology*, **12** (2001) 269–81.
89. S. Das, B. Ramamurthy, & V. S. Sangwan, Deep lamellar keratoplasty for recurrent advanced pterygium. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*, **40** (n.d.) 43–5.
90. W. Zeng, Z. Liu, H. Dai, M. Yan, H. Luo, M. Ke, & X. Cai, Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmology*, **17** (2017) 211. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0601-5>.
91. A. Kheirkhah, R. Nazari, H. Safi, H. Ghassemi, M. J. Behrouz, & V. K. Raju, Effects of intraoperative steroid injection on the outcome of pterygium surgery. *Eye*, **27** (2013) 906–914. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.142>.

92. A. L. Anduze & J. M. Burnett, Indications for and complications of mitomycin-C in pterygium surgery. *Ophthalmic surgery and lasers*, **27** (1996) 667–73.
93. F. A. Khan, M. Awais, S. P. K. Niazi, N. Akhter, & M. Ishaq, Effectiveness of Preoperative Subconjunctival Injection of Mitomycin-C in Primary Pterygium Surgery. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, **27** (2017) 88–91.
94. H. Oguz, Mitomycin C and pterygium excision. *Ophthalmology*, **110** (2003) 2257–2258. <https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2003.08.014>.
95. A. Demirok, S. Simsek, A. Cinal, & T. Yasar, Intraoperative application of mitomycin C in the surgical treatment of pterygium. *European journal of ophthalmology*, **8** (n.d.) 153–6.
96. Z. Alsagoff, D. T. Tan, & S. P. Chee, Necrotising scleritis after bare sclera excision of pterygium. *The British journal of ophthalmology*, **84** (2000) 1050–2.
97. C. O. Bekibele, A. M. Baiyeroju, B. A. Olusanya, A. O. Ashaye, & T. S. Oluleye, Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye*, **22** (2008) 31–34. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702480>.
98. C. Akarsu, P. Taner, & A. Ergin, 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea*, **22** (2003) 522–6.
99. T. Simşek, I. Günalp, & H. Atilla, Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *European journal of ophthalmology*, **11** (n.d.) 126–32.
100. S. Amano, Y. Motoyama, T. Oshika, S. Eguchi, & K. Eguchi, Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. *The British journal of ophthalmology*, **84** (2000) 618–21.
101. I. Bahar, I. Kaiserman, P. McAllum, D. Rootman, & A. Slomovic, Subconjunctival Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization in Recurrent Pterygium. *Current Eye Research*, **33** (2008) 23–28. <https://doi.org/10.1080/02713680701799101>.

102. J. Liu, J.-H. Xu, W. Xu, G.-L. Liang, J.-X. Lou, Y. Wang, J.-Q. Wen, & Y.-B. Cao, Bevacizumab as adjuvant therapy in the management of pterygium: a systematic review and Meta-analysis. *International Journal of Ophthalmology*, **10** (2017) 1126–1133. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.07.17>.
103. P.-C. Wu, H.-K. Kuo, M.-H. Tai, & S.-J. Shin, Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea*, **28** (2009) 103–4. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181822615>.
104. J. A. Hovanesian, C. E. Starr, D. T. Vroman, F. S. Mah, J. A. P. Gomes, M. Farid, N. Shamie, R. S. Davidson, T. John, E. J. Holland, & T. Kim, Surgical techniques and adjuvants for the management of primary and recurrent pterygia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **43** (2017) 405–419. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.03.002>.
105. A. B. Castro, N. Meschi, A. Temmerman, N. Pinto, P. Lambrechts, W. Teughels, & M. Quirynen, Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, **44** (2017) 67–82. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12643>.
106. F. Suárez-López del Amo, A. Monje, M. Padial-Molina, Z. Tang, & H.-L. Wang, Biologic Agents for Periodontal Regeneration and Implant Site Development. *BioMed Research International*, **2015** (2015) 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/957518>.
107. E. Anitua, F. Muruzabal, A. Tayebba, A. Riestra, V. L. Perez, J. Merayo-Llodes, & G. Orive, Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: Preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmologica*, **93** (2015) e605–e614. <https://doi.org/10.1111/aos.12710>.
108. G. Geerling, S. MacLennan, & D. Hartwig, Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *British Journal of Ophthalmology*, **88** (2004) 1467–1474. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347>.
109. R. A. Ralph, M. G. Doane, & C. H. Dohlman, Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, **93** (1975) 1039–43.



110. K. Tsubota, E. Goto, S. Shimmura, & J. Shimazaki, Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*, **106** (1999) 1984–1989. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90412-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8).
111. A. C. Poon, G. Geerling, J. K. Dart, G. E. Fraenkel, & J. T. Daniels, Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *The British journal of ophthalmology*, **85** (2001) 1188–97.
112. J. S. López-García, I. García-Lozano, L. Rivas, & J. Martínez-Garchitorena, [Use of autologous serum in ophthalmic practice]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, **82** (2007) 9–20.
113. J. S. López-García, I. García-Lozano, L. Rivas, N. Ramírez, R. Raposo, & M. T. Méndez, Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta ophthalmologica*, **92** (2014) e22-9. <https://doi.org/10.1111/aos.12167>.
114. F. Rendu & B. Brohard-Bohn, The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*, **12** (2001) 261–273. <https://doi.org/10.1080/09537100120068170>.
115. N. Laurens, P. Koolwijk, & M. P. M. de Maat, Fibrin structure and wound healing. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, **4** (2006) 932–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01861.x>.
116. E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza, P. Nurden, & A. T. Nurden, Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*, **91** (2004) 4–15. <https://doi.org/10.1160/TH03-07-0440>.
117. V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, S. L. (Stanley L. Robbins, & R. S. Cotran, Tissue Renewal and Repair: Regeneration, Healing, and Fibrosis. *Robbins Cotran Pathol. basis Dis.* (Elsevier Saunders, 2005), pp. 87–118.
118. J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, C. Schoeffler, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & D. M. Dohan, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft

- maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **101** (2006) 299–303. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012>.
119. A. May, P. Seizer, M. G.- Arteriosclerosis, undefined thrombosis, undefined and, & undefined 2008, Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Am Heart Assoc*, (n.d.).
  120. Kumar V, Abbas Abul K, & Fausto N., Acute and Chronic Inflammation. *Robbins Cotran Pathol. Basis Dis.*, 7th ed, (Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005), pp. 47–86.
  121. J. Kisucka, C. Butterfield, ... D. D.-P. of the, & undefined 2006, Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *National Acad Sciences*, (n.d.).
  122. A. Nurden, P. Nurden, M. Sanchez, I. Andia, & E. Anitua, Platelets and wound healing. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, **13** (2008) 3532–3548.
  123. P. Borzini, V. Balbo, & L. Mazzucco, Platelet concentrates for topical use: bedside device and blood transfusion technology. Quality and versatility. *Current pharmaceutical biotechnology*, **13** (2012) 1138–44.
  124. B. Kocazeybek, U. Arabaci, H. Akdur, M. Sezgiç, & S. Erentürk, Prospective evaluation of platelets prepared by single and random methods during 5 days of storage: aspects related to quality and quantity. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, **26** (2002) 29–34.
  125. J. D. Kassolis, P. S. Rosen, & M. A. Reynolds, Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *Journal of periodontology*, **71** (2000) 1654–61. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1654>.
  126. G. M. Raghoobar, J. Schortinghuis, R. S. B. Liem, J. L. Ruben, J. E. van der Wal, & A. Vissink, Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clinical oral implants research*, **16** (2005) 349–56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01115.x>.

127. M. O. Freire & T. E. Van Dyke, Natural resolution of inflammation. *Periodontology* 2000, **63** (2013) 149–64. <https://doi.org/10.1111/prd.12034>.
128. D. M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & B. Gogly, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **101** (2006) e37–e44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>.
129. D. H. Whitman, R. L. Berry, & D. M. Green, Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, **55** (1997) 1294–9.
130. H. E. O. Erdemir & S. Y. Özkan, Trombositten Zengin Materyaller ve Periodontolojideki Kullanımı Platelet-Rich Materials and Use in Periodontology. **16** (2014) 18–22.
131. L. Mazzucco, D. Medici, M. Serra, R. Panizza, G. Rivara, S. Orecchia, R. Libener, E. Cattana, A. Levis, P. G. Betta, & P. Borzini, The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion*, **44** (2004) 1013–8. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03366.x>.
132. P. Aspenberg & O. Virchenko, Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **75** (2004) 93–99. <https://doi.org/10.1080/00016470410001708190>.
133. D. Man, H. Plosker, & J. E. Winland-Brown, The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, **107** (2001) 229-37–9.
134. J. L. Alio, J. R. Colecha, S. Pastor, A. Rodriguez, & A. Artola, Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic research*, **39** (2007) 124–9. <https://doi.org/10.1159/000100933>.
135. S. Pezzotta, C. Del Fante, L. Scudeller, M. Cervio, E. R. Antoniazzi, & C. Perotti, Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow*

- Transplantation*, **47** (2012) 1558–1563. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.64>.
136. R. Marquez De Aracena Del Cid & I. Montero De Espinosa Escoriza, Subconjunctival application of regenerative factor-rich plasma for the treatment of ocular alkali burns. *European journal of ophthalmology*, **19** (n.d.) 909–15.
  137. D. M. Dohan Ehrenfest, G. M. de Peppo, P. Doglioli, & G. Sammartino, Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, **27** (2009) 63–69. <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>.
  138. D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, & T. Albrektsson, Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*, **27** (2009) 158–67. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>.
  139. S. Giannini, A. Cielo, L. Bonanome, C. Rastelli, C. Derla, F. Corpaci, & G. Falisi, Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *European review for medical and pharmacological sciences*, **19** (2015) 927–30.
  140. V. Sunitha Raja & E. Munirathnam Naidu, Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, **19** (n.d.) 42–6.
  141. C. Hsu & J. Chang, Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *The Journal of Hand Surgery*, **29** (2004) 551–563. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2004.04.020>.
  142. T. J. Wieman, J. M. Smiell, & Y. Su, Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes care*, **21** (1998) 822–7.
  143. D. M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & B. Gogly, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-

- related biologic features. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, **101** (2006) e45-50. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>.
144. S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golinko, H. Brem, & M. Tomic-Canic, PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, **16** (2008) 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>.
145. Yılmaz G & Küçükerdönmez C, Anjiyogenez ve VEGF. In Karaçorlu M, Karaçorlu S, & Özdemir H,eds., *Göz Hast. ve anti-VEGF tedavi* (İstanbul: İstanbul Retina Enstitüsü, 2010), pp. 1–17.
146. G. Neufeld, T. Cohen, S. Gengrinovitch, & Z. Poltorak, Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **13** (1999) 9–22.
147. C. J. Corral, A. Siddiqui, L. Wu, C. L. Farrell, D. Lyons, & T. A. Mustoe, Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblastic growth factor during ischemic wound healing. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, **134** (1999) 200–5.
148. D. Pożarowska & P. Pożarowski, The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Central European Journal of Immunology*, **3** (2016) 311–316. <https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63132>.
149. J. L. Andresen, T. Ledet, & N. Ehlers, Keratocyte migration and peptide growth factors: the effect of PDGF, bFGF, EGF, IGF-I, aFGF and TGF-beta on human keratocyte migration in a collagen gel. *Current eye research*, **16** (1997) 605–13.
150. D. M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, & B. Gogly, Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, **101** (2006) e51-5. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010>.
151. X. Feng, R. A. Clark, D. Galanakis, & M. G. Tonnesen, Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of

- alphav/beta3 mRNA by fibrin1. *The Journal of investigative dermatology*, **113** (1999) 913–9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00786.x>.
152. Z.-S. Wang, Z.-H. Feng, G.-F. Wu, S.-Z. Bai, Y. Dong, F.-M. Chen, & Y.-M. Zhao, The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. *Scientific reports*, **6** (2016) 28126. <https://doi.org/10.1038/srep28126>.
153. B. C. Uzun, No Title, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
154. M. Kovacevic, F. Riedel, J. Wurm, & G. Bran, Cartilage Scales Embedded in Fibrin Gel. *Facial Plastic Surgery*, **33** (2017) 225–232. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598184>.
155. H.-T. Liao, K. G. Marra, & J. P. Rubin, Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, **20** (2014) 267–76. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0317>.
156. S. Giordano, I. Koskivuo, E. Suominen, & E. Veräjänkorkva, Tissue sealants may reduce haematoma and complications in face-lifts: A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **70** (2017) 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.11.028>.
157. A. Cortese, G. D'Alessio, S. Brongo, M. Gargiulo, & P. P. Claudio, Management of Zygomatic Fractures in Young Patients. *Journal of Craniofacial Surgery*, **27** (2016) 2073–2077. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003034>.
158. C.-J. Fu, J.-B. Sun, Z.-G. Bi, X.-M. Wang, & C.-L. Yang, Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, **31** (2017) 158–172. <https://doi.org/10.1177/0269215516634815>.
159. M.-A. Zumstein, A. Lädermann, S. Raniga, & M.-O. Schär, The biology of rotator cuff healing. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, **103** (2017) S1–S10. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.11.003>.
160. T. Shybut & E. J. Strauss, Surgical management of meniscal tears. *Bulletin of the NYU*

- hospital for joint diseases*, **69** (2011) 56–62.
161. A. P. Sclafani, Safety, Efficacy, and Utility of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery. *Archives of Facial Plastic Surgery*, **13** (2011) 247. <https://doi.org/10.1001/archfacial.2011.3>.
  162. E. Elghblawi, Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *Journal of Cosmetic Dermatology*, (2017). <https://doi.org/10.1111/jocd.12404>.
  163. J. L. Alio, A. E. Rodriguez, L. M. Martinez, & A. L. Rio, Autologous Fibrin Membrane Combined With Solid Platelet-Rich Plasma in the Management of Perforated Corneal Ulcers. *JAMA Ophthalmology*, **131** (2013) 745. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.2474>.
  164. M. E. Can, H. B. Çakmak, G. Dereli Can, H. Ünverdi, Y. Toklu, & S. Hücemenoğlu, A Novel Technique for Conjunctivoplasty in a Rabbit Model: Platelet-Rich Fibrin Membrane Grafting. *Journal of Ophthalmology*, **2016** (2016). <https://doi.org/10.1155/2016/1965720>.
  165. S. M. O’Connell, Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, **103** (2007) 587; author reply 587-93. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.03.017>.
  166. A. Alpay, S. H. Uğurbaş, & B. Erdoğan, Comparing techniques for pterygium surgery. *Clinical Ophthalmology*, **3** (2009) 69–74. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S2767>.
  167. S. H. Kwon & H. K. Kim, Analysis of Recurrence Patterns Following Pterygium Surgery With Conjunctival Autografts. *Medicine*, **94** (2015) e518. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000518>.
  168. B. J. Janson & S. Sikder, Surgical management of pterygium. *The ocular surface*, **12** (2014) 112–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.01.001>.
  169. G. Koranyi, S. Seregard, & E. D. Kopp, The cut-and-paste method for primary pterygium surgery: long-term follow-up. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, **83** (2005) 298–301.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00465.x>.

170. I. Bahar, D. Weinberger, D. D. Gatton, & R. Avisar, Fibrin Glue versus Vicryl Sutures for Primary Conjunctival Closure in Pterygium Surgery: Long-Term Results. *Current Eye Research*, **32** (2007) 399–405. <https://doi.org/10.1080/02713680701294723>.
171. A. Kurian, I. Reghunadhan, & K. G. R. Nair, Autologous blood versus fibrin glue for conjunctival autograft adherence in sutureless pterygium surgery: a randomised controlled trial. *The British journal of ophthalmology*, **99** (2015) 464–70. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305028>.
172. D. de Wit, I. Athanasiadis, A. Sharma, & J. Moore, Sutureless and glue-free conjunctival autograft in pterygium surgery: a case series. *Eye*, **24** (2010) 1474–1477. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.75>.
173. P. P. Syam, H. Eleftheriadis, & C. S. . Liu, Inferior conjunctival autograft for primary pterygia. *Ophthalmology*, **110** (2003) 806–810. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01970-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01970-X).
174. P. O. Denk, J. Hoppe, V. Hoppe, & M. Knorr, Effect of growth factors on the activation of human Tenon's capsule fibroblasts. *Current eye research*, **27** (2003) 35–44.
175. D. Meller, M. Pauklin, H. Thomasen, H. Westekemper, & K.-P. Steuhl, Amniotic membrane transplantation in the human eye. *Deutsches Arzteblatt international*, **108** (2011) 243–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0243>.
176. W. Liang, R. Li, & X. Deng, Comparison of the efficacy of pterygium resection combined with conjunctival autograft versus pterygium resection combined with amniotic membrane transplantation. *Eye science*, **27** (2012) 102–5. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4432.2012.02.011>.
177. N. Tananuvat & T. Martin, The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea*, **23** (2004) 458–63.
178. A. Shusko & J. A. Hovanesian, Pterygium excision with conjunctival autograft and subconjunctival amniotic membrane as antirecurrence agents. *Canadian Journal of*



- Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie*, **51** (2016) 412–416.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.02.022>.
179. N. Marsit, N. Gafud, I. Kafou, A. Mabrouk, A. Alatiweel, S. Abdalla, & L. Sheghewi, Safety and efficacy of human amniotic membrane in primary pterygium surgery. *Cell and Tissue Banking*, **17** (2016) 407–412. <https://doi.org/10.1007/s10561-016-9554-9>.
180. L. W. Hirst, Prospective Study of Primary Pterygium Surgery using Pterygium Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplantation. *Ophthalmology*, **115** (2008) 1663–1672. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.03.012>.
181. N. S. Aidenloo, Q. Motarjemizadeh, & M. Heidarpanah, Risk factors for pterygium recurrence after limbal-conjunctival autografting: a retrospective, single-centre investigation. *Japanese Journal of Ophthalmology*, (2018). <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0582-9>.
182. D. J. Kim, J. K. Lee, R. S. Chuck, & C. Y. Park, Low recurrence rate of anchored conjunctival rotation flap technique in pterygium surgery. *BMC ophthalmology*, **17** (2017) 187. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0587-z>.
183. R. Rosen, Amniotic Membrane Grafts to Reduce Pterygium Recurrence. *Cornea*, **37** (2018) 189–193. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001407>.
184. H. Y. Liu, Y. F. Chen, T. C. Chen, P. T. Yeh, F. R. Hu, & W. L. Chen, Surgical result of pterygium extended removal followed by fibrin glue-assisted amniotic membrane transplantation. *Journal of the Formosan Medical Association*, **116** (2017) 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.10.013>.
185. S. C. Kaufman, D. S. Jacobs, W. B. Lee, S. X. Deng, M. I. Rosenblatt, & R. M. Shtein, Options and Adjuvants in Surgery for Pterygium. *Ophthalmology*, **120** (2013) 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.066>.
186. S. W. Ha, J. H. Park, I. H. Shin, & H. K. Kim, Clinical analysis of risk factors contributing to recurrence of pterygium after excision and graft surgery. *International journal of ophthalmology*, **8** (2015) 522–7. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.15>.

187. A. L. Young, M. Ho, V. Jhanji, & L. L. Cheng, Ten-year results of a randomized controlled trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft in pterygium surgery. *Ophthalmology*, **120** (2013) 2390–5. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2013.05.033>.
188. G. Koranyi, D. Artzén, S. Seregard, & E. D. Kopp, Intraoperative mitomycin C versus autologous conjunctival autograft in surgery of primary pterygium with four-year follow-up. *Acta ophthalmologica*, **90** (2012) 266–70. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01936.x>.
189. M. M. Shahin, A. M. Elbendary, & M. M. Elwan, Intraoperative subconjunctival bevacizumab as an adjunctive treatment in primary pterygium: a preliminary report. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*, **43** (2012) 459–66. <https://doi.org/10.3928/15428877-20120802-02>.
190. A. Nava-Castañeda, O. Olvera-Morales, C. Ramos-Castellon, L. Garnica-Hayashi, & Y. Garfias, Randomized, controlled trial of conjunctival autografting combined with subconjunctival bevacizumab for primary pterygium treatment: 1-year follow-up. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **42** (2014) 235–241. <https://doi.org/10.1111/ceo.12140>.
191. A. Karalezli, C. Kucukerdonmez, Y. A. Akova, & B. E. Koktekir, Does topical bevacizumab prevent postoperative recurrence after pterygium surgery with conjunctival autografting? *International journal of ophthalmology*, **7** (2014) 512–6. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.23>.