



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PTERJİUM DOKUSUNDA MAMMALIAN-TARGET OF  
RAPAMYCİN (mTOR) VE GLUTATYON-S-TRANSFERAZ  
(ZETA, SİGMA, KAPPA) EKSPRESYON DÜZEYİNİ  
NORMAL KONJONKTİVA DOKUSU İLE  
KARŞILAŞTIRMAK**

Dr. Güler KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ekim, 2018

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PTERJİUM DOKUSUNDA MAMMALIAN-TARGET  
OF RAPAMYCİN (mTOR) VE GLUTATYON-S-  
TRANSFERAZ (ZETA, SİGMA, KAPPA)  
EKSPRESYON DÜZEYİNİ NORMAL  
KONJONKTİVA DOKUSU İLE KARŞILAŞTIRMAK**

Dr. Güler KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Remzi KARADAĞ

İSTANBUL

Ekim, 2018

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Güler KILIÇ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PTERJİUM DOKUSUNDA MAMMALIAN-TARGET OF RAPAMYCİN (mTOR) VE GLUTATYON-S-TRANSFERAZ (ZETA, SİGMA, KAPPA) EKSPRESYON DÜZEYİNİ NORMAL KONJONKTİVA DOKUSU İLE KARŞILAŞTIRMAK" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD VE SOYAD

KURUMU

**JÜRİ ÜYELERİ**

**İMZA**

**Tez Danışmanı:** Doç. Dr. Remzi KARADAĞ

**Üyeler:**

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi:

## Yazar Bildirimi

“PTERJİUM DOKUSUNDA MAMMALIAN-TARGET OF RAPAMYCİN (mTOR) VE GLUTATYON-S-TRANSFERAZ (ZETA, SİGMA, KAPPA) EKSPRESYON DÜZEYİNİ NORMAL KONJONKTİVA DOKUSU İLE KARŞILAŞTIRMAK” isimli uzmanlık tezinde Dr. Güler KILIÇ,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2018

İmza:

## *Bilgilendirme*

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Güler KILIÇ



## *Teşekkür*

Tezimle titizlikle ilgilenen çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Remzi Karadağ'a;

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı değerli hocam Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Halit Oğuz'a ve Prof. Dr. Ahmet Demirok'a, Tezim ile ilgilenen ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Serpil Oğuztuzun ve Doç. Dr. Gülçin Güler Şimşek'e,

Asistanlık eğitim süresince tecrübe, bilgi ve birikimlerimden faydalandığım Dr. Öğr. Üyesi Veysel Aykut ve Dr. Öğr. Üyesi Fehim Esen'e,

İhtisasım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim, tecrübe ve bilgi birikimlerinden faydalandığım Op. Dr. Ünsal Sarı'ya, Op. Dr. Özlem Türkyılmaz'a, Op. Dr. Özgür Çakıcı'ya, Op. Dr. Emine Savran Elibol'a, Op. Dr. Ebubekir Durmuş ve Op. Dr. Fethiye Gülten Turgut'a,

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Bizlere her konuda özveriyle yardımcı olan kliniğimiz hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteğini hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan başta annem Leman Kılıç olmak üzere aileme ve arkadaşlarıma,

Minnnet, saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Güler KILIÇ

## Özet

### **PTERJİUM DOKUSUNDA MAMMALIAN-TARGET OF RAPAMYCİN (mTOR) VE GLUTATYON-S-TRANSFERAZ (ZETA, SİGMA, KAPPA) EKSPRESYON DÜZEYİNİ NORMAL KONJONKTİVA DOKUSU İLE KARŞILAŞTIRMAK**

**AMAÇ.** Bu çalışmada glutatyon S-transferaz (GST) izoenzimlerinin ve mammalian-target of rapamisin (mTOR) düzeylerinin pterjium ve sağlıklı konjonktiva dokuları arasında karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

**YÖNTEM.** Çalışma grubu hastaları olarak kliniğimizde pterjium nedeniyle ameliyat edilen hastaların doku örnekleri alındı. Kontrol grubu olarak ise şaşılık cerrahisi geçiren hastaların konjonktiva dokuları kullanıldı. Tüm doku örnekleri patoloji laboratuvarına gönderildi ve bir patolog tarafından bloklara ayrıldı. Her iki grupta olan toplam 48 adet örneğin bloklarına biyoloji laboratuvarında GST izoenzimleri (GST-Z, GST-K ve GST-S) ve mTOR proteini için immünohistokimyasal olarak boyama yapıldı. Boyanma şiddetleri grade 0 (negatif), grade 1 (zayıf), grade 2 (orta) ve grade 3 (güçlü) olarak değerlendirildi.

**BULGULAR.** Çalışmaya alınan 48 hastanın 23 tanesi (%47,9) kadın, 25 tanesi (%52,1) erkekti. Gruplara bakıldığında ise kontrol grubundaki 20 hastadan 10 tanesi (%50) erkek, 10 tanesi (%50) kadındı. Pterjium grubunda toplam 28 hastanın 15 tanesi (%53,6) erkek, 13 tanesi (%46,4) kadındı. Hastaların demografik özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.01$ ). 28 pterjium dokusundan 10 tanesinin (%35,7) GST-S izoenzimi, 15 tanesinin (%53,6) GST-Z izoenzimi ve 10 tanesinin (%35,7) GST-K izoenzimi ile boyandığı görüldü. mTOR ekspresyonu ise 22 tanesinde (% 75,5) görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GST-Z, GST-K ve mTOR ekspresyon düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,751$ ,  $p=0,749$ ,  $p=1,00$ ). GST-S ekspresyon düzeyi ise pterjium dokusunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,036$ ).

**SONUÇ.** Pterjiumdaki GST-S ekspresyonunun anlamlı artışının, ultraviyole maruziyeti ve diğer nedenlerle oluşan serbest radikal oluşumuna karşın yanıt olarak antioksidan kapasiteyi korumak için olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Etyopatogenez, Glutatyon S transferaz, mTOR, pterjium.

## *Abstract*

### **COMPARISON OF MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (mTOR) AND GLUTATHION-S-TRANSFERASE (ZETA, SIGMA, KAPPA) EXPRESSION LEVEL WITH NORMAL CONJUNCTIVA TISSUE**

**PURPOSE.** In this study, we aimed to compare the levels of glutathione S-transferase (GST) isoenzymes and mammalian target of rapamycin (mTOR) in healthy conjunctiva with pterygium tissue.

**METHODS.** Tissue samples were taken from the patients who were operated for pterygium in our clinic. In the control group, conjunctival tissues of the patients who underwent strabismus surgery were used. All tissue samples were sent to the pathology laboratory and divided into blocks by a pathologist. Expressions of GST (zeta, sigma, kappa) enzymes and mTOR protein were assessed by immunohistochemical staining. The staining intensities were grade 0 (negative), grade 1 (weak), grade 2 (moderate) and grade 3 (strong).

**RESULTS:** 23 (47,9%) were female and 25 (52,1%) were male. 10 patients (50%) were male and 10 patients (50%) were female in control group, 15 patients (53,6%) were male and 13 patients (46,4%) were female in pterygium group. There was no statistically significant difference between groups about demographic features ( $p > 0,01$ ). Ten of the 28 pterygium tissues (35,7%) were stained with GST-S isoenzyme, 15 (53,6%) with GST-Z isoenzyme, 10 (35,7%) with GST-K isoenzyme and 22 (75,5%) were stained mTOR. No statistically significant difference was found between GST-Z, GST-K and mTOR expression levels compared with control group ( $p=0,751$ ,  $p=0,749$ ,  $p=1,00$ ). GST-S expressions were significantly higher in the pterygium specimens than in the controls ( $p=0,036$ ).

**CONCLUSION.** Increased expression of GST-S in pterygium may be due to increased activation of GST in response to free radical formation.

**Keywords:** Etiopathogenesis, Glutathione S transferase, mTOR, pterygium.



# İçindekiler

<b>Şekil Listesi</b>	<b>ix</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>x</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. KONJONKTİVA ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ .....	2
2.2. KORNEA ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ .....	4
2.3.1. Epitel .....	5
2.3.2. Bowman Tabakası.....	6
2.3.3. Stroma .....	6
2.3.4. DUA Tabakası .....	6
2.3.5. Descemet Membranı.....	7
2.3.6. Endotel .....	7
2.4. PTERJİUM TANIM, AYIRICI TANI, ETYOLOJİ VE TEDAVİSİ.....	7
2.4.1. Pterjium Tanımı .....	7
2.4.2. Pterjium Ayırıcı Tanı .....	8
2.4.3. Pterjium Epidemiyolojisi.....	8
2.4.4. Pterjium Etiyolojisi.....	9
2.4.5. Pterjium Klinik Sınıflama .....	9
2.5. GLUTATYON S-TRANSFERAZ ENZİMİ .....	10
2.6. mTOR SİNYAL YOLAĞI .....	12
2.7. PTERJİUM HİSTOPATOLOJİSİ.....	15
2.8. PTERJİUM KLİNİĞİ.....	16
2.9. PTERJİUM TEDAVİSİ .....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
3.1. MATERYAL .....	22
3.2. TANIMLAR.....	23
3.3. ÇALIŞMA .....	24
3.4. CERRAHİ TEKNİK.....	26
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	26
<b>4. BULGULAR</b>	<b>28</b>
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	28
4.2. EVRE.....	29
4.3. BOYAMA SONUÇLARI .....	29
4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	31
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>34</b>
5.1. TARTIŞMA .....	34
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI .....	42

*İçindekiler*

5.3. SONUÇ.....	42
<b>Kaynaklar</b>	<b>44</b>



## Şekil Listesi

2.1:	mTOR kompleksinde yer alan proteinler (65) .....	14
2.2:	mTOR komplekslerinin hedef proteinleri; substratları (66).....	15
2.3:	Pterjium anatomik yapısı .....	17
4.1:	Gruplarda hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı .....	29
4.2:	mTOR ve GST izoenzim boyanma sonuçları .....	31
4.3:	İmmünohistokimyasal boyamaya göre pterjium dokusu GST-K negatif boyanma örneği.....	32
4.4:	İmmünohistokimyasal boyamaya göre pterjium dokusu GST-K Grade 1 boyanma örneği .....	33
4.5:	İmmünohistokimyasal boyamaya pterjium dokusu GST-K Grade 2 boyanma örneği .....	33

## Tablo Listesi

2.1:	Glutatyon s transferaz enzimlerinin dokularda dağılımı.....	12
4.1:	Gruplarda hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı .....	28
4.2:	Gruplara göre mTOR ve GST izoenzimlerinin boyanma oranları.....	30
4.3:	Yaş ve cinsiyete göre grupların karşılaştırılması.....	31
4.4:	mTor ve GST izoenzimlerinin pterjium ve kontrol grubu arasında karşılaştırması.....	32

## *Kısaltmalar*

AMP.....	antimikrobiai peptid
ASK1 .....	Apoptosis signal-regulating kinase 1
EMT.....	epithelial-to-mesenchymal transition
GSH.....	Redükte glutatyon
GSSG.....	Okside glutatyon
GST .....	Glutatyon-S-Transteraz
GST-A.....	Glutatyon-S-Transferaz alfa
GST-K.....	Glutatyon-S-Transferaz kappa
GST-M .....	Glutatyon-S-Transferaz mü
GST-P .....	Glutatyon-S-transferaz pi
GST-S.....	Glutatyon-S-Transferaz sigma
GST-Z.....	Glutatyon-S-Transferaz zeta
GST-Z.....	Glutatyon-S-Transferaz zeta
IL.....	Interlökin
JNK .....	C-Jun N-terminal kinaz
LDL.....	Low Density Lipoprotein / Düşük Dansiteli Lipoprotein
LEC .....	lens epithelial cells
mTOR.....	mammalian Target of Rapamycin
UV .....	Ultraviyole

### GİRİŞ ve AMAÇ

Pterjium, bulber konjonktivanın kornea üzerine fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır (1).

Pterjium etyolojisi tartışmalı bir konu olsa da, pterjiumun belirli coğrafyada yoğunlaşması, daha sıklıkla nazalde ve interpalpebral alanda bulunması etyolojide çevresel etmenlerin suçlanmasına neden olmuştur. Güneş ışığı maruziyeti, sıcaklık, toz, kuru atmosfer koşulları, rüzgarlı havanın hakim olduğu iklim bölgelerinde daha sık gözlenmesi nedeni ile etyolojide suçlanan faktörlerdir (2, 3).

Pterjiumun cerrahi eksizyon sonrası sık nüks etmesi ve bunun tedavisinde antimitotik ilaç kullanımı ve destekleyici radyoterapi uygulaması sonrası pterjium dokusunda gerileme gözlenmesi, pterjiumun neoplazik durumlar ile benzerliğini göstermektedir (4-7).

Pterjium oluşumunda suçlanan dış etmenler; hücresel düzeyde oksidatif stresi ve DNA hasarını arttırmaktadır. Antioksidan ve antikanserojen moleküllerden en çok üzerinde durulan glutatyon-S-Transferaz (GST) enzimleri geniş bir izoenzim ailesidir. Literatürde sekiz alt grubu olan (alfa, sigma, kappa, zeta, mü, pi, teta, omega) bu enzim ailesinin hücre hasarını azaltarak, hücrelerde neoplastik gelişimi azalttığı düşünülmektedir (8).

MTOR protein kompleksleri hücre büyümesinin, proliferasyonunun, hareketliliğinin, sağkalımının, protein sentezinin, otofaji ve transkripsiyonun merkezi düzenleyicisidir (9). Bazı araştırmacılar, cilt kanserlerinde mTOR sinyal yolağındaki dengesizlik, UV ile indüklenmiş hiperproliferasiyona; bunun da malign transformasyona yol açtığını ileri sürmüşlerdir (10). mTOR ve GST izoenzim proteinlerinin birçok visseral ve

## *Giriş & Amaç*

deri kanserleri gibi neoplazik hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar olsa da pterjium dokusundaki çalışma sayısı kısıtlıdır (11-13).

Çalışmamızda pterjium ve sağlıklı konjonktiva dokularında immünohistokimyasal yöntemlerle boyamaları yapılarak mTOR ve GST (sigma, kappa, zeta) düzeyleri değerlendirilmiştir.



### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. KONJONKTİVA ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Konjonktiva, göz kapaklarının altını, içini ve gözün kornea haricindeki ön kısmını, sklerayı ve tenonu örten mukozal bir oluşumdur. Konjonktiva anatomisini incelediğimizde beş kısımdan oluştuğunu görmekteyiz (14).

**1.Palpebral konjonktiva:** Göz kapağının iç yüzeyini örten bölümdür. Palpebral konjonktiva üç bölümden oluşur.

**1.a.Marjinal konjonktiva:** Göz kapağının serbest olan kenarından başlar ve tars konjonktivasi ile devam eder.

**1.b.Tarsal konjonktiva:** Oldukça damarlıdır ve altındaki tarsi sıkı bağlıdır.

**1.c.Orbiter konjonktiva:** Yüzeyinde papiller oluşumlar mevcuttur altında müller ve levator kası bulunmaktadır.

**2.Forniks:** Altındaki dokulara oldukça gevşek bağlıdır ve bu nedenle katlantılar oluşturur. Globun serbest hareket etmesine katkı sağlar.

**3.Karinkül:** Üst, alt göz kapaklarının iç açındaki birleştiği yerde bulunan yapıdır. Plicata semilunaris iç kısmında bulunur. Karinkülde kıl folikülleri, sebum bulunur ve en üst tabaka çok katlı yassı epitel ile kaplanmıştır.

**4.Plicata semilunaris:** Karinkül dış kısmında limbusa paralel bulber konjonktivada bir kıvrım şeklindedir.

**5.Bulber konjonktiva:** İki kısımdan oluşmaktadır.

**5.a.Skleral konjonktiva:** Globun sklerasını örten kısmıdır. Altında yer alan tenon kapsülü skleral konjonktivaya yapışık olmadığı için kolaylıkla disseke



## *Genel Bilgiler*

edilebilmektedir. Yapısındaki substantia propria'nın kalın olması, üzerindeki silindik epitelin glob üzerinde kaymasını sağlar (14).

**5.b.Limbal konjunktiva:** Korneayı çepeçevre sarar ve genişliği 3 mm'dir. Limbal konjunktiva tenon kapsüle oldukça sıkı yapışıktır. Limbusta, kornea ve konjunktiva arasında sınır düzensizdir. Korneanın bazal membranının altında bulunan Bowman zarı, limbusta gelmeden sonlandığı için, limbusta bulunmaz. Kornea, konjunktivada Vogt ve Busacca adı verilen girintiler yapar. Bu girintiler limbusun saat 6 hizasında, yaşlılarda, esmer tenlilerde daha fazla belirgindir (15).

### **Konjunktiva mikroskobik olarak iki kısımdan oluşur**

Dış kısmında epitel, iç kısımda ise lamina propria bulunur. Konjunktiva epiteli bulunduğu anatomik yere göre değişik özellikler göstermektedir. Epitelinde ve ayrıca bazal hücrelerin arasında melanositler bulunur. Langerhans hücreleri ise konjunktivanın tamamında bulunmaktadır (14).

İnferonazaldeki bulber konjunktiva ile palpebral konjunktivada goblet hücreleri bulunur ve bu goblet hücreleri yoğun olarak müsin salgırlar (15).

Lenfoid tabaka, doğumdan 3 ay sonra gelişmeye başlar ve bu tabakada göz immüncesinde rol oynayan makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler bulunmaktadır. Diğer fibrovasküler tabaka damar yapılarını, lenf yollarını ve sinirleri içerir. Ayrıca Krause ve Wolfring bezleri de fibrovasküler tabakada yer alır. Konjunktiva beslenmesini, ön siliyer arter ile palpebral arterin arka tarsal pleksusundan sağlar.

Tarsal konjunktiva ve forniks arka tarsal pleksus tarafından beslenir. Arka tarsal pleksusun arka konjunktival dalı, limbusun 4 mm çevresinden itibaren bulber konjunktivayı beslemektedir (14).

Ön siliyer arterin dalları ise limbusun çevresinden başlayıp korneaya doğru ilerler ve episkleral perilimbal pleksusu meydana getirir (14).

Palpebral konjunktiva venleri orbita venlerine drene olurken; bulber konjunktivanın episkleral venöz pleksusa drene olur. Konjunktivanın lenfatikleri ise iç kısımdakiler submandibular lenf bezine, dış kısmın lenfatikleri preauriküler lenf bezine drene olur. N. trigeminusun maksiller ve oftalmik dalı konjunktivanın sensorial innervasyonunu sağlar (14).

## *Genel Bilgiler*

Korneadan oldukça farklı histolojik yapıya sahip olan konjonktiva globu koruyucu özelliklere de sahiptir. Yabancı cisimlere, eksojen mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görür. Konjonktiva yabancı cisimlere, eksojen mikroorganizmalara karşı önemli bir bariyerdir. Daha önce de belirtildiği gibi konjonktivadaki epitelde bulunan goblet hücreleri oküler yüzeyin %5-10'unu ve müsinin önemli bir kaynağını oluşturur (16).

Aminoasit ve karbonhidratlar konjonktival damarlardan kolayca absorbe edilebilir. Glikoliz, trikarboksiasetik asit gibi solunum zincir yolaklarının proteinleri yüksek oranda bulunurken, heksos monofosfat aktivitesi düşük orandadır (17).

Kornea epitelinde herhangi bir nedenle erozyon gelişirse, konjonktivanın epiteli hızı 1mm/sa kadar yüksek bir oranda açık kalan epiteli kapatabilir (18). Böyle bir durumda konjonktiva epiteli yaklaşık 1 ay kadar sonra özelliğini kaybeder ve bu görünüme histolojik olarak konjonktiva epiteli transdiferansiyonu adı verilir. Travmalara karşı oldukça dayanıksız olan bu epitel hızlı bir şekilde vaskülarize bir yapı olup, konjonktivaya benzer bir görünümüne haline gelir (19-20).

## **2.2. KORNEA ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ**

Kornea göz küresinin ön kısmında yer alan ve tüm kürenin 1/6'sını oluşturan saydam avasküler tabakadır. Korneanın horizontal çapı ortalama olarak 12,6 mm iken, vertikal çapı 11,7 mm'dir.

Ön yüzeyin ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 mm'dir.

Kornea kalınlığı ise santralde en ince olup ortalama 0.54 mm'dir ve periferde gidildikçe kalınlık artar (ortalama 0.65 mm).

Korneanın ön yüzeyinin kırma gücü 48 D, arka yüzeyinin kırma gücü ise -5,8 D, net kırma gücü de 43 D'dir. Gözün toplam kırıcılığının 2/3'sini kornea oluşturur (21). Kornea gözde retinaya ışığın geçmesini sağlayan bir pencere fonksiyonunu ve koruyucu bir tabaka görevini görür.

Kornea avasküler olduğundan ihtiyacı olan glikozu aköz hümörden diffüzyon yolu ile alır. Oksijeni ise gözyaşı film tabakası ve limbustan diffüzyon yolu ile sağlar (21).

## *Genel Bilgiler*

Korneanın duyarlılığı santralde periferde göre çok daha fazladır. Büllöz keratopati ve korneal abrazyonlarda sinir uçlarının açıkta kalmasına bağlı ağrı ve refleks uyarımı sonrası gözde sulanma ve ışığa hassasiyete neden olur (21).

Kornea histolojik açıdan 6 tabakadan oluşur:

En dıştan içe doğru sıralaması şu şekilde olmaktadır:

### **2.3.1. Epitel**

Kornea epitelinin mikroorganizma, yabancı cisim, solüsyon ve ilaçlara karşı bariyer oluşturmak ve saydam, düzgün bir optik yüzey sağlamak gibi fonksiyonları vardır. Kornea epiteli kornea kalınlığının 1/10'unu oluşturur.

Hemidesmozom anomalileri tekrarlayan korneal erozyonuna neden olabilir. Ortada yer alan kanat hücreler 2-3 sıradan oluşur ve tonoflamandan zengin bir yapıdır (21).

Yüzey hücrelerin arasındaki sıkı bağlantılar gözyaşının stromaya geçmesine engel olur. Bu hücreler birkaç günde bir değişerek gözyaşı tabakasına dökülürler (21).

Kornea epiteli sürekli kendini yenileyen bir yapıya sahiptir. Bu yenilenme limbustaki kök hücreler ve bazal kornea epiteli ile olmaktadır. Hall ve Watt farklı dokuların kök hücrelerinin üç ortak özelliğe sahip olduğunu göstermiştir (22).

1. Kök hücreleri insanın tüm yaşamı boyunca gelişen ve sınırlı olmayan kendi kendini yenileme özelliğine sahiptir.
2. Kök hücreler asimetrik bölünme özelliğine sahiptir. Bir kardeş hücre kök hücre olarak kalırken diğeri farklılaşır.
3. Bir kez farklılaşma başlayınca bu geri dönülmez bir süreçtir.

Kan hücreleri gibi bazı dokularda kök hücreleri pluripotenttir ve kök hücreler birbirinden farklı hücrelere farklılaşır. Korneanın çok katlı epitelinde kök hücreler unipotenttir. Kök hücreler uzun ömürlü olup asimetrik yapıda bölünme özelliğine sahiptir.

## *Genel Bilgiler*

Bu asimetrik hücre bölünmesi sonucu ortaya çıkan iki hücreden biri kök hücre olarak kalırken, diğeri bazal korneal epitel olarak farklılaşır (22).

Farklı dokularda çok katlı epitelin kök hücrelerinin yeri değişir (23).

Kornea epitelinin kök hücrelerinin limbusta olduğuna dair günümüzde yapılan çalışmalar bu hipotezi doğrular niteliktedir.

1. Hücre siklusları yavaştır. H- Timidin çevre hücrelerden daha uzun süre tutulu kalır (24).
2. Korneaya spesifik 64 kD keratin antikorlarını bağlamazlar (25).
3. Kornea ve konjonktivaya bağlanmayan alfa-enolaz olarak bilinen 4G10.3 antikorunu bağlarlar (26).
4. Nadir olarak görülen kornea tümörleri birincil olarak limbustan kaynaklanır (27).

### **2.3.2. Bowman Tabakası**

Stromanın yüzeysel kısmı Bowman tabakasını oluşturan Bowman tabakası aselüler yapıdadır. Travma sonrası rejenerasyon özelliği bulunmamaktadır. Bu nedenle hasar sonrası skar formasyonu oluşur. Epitelde olan patojenlerin stroma içine yayılmasını önler (21).

### **2.3.3. Stroma**

Kornea kalınlığının yaklaşık 9/10'unu oluşturan stroma tabakası; keratositler (kollajen üreten fibroblastlar) kollajen fibriller ve ekstraselüler matriksten oluşur. Korneanın totaline bakıldığında kuru ağırlığının %80'ini kollajen lifler oluşturmaktadır. 220-280 adet kollajen lifler uniform yapıdadırlar ve korneanın tüm çapını kaplarlar (21).

Keratositler stromanın ana hücreleridirler. Yassı ve uzun olup sürekli sindirilir ve yeniden sentezlenirler. Bu matrikse gömülü kollajen liflerin kafes şeklindeki dizilimi ve stromanın yaklaşık %80'inin su olması korneanın saydam görünümünü ve bu saydamlılığın devamını sağlar (20).

### **2.3.4. DUA Tabakası**

Yeni tanımlanmış olup, predesmetik stroma içerisinde yer alır.

## *Genel Bilgiler*

Aselüler, iyi sınırlanmış ve esas olarak tip 1 kollajenden oluşan  $10,15 \pm 3,6$   $\mu\text{m}$  kalınlığında bir tabakadır (28).

### **2.3.5. Descemet Membranı**

İnce kollajen fibrillerden oluşan doğumda 3 mikrometre, erişkinlerde ise 10 mikrometre kalınlığı olan bir bazal laminadır. Stromadan farklı olarak tip IV kollajen bulunur. Descemet membranı stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve hasar sonrası yenilenme özelliği vardır.

Endotele yakın olan kısım ise doğum sonrası endotel hücreleri tarafından sentezlenmiştir. Herhangi bir travma sonrası endotel hücreleri tarafından tekrar sentezlenebilir (21).

### **2.3.6. Endotel**

Tek sıra hegzagonal hücrelerden oluşmuştur. Bu hücreler sıkıca bağlanıp mozaik patern oluştururlar. Bu hücrelerde yüksek metabolik aktivite vardır. Rejenere özellikleri olmadığından yaş arttıkça sayıları giderek azalır, yandaki komşu hücreler genişleyerek boşluğu doldurur. Doğumda sayıları  $4000 / \text{mm}^2$  olup erişkinde  $2500 / \text{mm}^2$  'e kadar gerileyebilmektedir (21).

## **2.4. PTERJİUM TANIM, AYIRICI TANI, ETYOLOJİ VE TEDAVİSİ**

### **2.4.1. Pterjium Tanımı**

Pterjium, bulber konjonktivanın kornea üzerine fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır (1).

Yunanca'da kanat anlamına gelen 'pterygion' yüzyıllar önce Hipocrates ve Galen tarafından tanımlanmıştır. Bu anormal oluşum sıklıkla nazal yerleşimlidir. Bazen hem nazal hem temporal bölgede aynı anda oluşabilir veya nadiren de olsa sadece temporal bölgede gelişebilmektedir. Yaklaşık olarak 1/3'i bilateraldir (29).

Apeksi kornea merkezine bakar ve sıklıkla üçgen şeklindedir. Baş kısmı korneaya sıkı yapışıktır fakat gövdesi zayıf yapışmaktadır (30,31).

#### **2.4.2. Pterjium Ayırıcı Tanı**

Pterjium pinguekula ve pseudopterjium ile klinik olarak karışabilmektedir. Pinguekula limbus ile sınırlı, küçük, korneaya invazyon özelliği göstermeyen sarı renkli kabarık bir lezyondur. Nadiren eksizyon gerektirir ve müdahale sonrası nüks nadiren gözlenir (32).

Diğer pterjium ile karıştırılabilecek olan pseudopterjium kornea kenarındaki ülserle uzanıp yapışan ve pasif olarak korneaya uzanan bir doku olarak tanımlanır. Pterjium gibi kornea üzerine fibrovasküler uzanım göstermesi nedeniyle görüntü olarak benzer lezyonlardır (32).

Ayırıcı tanıda diğer dikkat edilmesi gereken hastalıklar; papillomlar, squamoz hücreli karsinom, sebace karsinom, limbal kitleler, konjonktival melanomlardır (32).

#### **2.4.3. Pterjium Epidemiyolojisi**

Pterjium için yapılan araştırmalara bakıldığında, kliniğe başvuran hasta sayısına göre prevalans elde edildiğinden, tanı almayan hasta sayısı da mevcut olduğu için, görülme sıklığı açısından kesin bilgi bulunmamaktadır. Popülasyon hedefli çalışmalarda %0.4 ile %30 gibi geniş yüzdeler farkları olan oranlar bildirilmiştir (33,34).

Kliniğe başvuran hastalar arasında yapılan çalışmalarda ise %4 ile %30 arası bulunmuştur (25-27). Pterjiumun güneşli ve tropikal yerlerde prevalansı diğer yerler ile karşılaştırıldığında daha fazladır (35,36). 'Pterjium kuşağı' olarak bilinen ekvatorun 37 derece kuzeyinde ve güneyindeki bölgeleri kapsayan bir alan bulunmaktadır (37).

Güneşe daha çok maruz kalan bir takım meslek gruplarında örneğin; çiftçilik, balıkçılık ile uğraşanlar, inşaat işçilerinde daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (34).

15 yaşın altında nadiren gözlenen pterjium hastalığının yaşla birlikte görülme sıklığı da artmaktadır (21). Başlangıç yaşının ortalama 44 olduğu, 50 ile 60 yaş arasında ise pik yaptığı bildirilmiştir (38,39).

#### **2.4.4. Pterjium Etiyolojisi**

Pterjium etiyojisi tartışmalı bir konu olsa da etyolojide suçlanan bazı faktörler öne çıkmaktadır. Pterjiumun belirli coğrafyada yoğunlaşması, daha sıklıkla nazalde ve interpalpebral alanda bulunması etyolojide çevresel etmenlerin suçlanmasına neden olmuştur. Sıcaklık, toz, kuru atmosfer koşulları, rüzgârlı havalar ve benzeri etmenleri birçok yazar sorumlu tutmuştur (3).

#### **2.4.5. Pterjium Klinik Sınıflama**

Pterjium olan olgularda, tedavinin seçimi açısından değerlendirmenin doğru yapılması gereklidir. Lezyon boyutu, vaskülarize olması, optik zon tutulması gibi komplikasyonlar lezyonun sınıflandırılmasında önemlidir. Tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesinde de sınıflama önemli bir yer tutar (40).

##### **1) Tip 1: Küçük primer pterjium**

Lezyon limbusa sınırlı olup pterjiumun başlangıç düzeyini ifade eder. Korneaya invazyon minimaldir. Herhangi bir semptom vermez ve yavaş progresyon gösterir.

Tip 1 pterjiumun morfolojik olarak üç alt tipi vardır:

- a) Fibröz:** Fibröz tipi limbusa paralel, düşük vaskülarize, küçük beyaz renkli bir halka şekline sahiptir. Gövdesi, normal konjonktiva ile örtüldüğünden net olarak izlenemez.
- b) Pinguekular:** Korneaya invazyon göstermeyen, limbus düzeyinde lezyondur. Gövde kısmında horizontal uzanan vaskülarizasyona sahiptir; fakat çevresindeki normal konjonktivadan ayırmak pek mümkün değildir.
- c) Klasik:** Klasik tipinde pterjiumun bütün yapıları seçilebilir. Baş kısmı korneayı 1-2 mm invaze edebilir.

##### **2) Tip 2: Optik zonu tutmayan nüks veya ileri pterjium evresi**

Pterjium dokusunun bütün yapıları seçilir. Apeksi yükselmiştir ve optik zonu tutmadan korneaya 2-4 mm kadar ilerlemiştir. Bu evrede semptomlar başlar ve hastada irritasyon ve görmede azalma şikâyetleri gözlenir.

## Genel Bilgiler

### 3) Tip 3: Optik zonu tutan ileri evre primer veya nüks pterijium

En ileri form olan tip 3'te apeks korneayı 4 mm'den fazla invaze eder ve optik zonu kapar. Görme kaybı daha belirgindir. Medial rektus kasının tendonunun kapsülüne yapışan subkonjonktival fibröz yapı, hastada abduksiyon kısıtlılığına ve fornikse kadar ulaşıp semblefarona yol açabilirler (40).

## 2.5. GLUTATYON S-TRANSFERAZ ENZİMİ

Glutatyon s-transferaz enzimleri doğada birçok canlı türünde bulunan izoenzim gruplarıdır. Bu enzim ailesi çok çeşitli kimyasal aktivite ve reaksiyonda rol oynar. Başlıca görevleri glutatyonun birçok non-polar endojen ve ekzojen maddeyle konjuge edilmesidir (41-43).

$ROOH + 2GSH \rightarrow GST \rightarrow ROH + GSSG + H_2O$ . Glutatyon s-transferazlar iki büyük enzim ailesinden oluşur. Bunlar sitozolik veya çözünebilir GST'ler (GSTs) ve son zamanlarda tanımlanmış mikrozomal proteinlerdir (MAPEG). Birinci enzim ailesi yedi alt grupta incelenmektedir. Bunlar alfa, mü, pi, sigma, teta, zeta, omega. MAPEG grubu ise en az 6 alt grup içermektedir. Bunun yanında mitokondriyal GST olarak adlandırılan kappa grubu da GST alt gruplarından (43,44,45).

En önemli ve en çok bilinen aktiviteleri redükte glutatyonu elektrofilik merkez içeren ksenobiyotiklerle konjuge etmektir. Faz 2 ilaç metabolizması olarak tanımlanan bu reaksiyonda yabancı kimyasallar detoksifiye edilerek hücre hasarı engellenir (42).

Faz 1 reaksiyonlarında sitokrom p450 sistemi ile fonksiyonel grup eklenen kimyasal maddeler redükte glutatyon (GSH) tarafından GST ile katalize edilen bir reaksiyonla bağlanır. Daha sonra hücre dışına çıkarılan glutatyon konjugatı peptidazlar ile parçalanır. Bu yöntemle konjuge edilen kimyasallar epoksid içeren bileşikler, alkil ve aril-halidler, izotiyosiyanatlar, alfa, beta doymamış karboniller ve kuoninlerdir. Bu detoksifikasyon hücre hasarı açısından çoğunlukla fayda sağlasa da kanser tedavisinde tümör hücrelerindeki GST'ler kemoterapotik ilaçları detoksifiye ederek etkilerini zayıflatmaktadır (4,6,46).



## *Genel Bilgiler*

GST'ler glutasyon konjugatları oluşturmak haricinde peroksit içeren bileşikleri de selenyumdan bağımsız bir şekilde redükte edebilirler. Bu reaksiyonda da redükte glutasyon gerekmektedir (47).

GST'ler sadece ekzojen maddeleri değil endojen oluşan toksik maddeleri de detoksifiye edebilir. Oksidatif solunum sonucu oluşan reaktif oksijen radikalleri ve özellikle membran lipidlerinde peroksidasyon sonucu oluşan maddeler zararsız hale getirilebilir. Bunun yanında DNA peroksidasyon ürünleri ve nöral hücrelerde bulunan toksinler de GST tarafından detoksifiye edilebilirler (48).

GST'ler önemli karsinojenlerin detoksifikasyonu ve bazı moleküllerin transportunu sağlar. GST'lerin karsinojenlere kovalent olarak bağlanarak bu maddelerin DNA'ya vereceği hasarı önlediği düşünülmektedir (4). Bunun yanında non-kovalent olarak lipofilik karakterdeki steroid hormonlar, tiroid hormonları, safra asitleri, bilirübin, serbest yağ asitleri ve bazı ilaçları bağlarlar (49).

Ayrıca GST enzimleri hücre içinde bazı sinyal moleküllerine bağlanarak onların aktivitelerini düzenlerler (43). C-Jun N-terminal kinaz (JNK) ile bağlanan GST-pi enzimi onun inaktive şekilde tutulmasını sağlarlar (50). GSTP'nin MAP kinazlardan biri olan ve istemli hücre ölümü yolağında anahtar enzim olan JNK 1 ile (c-Jun N-terminal kinaz 1) JNK-GSTP kompleksi oluşturarak JNK1'i inhibe ettiği ve böylece nihai etkisi istemli hücre ölümü olan JNK'nın etkisini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (51,52).

Board ve ark. göstermiştir ki GST omega alt tipi kardiyak kastaki ryanodin reseptörlerine bağlanarak apoptozisi azaltmaktadır (53).

GST'ler en yüksek konsantrasyonda karaciğer dokusunda bulunmaktadır. Bunun yanında farklı GST alt tipleri vücut dokularında değişik konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Tablo 2.1).

Omega alt grubunun özellikle nörodejeneratif hastalıklarda yeri olduğu da çalışmalarda araştırılmaktadır. GST düzeylerindeki anormallikler sonucu hücrelerdeki oksidan/antioksidan oranının bozulduğu ve bunun sonucunda hepatoselüler karsinom, over karsinomları, malign mezotelyomalar, renal hücreli karsinomlar gibi kanserlerin riskinin arttığı düşünülmektedir (54). Bunun yanında GST'lerin bazı alt tipleri bazı

## Genel Bilgiler

organlarda daha çok bulunduğundan, bu moleküller organ hasarı açısından marker olarak kullanılabilir (11).

**Tablo 2.1:** Glutatyon s transferaz enzimlerinin dokularda dağılımı

Süperaille	Sınıf	Protein	Organ
Sitozolik	Alfa	GSTA1	Testis,karaciğer,böbrek,adrenal,pankreas
		GSTA2	Karaciğer,testis,pankreas,böbrek,adrenal,beyin
		GSTA3	Plesanta
		GSTA4	İnce bağırsak,dalak, karaciğer,böbrek,beyin
Sitozolik	Mu	GSTM1	Karaciğer,testis,beyin,adrenal,böbrek,akciğer
		GSTM3	Testis,beyin,ince bağırsak,iskelet kası,akciğer
		GSTM4	Beyin,kalp,iskelet kası
		GSTM5	Beyin,kalp,akciğer,testis
Sitozolik	Pi	GSTP1	Beyin,kalp,akciğer,testis,böbrek,pankreas
Sitozolik	Teta	GSTT1	Böbrek,karaciğer,ince bağırsak,beyin,prostat
		GSTT2	Karaciğer
Sitozolik	Sigma	GSTS1	Fetal karaciğer,kemik iliği
Sitozolik	Zeta	GSTZ1	Fetal karaciğer, iskelet kası
Sitozolik	Omega	GSTO1	Karaciğer,kalp,iskelet kası,pankreas,böbrek
		GSTO2	Karaciğer
Mitokondriyal	Kappa	GSTK1	Karaciğer mitokondrisi
		GSTK2	Karaciğer mitokondrisi
Mikrozomal (MAPEG)		MGST1	Karaciğer,pankreas,prostat,kolon,böbrek,beyin
		MGST1	Testis,prostat,ince bağırsak,kolon
		MGST2	Karaciğer,iskelet kası,ince bağırsak,testis
		MGST3	Kalp,iskelet kası,adrenal bez,tiroid
		LTC4S	Trombosit,akciğer,karaciğer
		FLAP	Akciğer,dalak,timus,ince bağırsak

## 2.6. mTOR SİNYAL YOLAĞI

mTOR katabolik ve anabolik metabolizmalar arasında anahtar işlevi olan bir kinazdır (55). Rapamisin (sirolimus), 1975 yılında Rapa Nui'de toprak mahsullerinden doğal olarak üretilmiştir (56). Başlangıçta immün supressif

## *Genel Bilgiler*

özelliklere sahip antifungal bir ajan olarak kullanılmıştır. Bunun memeli analogu ise mTOR olarak tasarlanmıştır (57).

mTOR (Memeli Rapamisin Hedefi Protein, mammalian Target of Rapamycin), Fosfoinositid-3-Kinaz İlişkili Kinaz Ailesi'nin (PIKK) üyesi bir Serin/Treonin kinazdır (58).

Maya ve memelilerde yapılan genetik ve biyokimyasal yaklaşımlar; bir toprak bakterisi tarafından üretilen ve bir makrolid olan, klinikte immün baskılayıcı olarak kullanılan rapamisinin hedefi olarak TOR'un keşfini sağlamıştır. mTOR; büyüme faktörleri, değişen besin şartları ve enerji dalgalanmaları gibi çevresel olaylara karşı geniş spektrumlu bir cevap oluşturmaktadır (58).

Yapısal olarak mTOR şu bölgelerden oluşur:

--N-terminal domaini o tandem HEAT (found in huntingtin, elongasyon faktör 3, protein fosfataz 2A alt ünitesi ve TOR proteini) tekrarlarını içeren bir bölge (proteinprotein etkileşimlerine aracılık eder), o FAT (FRAP, ATM ve TRRAP) domaini

--Katalitik domaini PI3K isoformları ile yüksek sekans homolojisine sahiptir. o C terminal bölgesinde FRB (FKBP12-rapamisin bağlanma bölgesi) ve FATC (FAT C-terminal, mTOR kinaz aktivitesini modüle eder) arasında yer alır (59, 60).

mTOR, fonksiyonel ve yapısal olarak farklı multiprotein komplekslerinden oluşan 2 kompleksin (mTOR Kompleks 1 ve Kompleks 2; mTORC1, mTORC2) katalitik 20 alt ünitesidir. mTORC1 ve mTORC2 sahip olduğu yardımcı proteinler; özellikle Raptor (mTOR'un regülatör ilişkili proteini) ve Rictor (Rapamisin hassas olmayan mTOR proteini) proteinleri ile birbirinden ayırt edilirler (61-64).

Her iki protein de skafold protein olarak iş görerek, regülatör ve substratların devreye girmesini kolaylaştırır.

mTORC1'de ayrıca PRAS40 (prolinden-zengin AKT substratı 40 kDa) ve mTORC2'de mSIN1 (memeli stres-aktive protein kinaz ilişkili protein 1) ve Protor (Rictor ile gözlenen protein) yer almaktadır. Her iki komplekste ortak

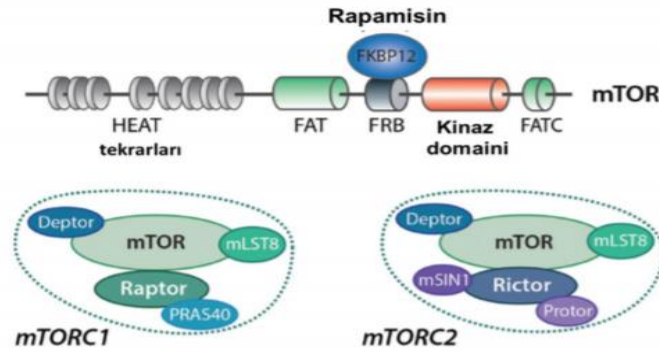
## Genel Bilgiler

yer alan proteinler ise mLST8 (memeli letal Sec13 protein 8) ve Deptor (DEP domain-içeren mTOR ilişkili protein)'dir (Şekil 2.1) (65).

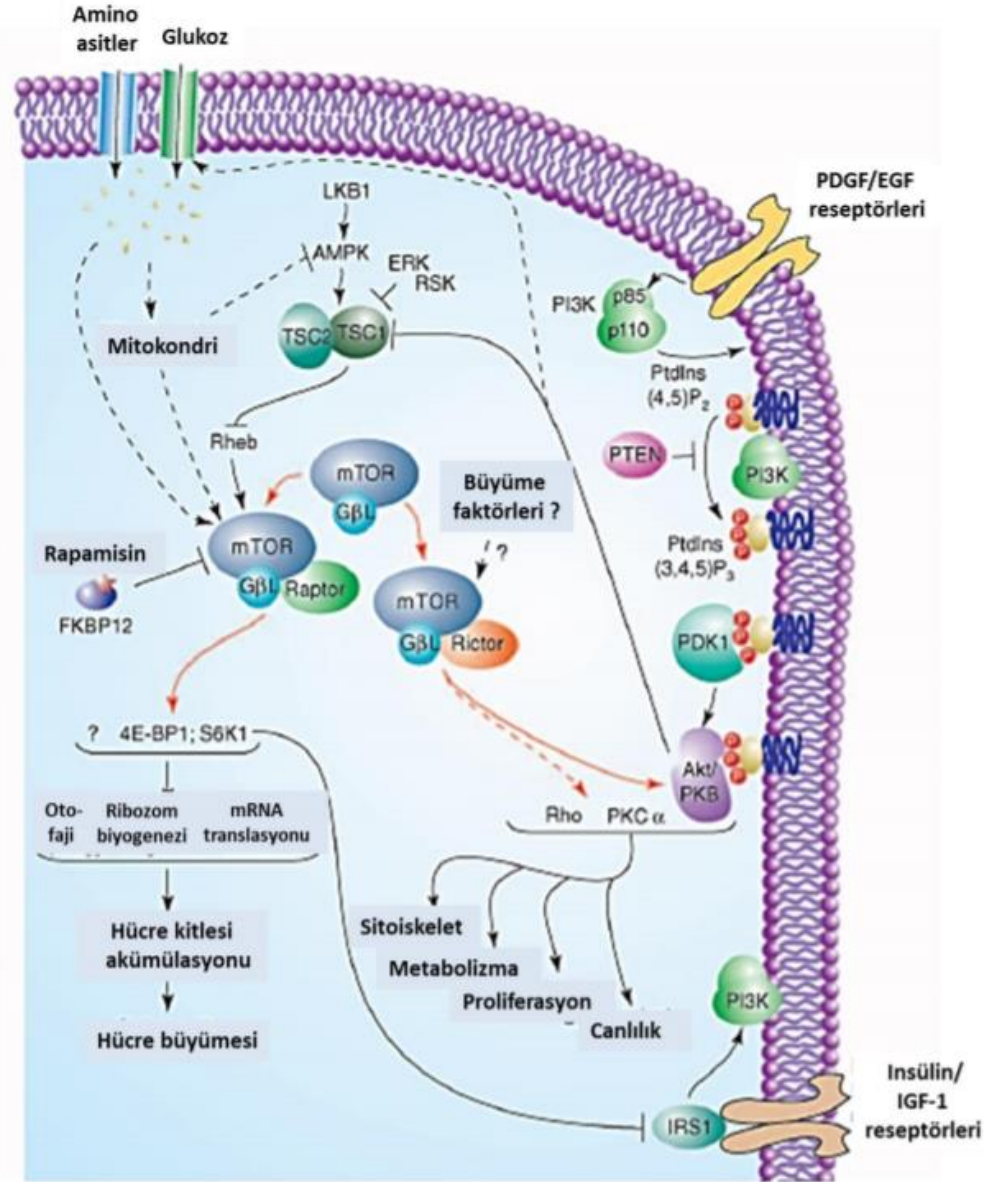
mTORC1 besinler özellikle glikoz, büyüme faktörleri, stres ve enerji ile düzenlenirken mTORC2 için günümüzde sadece büyüme faktörlerinin doğrudan etkisi gösterilebilmiştir (66).

mTORC1 esas olarak protein sentezinden sorumludur. mTORC1 substratları; S6K1 (S6 Kinaz1) ve 4E-BP1 (eIF4E Bağlayıcı Protein 1) mRNA translasyonu ile ilişkilidir. Bir dizi fosforilasyon mekanizmasının ardından S6K1 ve 4EBP1 aktive olarak translasyonun başlamasını ve devamlılığını sağlar (67).

mTORC1'in, HIF1 $\alpha$  üzerinden anjiyogenezi düzenlediği bilinmektedir (84). mTORC2 ise daha çok hücre iskeleti düzenlenmesinde ve hücre polarizasyonunda görevlidir. mTORC2 çok sayıda hücre iskeleti düzenleyicisini kontrol eder (68,69). Son yıllardaki veriler mTORC2'nin AGC kinaz ailesi üyelerini (Akt, SGK [serum ve glukokortikoid ile regüle olan kinazlar] ve PKC [Protein Kinaz C])'yi de 21 fosforillediğini göstermektedir (70-72). Bu proteinler, hücre canlılığı, hücre döngüsünün ilerlemesi ve anabolizma ile ilişkilidir (Şekil 2.2) (68).



**Şekil 2.1:** mTOR kompleksinde yer alan proteinler (65)



Şekil 2.2: mTOR komplekslerinin hedef proteinleri; substratları (66)

## 2.7. PTERJİUM HİSTOPATOLOJİSİ

Pterjium doku bazında incelendiğinde, üzeri epitel ile örtülmüş stromadan oluşur. Stromadasında bağ doku değişiklikleri gözlenir. Pterjiumdaki patolojinin temelini substantia propriada aktinik hasara uğrayan ve sayı olarak normal konjonktivadan fazla fibroblastlardan sentezlenen fibril prekürsörlerinin anormal bileşimi ve maturasyonu (elastodisplazi) ve bu elastik fibrillerin sekonder dejenerasyonuna bağlı elastodistrofi olduğu öne sürülmektedir (73).

## *Genel Bilgiler*

Epitelinde ise artmış proliferasyon ve dejenerasyon bulguları mevcuttur. Konjonktival bası sitoloji yöntemi ile incelenen konjonktiva epitelinde goblet hücre sayısında artış ve squamoz metaplazi gözlenmiştir. Hücre nukleuslarında piknotik değişimler, hücrelerde hipertrofi ve bazılarında da diskeratozis ve akantozis gözlenmiştir (74).

## **2.8. PTERJİUM KLİNİĞİ**

Kliniğe başvuran hastaların genelinde öne çıkan şikâyetler; kozmetik nedenler, kızarıklık, ışık yansımaları, sulanma ve görmede azalmadır (75).

Küçük pterjiumlar genellikle asemptomatik seyrederek ve rutin muayene esnasında tesadüfen fark edilirler. Kontakt lens kullanıcılarında intoleransa yol açabilirler. İritatif şikâyetleri nonspesifik olabilir. Gözde yabancı cisim varlığı hissi, sıcak ve soğuk havalarda artış gösteren sulanma, yanma ve batmaya neden olabilir (76).

Pterjiumun ileri evrelerinde optik zonu kapatması ve korneal astigmatizmaya yol açması nedeni ile görme ile ilgili şikâyetler gözlenebilmektedir (77).

Görme azalmasından önce hastalar gece görüşünde zorlanma, glare ve ışık saçılmalarından şikâyet ederler. Her ne kadar ileri evrelerde görme azalması daha belirgin hale gelse de; küçük boyutta pterjiumlar da kontrast duyarlılığında azalmaya yol açabilmektedirler (78).

Nüks pterjiumlarda tekrarlayan cerrahiler, subkonjonktival dokuda gelişen proliferasyon, forniks ile bağ doku arasında sıkı bağlantılar oluşturur ve medial kantusu çevreleyerek semblefaron oluşumuna yol açabilmektedir. Ayrıca yapışıklıklar medial rektus kas tendonu kapsülüne uzanarak restruksiyona yol açabilmektedirler. Bu durum hastaların diplopi şikâyeti ile başvurmasına neden olabilmektedirler (79).

**Fuchs yamaları (Fuchs' patches):** Pterjiumun başlık kısmının ön tarafında kornea epitelinin altında gözlenen, düzensiz, gri ve küçük opasitelerdir. Pterjiumun aktif olmayan dönemlerinde izlenen, korneanın derin katmanlarındaki konjonktivanın epitel adacıklarından oluşan gömülü mikrokistlerdir (80).

## Genel Bilgiler

**Stocker çizgisi (Stocker's line):** Baş kısmının önünde, sarı-yeşil renginde hilal şeklinde çizgidir. Bowman zarında hemosiderin birikmesi sonucu meydana gelir ve pterjiumun yavaş ve de kronik seyirli olduğunu ifade eder (81).

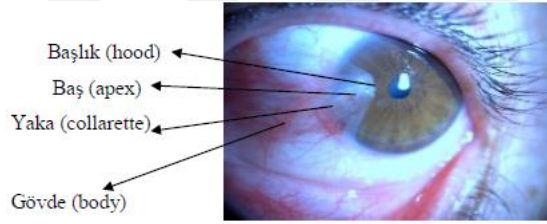
Pterjiumun anatomik bölümleri aşağıda sıralanmıştır:

**Gövde (body):** Semilunar katlantı bölgesine uzanan vaskülerize olan kısımdır.

**Yaka (collarette):** Lezyonun limbustaki kısmına denir.

**Baş (apex):** Korneaya invazyon gösteren kısımdır.

**Başlık (hood):** Apex çevresinde, kornea epitelindeki, avasküler, hilal şeklindeki bölümdür. Pterjium aktif olduğu dönemde mikroülserasyon gelişmesi sonucu epitel fluoresin boyasını tutar ve altındaki stroma flu bir görünüm alır (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3:** Pterjium anatomik yapısı

## 2.9. PTERJİUM TEDAVİSİ

Pterjium tedavisi ve etyolojisi ile ilgili bilgiler literatürde özellikle 20. yüzyıldan sonra yerini almıştır. Çıplak sklera yöntemi, 1948'de Ombrain, Haik 1957 yılı başında stronsiyum ile topikal beta terapi, Panzardi 1964 'te plasental amniyon membran kullanarak ve 1985 yılında Kenyon'un önerdiği konjonktivadan alınan otogreft ile tedavi en sık tercih edilen yöntem olmuştur (82).

**1)Medikal tedavi:** Medikal tedavi, küratif tedavi olmaktan ziyade, hasta şikâyetlerine yönelik semptomatik tedavi yöntemi olarak kullanılır. Hastaların şikâyetleri ön planda tutularak sıklıkla suni gözyaşları, steroid

## Genel Bilgiler

yapılı veya non-steroidal antiinflamatuvar damlalar medikal tedavide kullanılabılırler (83).

**2)Lazer tedavisi:** Oldukça yeni olan bu tedavi yöntemleri tam olarak pratiğe dökülememiştir ve ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Daha çok cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalara uygulanmaktadır (83-91).

**a)Argon lazer fotokoagülasyon:** Erken evre pterjiumlarda, baş ile gövdedeki damarlar argon lazerin oluşturduğu ısı ile fotokoagüle edilir ve bu sayede lezyonu küçülttüğü belirtilmektedir (83). Her ne kadar çalışma sayısı kısıtlı olsa da, bu yöntemin uygulandığı pterjiumların küçüldüğü bildirilmiştir (84,85).

**d)Fotodinamik tedavi:** Yapılan bazı çalışmalar sonucunda, pterjium dokusundaki LDL reseptör sayısında artış olduğunun gözlenmesi, fotodinamik tedaviyi gündeme getirmiştir (63). Hastaya intravenöz verteporfin infüzyonu sonrasında 689 nm dalga boyu lazer uygulanması sonrası pterjium dokusunda vasküler yapılarında fototromboz olduğu gözlenmiştir. Erken evre pterjium olgularında tekrarlayan seanslar sonrası başarı sağlandığı bildirilmiştir (87).

**c)Excimer lazer fotoablasyon:** Esas olarak pürüzsüz bir kornea elde etmek için cerrahi tedaviye ek yardımcı bir tekniktir. Bu yöntem ile pterjium baş kısmı eksize edilmesi sonrası fotokratektomi yapılır ve sonuçlarına bakıldığında farklı çalışmalarda %5 ile %90 arası değişen nüks oranları bildirilmiştir (88,89).

**b)YAG lazer fotokoagülasyon:** Tsubota tarafından önerilen bu teknik, YAG lazer ile oküler dokuları ablasyona uğratarak etkisini göstermektedir (90,91). Bu tedavi yöntemi, günümüzde pratiğe geçememiştir.

**3)Cerrahi tedavi:** Cerrahi tedavi tekniklerinin geliştirilmesinde en önemli amaç, pterjium dokusunu alarak; ortaya çıkan optik ve kozmetik problemleri ortadan kaldırmaktır (92). Klasik teknikleri modifiye etme ve bu metodlara alternatif teknikler geliştirme arayışı, pterjium tedavisindeki en büyük problem olan nüks gelişmesini önlemeye yöneliktir (93). Ayrıca klasik yöntemlerle sağlanamayan doku rekonstrüksiyonunu, en iyi kozmetik sonucu verecek şekilde geliştirmeye çalışmak da bu arayışın bir parçası olmuştur (94).



## *Genel Bilgiler*

**a)Çıplak sklera tekniği:** Pterjium çıkarılırken nazaldeki bulber konjonktivadan da kısmi eksizyon yapılır, sklera açıkta kalır ve defekt çevredeki konjonktivanın ilerlemesi yoluyla kendiliğinden iyileşmeye bırakılır. Literatürde %88'e kadar yükselen nüks oranları bildirilmiştir (95-97).

**b)Basit konjonktival kapama:** Pterjium dokusu çıkarıldıktan sonra konjonktiva, yara dudakları birbirine sütüre edilerek, basitçe kapatılır. Bu teknikle ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur ve nüks oranları en düşük %2, en yüksek %69 olarak rapor edilmiştir (98,99).

**c)Konjonktivadan flep kaydırma:** Eksize edilen pterjium sonrası açıkta kalan sklera, inferior ve superiordan hazırlanan flep ile örtülür. Bu yöntemde nüks yüzdeleri %1,5 ile %15 arasında değişir ve nispeten düşük oranlardır (100,101).

**d)Konjonktival otogreft:** Sıklıkla UV ışınlarına en az maruz kalan superior konjonktivadan alınan greft, eksize edilen pterjium dokusu sonrası açıkta kalan skleraya sütüre edilebilir ya da fibrin glu yapıştırıcısı ile kapatılır. Çalışmalarda sonuçlar değişken olmakla birlikte; en yüksek nüks oranı %39 ve en düşük %2 bildirilmiştir (95,96).

**e)Limbal konjonktival otogreft:** Pterjium doku eksizyonu sonrası sklerada açıkta kalan kısmı, konjonktivadan limbal dokuyu da içine alacak şekilde greft ile kapatılır. Bu yöntemde bildirilen çeşitli çalışmalarda nüks oranı %0 ile %40 arasında değişmektedir (102-106).

**f)Amniyotik membran transplantasyonu:** Plasentadan alınan amniyon membran ile açık kalan sklera kapatılır. Literatürde %4 ile %60 arası değişen nüks oranları bildirilmiştir (107-110).

**g)Lamellar keratoplasti:** Özellikle ileri evre pterjiumlarda, periferik korneada derin ve geniş bir keratektomiden sonra incelmış olan dokunun tektonik olarak güçlendirilmesi ve limbusta mekanik bir bariyer oluşturmak amacıyla uygulanmaktadır (111). Pterjiumun eksize edildiği korneal kısım trepanla lamellar olarak çıkarılır ve buraya donör korneasından hazırlanmış lamellar korneal ya da korneaskleral greft sütüre edilir. Pratik açıdan uygulanabilirliği oldukça güçtür. Yapılan az sayıdaki çalışmada %6 ve %30 gibi değişen nüks oranları bildirilmiştir (111,112).

## Genel Bilgiler

**h)Kombine cerrahi:** Yukarıda sayılan cerrahi yöntemlerin kombine olarak tek seansta uygulanması da, rekkürrensi azaltma yönündeki çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Örneğin konjonktival ya da limbal konjonktival greft uygulamasıyla amniyon membran transplantasyonu bir arada yapılabilir, hatta bu kombinasyonlara mitomisin gibi kemoadjuvan bir tedavi de eklenebilir (113,114).

**4)Adjuvan tedavi:** Bu tedaviler nüksü önlemek için cerrahi tedavilerle birlikte uygulanır. Sıklıkla çıplak sklera ve primer konjonktival kapama yöntemlerine eşlik etseler de tüm cerrahi metodlar ile kombine edilebilirler.

**a)Mitomisin C:** Hücre içi DNA sentezi inhibisyonu ile mitoz bölünmeyi engelleyen antimetabolittir. Pterijum eksizyonu sonrası subkonjonktival fibrozis ve doku proliferasyonunu inhibe etmek için fibroblastik aktiviteyi durdurması amacıyla kullanılır (115).

- 1) İntraoperatif Uygulama: Pterijum alındıktan sonra açıkta kalan sklera üzerinde, %0,01- %0,05 arasındaki dilüsyonda mitomisin emdirilmiş sünger parçaları 3-5 dakika arasında bekletilir ve cerrahiye devam edilir.
- 2) Postoperatif Uygulama: Operasyon sonrası %0,01- %0,05 konsantrasyonda dilue edilerek damla formuna getirilen mitomisin C, farklı tedavi protokollerine göre günde 2 ya da 4 kez, 5 ile 14 gün arasında göze damlatılır.

Mitomisin C kullanılan pterijum eksizyonları ile ilgili yayınlara bakıldığında, nüks oranlarının çok farklı olduğu göze çarpmaktadır. Bazı uygulamalarda nüks oranı %0'lara kadar düşerken, özellikle çıplak sklera tekniği ile uygulandığında %40'lara ulaştığını görmekteyiz (116,117).

**b)Thiotepa (Triethylene thiophosphoramide):** Alkilleiyici bir ajan olan nitrojen mustardın analogu olan thiotepa, özellikle hızlı bölünen dokularda bölünme ve mitozu engeller. Cerrahi olarak eksize edildikten sonra, hasta %0,05 konsantrasyonda topikal olarak günde 4 defa olmak üzere 6-8 hafta damlatılır. Uygulama sonrası nüks oranlarına bakıldığında %0 ile %28 arasında değişken oranlar bildirilmiştir (118-119). Yan etki olarak thiotepa, göz kapağı üzerinde siyah pigmentte birikimler, ciltte hiperpigmentasyon, allerjik reaksiyon ve sklerada perforasyon gibi durumlara yol açabilmektedir (120).

## *Genel Bilgiler*

**c)5-Florourasil:** Pirimidin analogu olan bu antimetabolit, timidilat sentetazı inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu engeller. Pterjium alındıktan sonra genellikle 25 mg/ml'lik dilüsyonda, sünger parçalarına emdirilir ve 3-5 dakika çıplak sklera üzerinde bekletilir. Literatürde %11 ve %25 gibi değişen nüks oranları rapor edilmiştir (121,122). Mitomisin kadar olmasa da lokal iritan yan etkilerinin olması kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

**d)Radyoterapi:** Yüksek enerjili, beta emisyonlu radyoaktif maddelerin kullanıldığı tedavi şeklidir. Oluşan radyasyon, arteriollerin obliterasyonu ve fibroblast proliferasyonunun baskılanması şeklinde bir etkiye neden olur. Pterjium tedavisinde kullanılan radyoaktif maddeler Ruthenium 106 ve daha sıklıkla Stronsiyum 90'dır (114).

Hemen daima çıplak sklera tekniğiyle birlikte uygulanır. Pterjium eksize edildikten sonra radyoaktif plak sklera üzerine sütüre edilir ve istenen doza ulaşıncaya kadar bekletilir.

Bu yöntem için de önerilen çok sayıda tedavi protokolü ve doz şeması mevcuttur.

Genellikle 1000-7000 Gy doz aralığında, tek doz ya da bölünmüş dozlar şeklinde uygulanmaktadır. Literatürdeki rekürrens oranları %0 ve %50 arasındadır (111,113-125).

Skleral nekroz, katarakt ve endoftalmi gibi nadir ancak ciddi komplikasyonları olan, pahalı ve ekipmana dayalı, zahmetli bir prosedürdür.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. MATERYAL

#### A. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Primer Antikor (GSTS1,GSTK1,GSTZ1,MTOR)
- Sekonder Antikor (Biotinylatedsecondary antikor), (SHP125) (ScyTek Laboratories, USA)
- TBS buffer (SantaCruz)
- %30' luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Solusyonu (Sigma)
- Ksilol (Merck)
- Etanol (Merck)
- Metanol (Merck)
- Sodyum Sitrat (Sigma)
- Sitrik Asit (Sigma)
- Protein Blokajı super block (SHP125) (ScyTek Laboratories, USA)
- Streptavidin/HRP complex (SHP125) (ScyTek Laboratories, USA).
- Hematoksilen (Shandon)
- DAB (Diaminobenzidin) (SantaCruz)

#### A.1 Solusyonların Hazırlanışı

1. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Blokajı SolusyonuHazırlanışı: 30 ml %30' luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üzerine 470 ml metanol ilave edilerek hazırlandı.

## *Gereç & Yöntem*

2. Antijen Retrieval Solusyonunun Hazırlanışı (0,01 M, pH: 6.0): 2,101 gr sitrik asit (A) 100 ml distile suda; 0,1 M 14,7 gr sodyum sitrat (B) 500 ml distile suda çözüldü. 27 ml A solusyonundan, 123 ml B solusyonundan alınarak 1500 ml'ye distile su ile tamamlandı.
3. 0,005 M Tris Tamponunun Hazırlanışı: 60,55 gr trisbase, 85,20 gr NaCl 500 ml distile suda çözülür. 370 ml 1 M HCl eklenerek pH: 7,6'ya getirilip 1 lt'ye tamamlanır. (1 ml TBS 100 ml distile suyla dilüe edilerek kullanılır.)

### **B. Kullanılan Cihazlar**

- Etüv
- -20'lik derin dondurucu ve buzdolabı
- pH-metre
- Vortex
- Düdüklü tencere
- Isıtıcı
- Hassas terazi
- Olympus marka BX-51 model ışık mikroskobu
- Olympus marka DP-72 model fotoğraf makinesi

## **3.2. TANIMLAR**

Kliniğimizde (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği) 2018 Ocak ve 2018 Haziran ayları arasında pterjium ve şaşılık nedeniyle opere edilen hastaların, eksize edilen pterjium dokuları ve şaşılık cerrahisinde elde edilen sağlıklı konjonktiva dokusu patoloji bölümüne gönderildi.

Patoloji bölümünde parafin bloklar kesit alınarak boyanması için Kırıkkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalına gönderildi.

IHC uygulanan preparatlar ışık mikroskobunda boyanma şiddetine bakılarak patolojla birlikte değerlendirme yapıldı ve Olympus DP72 (Japan)

### *Gereç & Yöntem*

fotoğraf makinasıyla fotoğrafları çekildi. Değerlendirme boyanma şiddeti için; boyanma olmaması durumu (-), hafif boyanma (+1), orta şiddette boyanma (+2), şiddetli boyanma (+3) olarak değerlendirme yapıldı.

### **3.3. ÇALIŞMA**

Çalışmaya pterjium nedeniyle opere edilen 28 hasta ve şaşılık nedeni ile opere edilen 20 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan 23 hasta kadın, 25 hasta erkekti.

Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda  $44,6\pm 2,4$  yıl idi. Pterjium olgularında ise ortalama yaş  $53,7\pm 1,3$  yıl idi.

%10'luk Formalin fiksasyonunda patoloji laboratuvarına gönderilen konjonktiva biyopsileri uygun şekilde örneklendi. Dokuların iyi fikse olması ve değerlendirilebilmesi için 1 gece takip cihazında aşağıda belirtilen şekilde işlemlere tabi tutuldu.

- % 10 luk tamponlu formaldehit 1 saat,
- Su 1 saat,
- %70 alkol 1 saat,
- % 80 alkol 1 saat,
- absolu alkol 1 saat
- ksilol 1 saat,
- aseton 1 saat,
- ksilol 1 saat,
- aseton 1 saat,
- ksilol 1 saat,
- sıvı parafin 3 saat.

Bu işlemlerden sonra dokular uygun basemontlarda parafin blok haline getirildi.

Parafin bloklardan Rotary mikrotomda 3-5 mikron kalınlığında kesitler alındıktan sonra; kesitler 65 derecelik etüvde deparafinize edildi.

## *Gereç & Yöntem*

Deparafinizasyon işleminden sonra dokular Hematoksilen&Eozin (H&E) boyandı. Mikroskopta bakmaya hazır hale gelen kesitlerde Olympus BX51 (JAPAN) ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Parafin bloklar kesit alınarak boyanması için Kırıkkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalına gönderildi. Boyama için aşağıdaki basamaklar izlendi

### **I. Dokuların Deparafinizasyonu**

- 1) Etüvde 70C'de 1 saat bekletildi.
- 2) Isınmış ksilolde yarım saat bekletildi.
- 3) Etüvden çıkarıldıktan sonra soğuma işlemi için oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi.
- 4) - %90'lık alkolde 1dakika  
- %70'lik alkolde 1dakika  
- %50'lik alkolde 1dakika  
- Distile suda 1-2 dakika bekletildi.

### **II. Basamak**

- 1) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> blokajı ile endojenperoksidaz aktivasyonunun inhibisyonu için solusyonda 10dakika bekletildi.
- 2) Çeşme suyunda 5 dakika bekletildi.
- 3) Antijen Retrieval Solusyonu içinde düdüklü tencerede 3 dakika kaynatıldı.
- 4) Non spesifik boyanma inhibisyonu için "Protein Block Solution" 10 dakika uygulandı.
- 5) Primer antikor uygulandı (60 dakika)
- 6) PBS ile 3 defa yıkama yapıldı ve her yıkama 5 dakika bekletildi.
- 7) Sekonder antikor uygulandı (10 dakika)
- 8) PBS ile yıkandı (3x5 dakika)
- 9) Streptavidin-peroksidaz kompleksi uygulandı (10 dakika)
- 10) PBS ile yıkandı (3x5 dakika)

### *Gereç & Yöntem*

- 11) 10 dakika DAB uygulandı.
- 12) 1 dakika distile suda bekletildi.

### **III. Basamak: Hematoksilen Boyaması**

- 1) Hematoksilende 1 dakika
- 2) Distile suda 1 dakika
- 3) %50'lik alkolde 1 dakika
- 4) %70'lik alkolde 1 dakika
- 5) %90'lık alkolde 1 dakika
- 6) Absolü alkol-ksilolde 1 dakika
- 7) Ksilolde 10 dakika

Poly-L-lysin kaplı lamlara alınan doku kesitleri deparafinizasyon işleminden sonra immunohistokimya (IHC) yöntemi ile GSTS1 1:300, GSTK1 1:100, GSTZ1 1:250, MTOR 1:300, dilüsyonlarında yukarıda ayrıntılı olarak açıklanan prosedüre göre boyandı.

### **3.4. CERRAHİ TEKNİK**

Tüm cerrahiler lokal anestezi altında uygulandı. Pterjium gövdesi içine %2'lik jetokain (lidokain HCL) enjekte edildi. Pterjium başı 11 nolu bisturi ile korneadan ayrıldı.

Altteki tenon dokusunu da içine alacak şekilde pterjium gövdesi konjonktiva makası yardımıyla çıkarıldı. Olguların tamamında serbest konjonktival otogreft üst temporal bulber konjonktivadan hazırlandı.

Greftte tenon dokusu olmamasına dikkat edildi. Alınan greftin limbus tarafı alıcı yatağın limbusuna gelecek şekilde 10/0 nylon ile konjonktivaya tek tek sütüre edildi. Üst temporal bulber konjonktiva açıkta bırakıldı.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Hastalardan alınan örnekler 2 gruba ayrılarak istatistiksel analiz yapıldı. İstatistiksel analiz için "SPSS 16.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, Illinois)



### *Gereç & Yöntem*

İstatistik paket programı kullanıldı. Normal dağılan veriler için parametrik testler, normal dağılım göstermeyen veriler için nonparametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler hazırlanırken parametrik değerler için ortalama  $\pm$  SD, nonparametrik değerler için yüzde (%) değer kullanıldı.

İki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0.05' den küçük olması istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edildi.



**BULGULAR****4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER****A) Yaş**

Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda  $44,6 \pm 2,4$  yıl idi. Pterjium olgularında ise ortalama yaş  $53,7 \pm 1,3$  yıl idi.

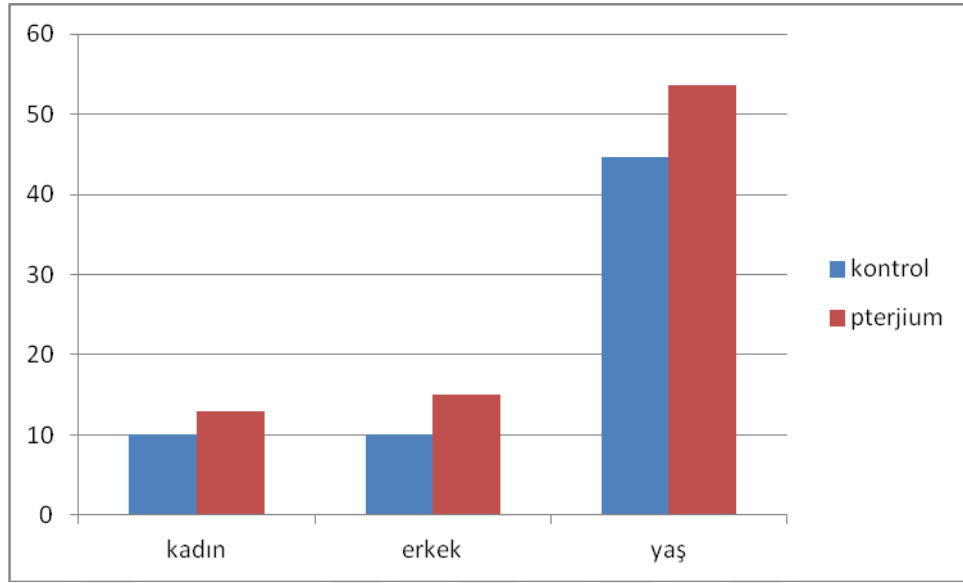
**B) Cinsiyet**

Çalışmaya alınan 48 hastanın 23 tanesi (%47,9) kadın, 25 tanesi (%52,1) erkekti. Gruplara bakıldığında ise kontrol grubundaki 20 hastadan 10 tanesi (%50) erkek, 10 tanesi (%50) kadındı. Pterjium grubunda toplan 28 hastanın 15 tanesi (%53,6) erkek, 13 tanesi(%46,4) kadındı.

**Tablo 4.1:** Gruplarda hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	<b>Ortalama Yaş (Yıl)</b>	<b>Erkek Cinsiyet</b>	<b>Kadın Cinsiyet</b>
Pterjium Grubu	53,8	15(%53,6)	13(46,4)
Kontrol Grubu	44,6	10(%50)	10(%50)

## Bulgular



Şekil 4.1: Gruplarda hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

### 4.2. EVRE

Pterjium olgularından 20 tanesi (%71,4) evre 2'de, 7 tanesi (%25) evre 3'de, 1 tanesi (%3,6) ise evre 4 idi.

### 4.3. BOYAMA SONUÇLARI

İki gruptaki toplam 48 doku örneği GST izoenzimleri ile immünohistokimyasal yöntemle boyandı. Boyanan GST alt tipleri GST-S, GST-Z ve GST-K idi.

**GST-S** boyanmasında kontrol grubundaki hastaların 18 tanesi (%90) (-) boyanma gösterirken; 2 tanesi (%10) grade 1 boyanma gösterdi. Pterjium olgularından 18 tanesi (%64,3) (-) boyanma gösterirken 6 tanesi (%21,4) grade 1 boyanma, 4 tanesi (%14,3) ise grade 2 boyanma gösterdi.

**GST-Z** boyanmasında kontrol grubundaki hastaların 11 tanesi (%55) (-) boyanma gösterirken, 7 tanesi (%35) grade 1 boyanma, 2 tanesi (%10) grade 2 boyanma gösterdi. Pterjium olgularından 13 tanesi (%46,4) grade (-) boyanma gösterirken, 14 tanesi (%50) grade 1 boyanma, 1 tanesi (%3,6) grade 2 boyanma gösterdi.

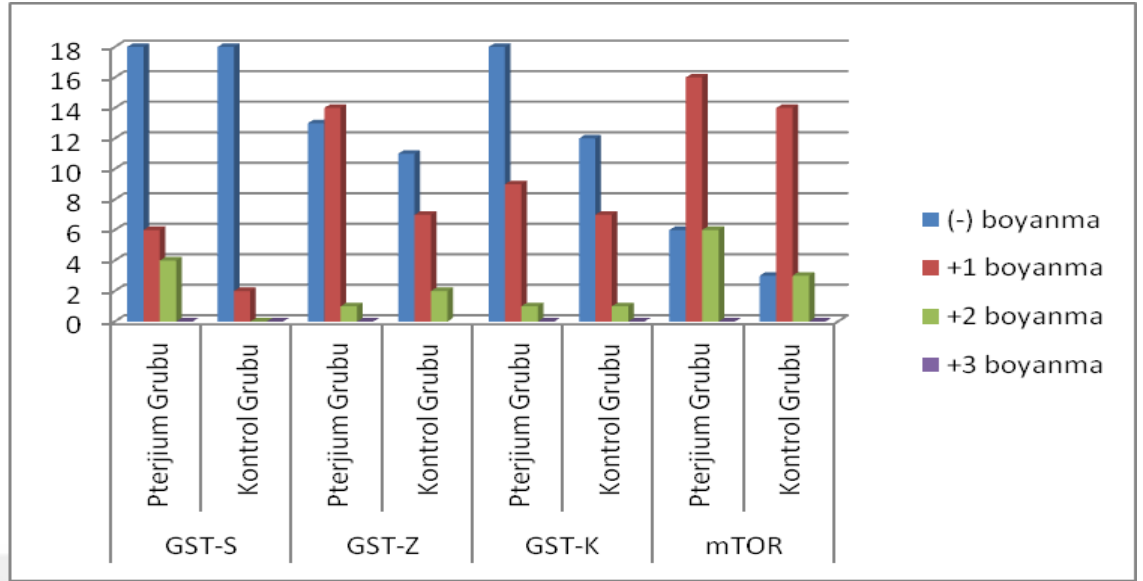
## Bulgular

**GST-K** boyanmasında kontrol grubundaki hastaların 12 tanesi (%60) (-) boyanma gösterirken, 7 tanesi (%35) grade 1 boyanma, 1 tanesi (%5) grade 2 boyanma gösterdi. Pterjium olgularından 18 tanesi (%64,3) (-) boyanma gösterirken, 9 tanesi (%32,1) grade 1 boyanma, 1 tanesi (%3,6) grade 2 boyanma gösterdi.

**MTOR** boyanmasında kontrol grubundaki hastaların 3 tanesi (%15) (-) boyanma gösterirken, 14 tanesi (%70) grade 1 boyanma, 3 tanesi (%15) grade 2 boyanma gösterdi. Pterjium olgularından 6 tanesi (%21,4) (-) boyanma, 16 tanesi (%57,1) grade 1 boyanma, 6 tanesi (%21,4) grade 2 boyanma gösterdi.

**Tablo 4.2:** Gruplara göre mTOR ve GST izoenzimlerinin boyanma oranları

		<b>(-)</b> <b>boyanma</b>	<b>+1</b> <b>boyanma</b>	<b>+2</b> <b>boyanma</b>	<b>+3</b> <b>boyanma</b>
<b>GST-S</b>	Pterjium Grubu	18 (%64,3)	6(%21,4)	4(%14,3)	0(%0)
	Kontrol Grubu	18(%90)	2(%10)	0	0(%0)
<b>GST-Z</b>	Pterjium Grubu	13(%46,4)	14(%50)	1(%3,6)	0(%0)
	Kontrol Grubu	11(%55)	7(%35)	2(%10)	0(%0)
<b>GST-K</b>	Pterjium Grubu	18(%64,3)	9(%32,1)	1(%3,6)	0(%0)
	Kontrol Grubu	12(%60)	7(%35)	1(%5)	0(%0)
<b>mTOR</b>	Pterjium Grubu	6(%21,4)	16(%57,1)	6(%21,4)	0(%0)
	Kontrol Grubu	3(%15)	14(%70)	3(%15)	0(%0)



Şekil 4.2: mTOR ve GST izoenzim boyanma sonuçları

#### 4.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı için yapılan ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Test sonuçlarına göre yaş ve cinsiyet açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Yaş için  $p=0,3$  iken, cinsiyet için  $p=0,809$  idi.

Tablo 4.3: Yaş ve cinsiyete göre grupların p değerleri karşılaştırılması

	Yaş	Cinsiyet
<b>P değeri</b>	0,3	0,809

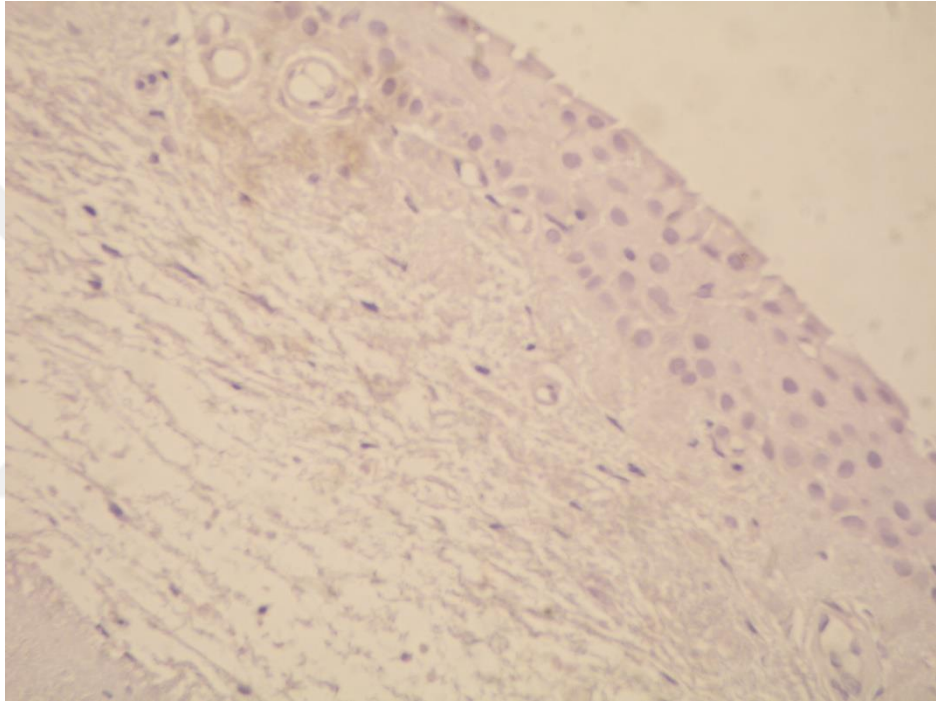
Hastaların GST boyanma derecelerinin karşılaştırılması ile yapılan analizde GST-S alt tipinde istatistiksel olarak anlamlı izlenirken, diğer alt tiplerde anlamlı farklılık izlenmedi. GST-S için p değeri 0,036 iken, GST-Z için p değeri 0,751, GST-K için p değeri 0,749 olarak hesaplanmıştır.

MTOR için p değeri ise 1,0 olarak hesaplandı.

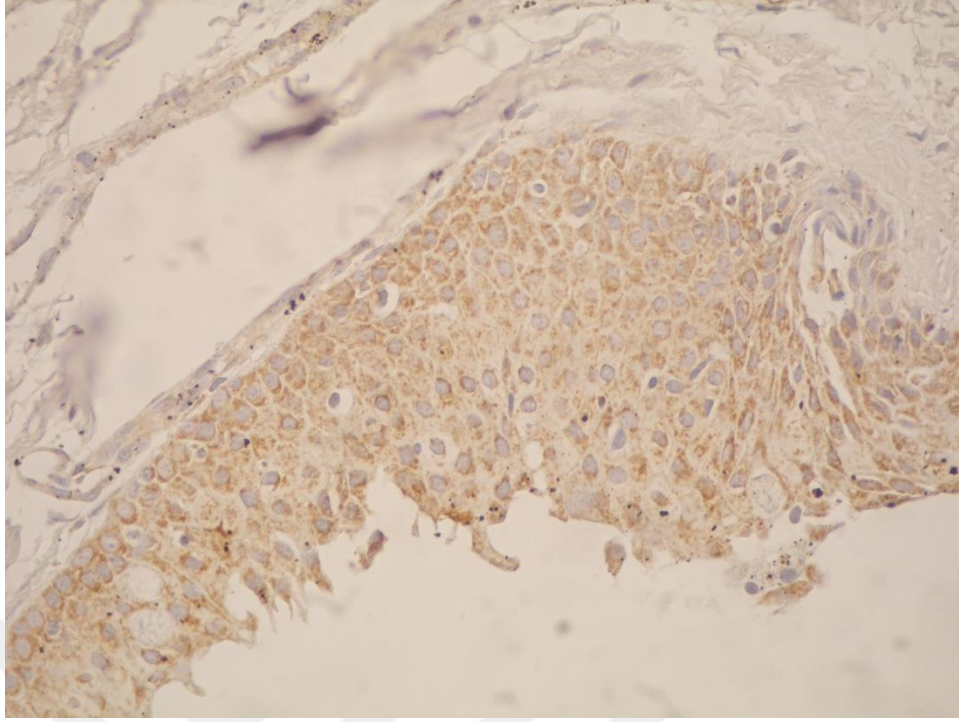
*Bulgular*

**Tablo 4.4:** mTor ve GST izoenzimlerinin pterjium ve kontrol grubu arasında karşılaştırması

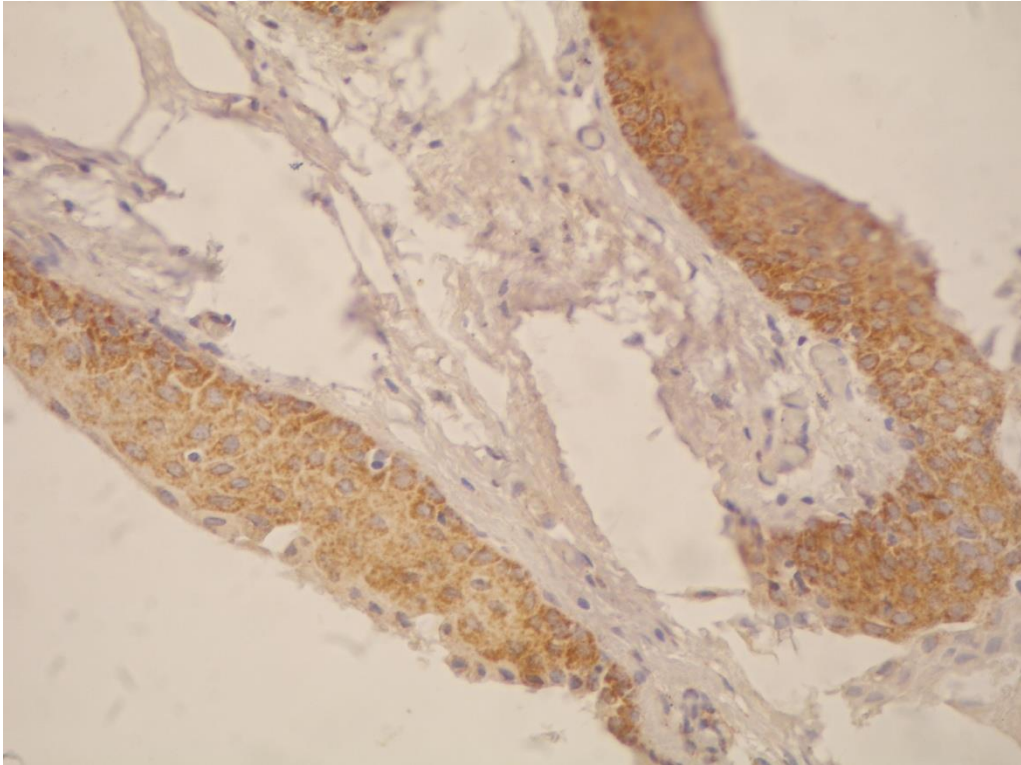
<b>GST izoenzimleri ve mTor proteini</b>	<b>P değeri</b>
<b>GST-S</b>	0,036
<b>GST-Z</b>	0,751
<b>GST-K</b>	0,749
<b>MTOR</b>	1,000



**Şekil 4.3:** İmmünohistokimyasal boyamaya göre pterjium dokusu GST-K negatif boyanma örneği



**Şekil 4.4:** İmmünohistokimyasal boyamaya göre pterjium dokusu GST-K Grade 1 boyanma örneği



**Şekil 4.5:** İmmünohistokimyasal boyamaya pterjium dokusu GST-K Grade 2 boyanma örneği

### TARTIŞMA ve SONUÇ

#### 5.1. TARTIŞMA

Pterjium, yaşadığımız coğrafyanın iklimi ve çevresel özellikleri incelendiğinde pterjiumun etyopatogenezinde birçok etkeni bulundurması sebebi ile oftalmologların sık karşılaştığı bir oküler yüzey hastalığıdır (1).

Pterjiumun belirli coğrafyada yoğunlaşması, daha sıklıkla nazalde ve interpalpebral alanda bulunması etyolojide çevresel etmenlerin suçlanmasına neden olmuştur. Sıcaklık, toz, kuru atmosfer koşulları, rüzgârlı havalar ve benzeri etmenleri birçok yazar sorumlu tutmuştur (3). Son yıllarda UV ve güneş ışığı maruziyetinin pterjium oluşmasında en önemli etken olduğu öne sürülmüştür (3).

UV ışınlarına geniş spektrumda (UVA1-2: 300-400 nm UVB: 300-320 NM) maruziyetin patogeneizde etkili olduğu bulunmuştur. Japonya'da kaynak işçilerinde ve Avustralya'nın bazı kırsal bölgelerinde yapılan çalışmalar da bu düşüncelyi destekler niteliktedir (126,133). Avustralya'da daha geniş kapsamlı bir çalışma; Avustralya yerlilerinde, yerli olmayanlara göre pterjiumun daha sık görüldüğünü saptamıştır. Bu durum yerli olmayanların daha az dışarıda zaman geçirmesine bağlanmıştır (133).

Japonya'da işçiler arasında yapılan bir çalışmada da ultraviyole ışığına maruziyeti daha fazla olan kaynak işçilerinde pterjiumun daha sık olduğu saptanmıştır. Fakat iki çalışmada da diğer oküler bulgular detaylı ele alınmadığından diğer faktörler ekarte edilememiştir (126-130,134,135).

Kimyasal iritanlar, lakrimal sekresyon azalması ve kuru iklim de tetikleyen faktörler olarak suçlanmıştır. Fakat Louisiana, Carribean Adaları gibi nemli bölgelerde de sık gözlenmesi toz ve kuruluk etmenlerinin potent olduğu görüşünü desteklememektedir (3,127,131-133,135).



## *Tartışma & Sonuç*

Son yıllarda UV ve güneş ışığı maruziyetinin pterjium oluşmasında en önemli etken olduğu öne sürülmüştür (3). Bu görüşü savunanların yaptığı bir takım çalışmalar da bunu desteklemektedir. Örneğin; ultraviyole ışığına yüksek doz maruziyet kornea üzerinde keratit gibi hasara yol açarken, düşük dozda uzun süre maruziyet kornea epitelinde hiperplazi, bowman zarında dejenerasyon, kornea üzerinde yüzeysel vaskülarizasyonlara yol açmaktadır (130).

Histolojik olarak pterjium ve pinguekula incelendiğinde büyük kısmında elastodisplazi gözlenmiştir (129-131). Bu durumun; derideki yoğun güneş maruziyeti sonrası ortaya çıkan solar dejenerasyondaki gibi aktinik hasara bağlı fibroblastlardan köken aldığı varsayılmıştır (130). Bunu destekleyen çalışma olarak; pterjium ile sağlıklı konjonktiva incelenmiş ve pterjium dokusunda subepitelyal bağ dokuda elastin anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur (136). Aynı çalışmada pterjium dokusundan elde ettiği fibroblastları in-vitro çoğaltıp UV-B maruziyeti sonrası mutasyon sayısının daha fazla olduğu gözlenmiştir (136).

Kronik UV-B radyasyonuna bağlı limbal kök hücre hasarının etyopatogeneizde suçlanması üzerine normal konjonktiva ile pterjium dokusunda pluripotent marker olan SOX2 ve OCT4 mRNA ekspresyonunu karşılaştıran bir çalışmada OCT4 ekspresyonunun pterjium dokusunda daha az olduğunu tespit etmişler ve pluripotent marker olan OCT4 genlerinin pterjium dokusunda downregülasyonunun etyopatogeneizde rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (137).

Hilgers, palpebral aralıkta uzun süre güneş ışımına maruz kalan korneal proteinlerin denatüre olarak antijenik özellik kazandığını, antikor geliştiğini ve tekrarlayan inflamatuvar sürecin fibrovasküler proliferasyonu stimüle ettiğini öne sürmüştür (2).

Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pterjiumun başlangıç aşaması kabul edilen pinguekulada, gözyaşı film tabakası incelenmiş ve pinguekula, sağlıklı konjonktiva grubu ile karşılaştırıldığında ferning testinin pinguekelada anlamlı derecede anormal olduğunu saptamışlardır ( $p<0,01$ ). Müsin tabakasındaki değişikliğin pinguekela oluşumunu indükleyen ve oküler yüzeydeki hücrelerde zaten var olan patolojiyi yansıttığını bildirmişlerdir (138).

## *Tartışma & Sonuç*

Pterjium gözlenen olgularda bir başka husus da genetik bir yatkınlık görülmesidir. Pterjiumun görülme yaşına göre değişken formlarda görülen, otozomal dominant kalıtımsal özellik gösteren olgular bildirilmiştir (33). Yine de pterjiumda kalıtımsal yatkınlık önemli bir etken olsa da; kişinin oküler muayene, mesleği gibi çevresel faktörler pterjiumun gelişmesinde daha büyük bir rol aldığı savunulmaktadır (2,129,131).

Pterjium etyopatogeneizde diğer suçlanan unsur gözyaşı salgılanma ve pompalama fonksiyonlarındaki bozulmadır. Bu durumu destekleyen çalışmalar olduğu gibi aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin ülkemizde yapılan Ergin ve ark. yaptığı bir çalışmada gözyaşı kırılma zamanının (BUT) normal olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada mukus fern testi de pterjium olgularında normal saptanmıştır (139). İshioka'nın yaptığı başka bir çalışmada ise gözyaşı kırılma zamanındaki kısılmanın anlamlı olduğunu; buna karşın mukus fern testi ve Schirmer-II testindeki azalmanın anlamlı olmadığını bildirilmiştir (140). Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kuru göz hastaları ve pterjiumu bulunan olgular arasında ilişki saptamamışlardır (141).

Etyolojide öne sürülen diğer mekanizma da immunolojik mekanizmalardır. Bazı çalışmalarda pterjium örneklerinde immünolojik hücreler araştırılmış ve lenfosit, IgE ve az oranda da IgG plazmosit infiltrasyonu ve mast hücreleri saptanmıştır (142-145). Bunun sonucunda Tip I ve Tip IV aracılı immun reaksiyonlar etyolojide suçlanmıştır (143).

Pterjiumun sık nüks etmesi ve bunun tedavisinde antimitotik ilaç kullanımı ve destekleyici radyoterapi uygulaması pterjiumun neoplazik durumlar ile benzerliğini gösterir (4-6). Yapılan bazı çalışmalarda pterjium dokusunda premalign hücrelerde gözlenen mikrosatellit instabilitesi ve heterozirosite kaybı gözlenmiştir (146,147). Bunun sonucunda pterjium spesmenlerinde onkoproteinlerin aktifleşmesinde ve neoplastik özellik gösterebilen herpes simpleks virüs (HSV) ve human papilloma virüs (HPV) virüsler aranmıştır (148-150). Özellikle HSV'nin nokta mutasyonu ve başta replikasyonun gerçekleştiği bölgelerde, yeniden gen düzenlenmesi (rearrangement) olduğu saptanmıştır (151,152).

Pterjiumda da neoplazik özelliklerin olması nedeni ile bazı çalışmalarda HSV pozitifliği araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada pterjium

## *Tartışma & Sonuç*

spesmenlerinde % 22 pozitif HSV saptanmış; fakat sağlıklı konjonktivada HSV pozitif olguya rastlamamıştır (150). Yine bir başka çalışma da pterjium dokularında %26 HSV pozitif fakat kontrol gurubunda HSV pozitiflik oranı %10 düzeyinde idi. Bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu (153).

Gangliyon hücrelerinde latent olarak kalabilen HSV nöral olmayan dokularda da latent kalabilir. Hayvan çalışmalarında HSV-1'in kronik kapak hastalıklarına ve konjonktivada lezyonlara sebep olduğu gözlenmiştir. HSV-1 insanda da konjonktivit ve blefarit gibi kronik kapak hastalarına neden olabilmektedir. Nitekim kronik konjonktival ve cilt lezyonlarının etyopatogenezi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır (150). Bunun dışında herpes simpleks virüsünün pterjium örneklerinde daha yüksek pozitif titrede olması, çevresel faktörler nedeni ile latent bulunan gangliyon hücrelerinde aktifleşmesi de etken oluyor olabileceği belirtilmiştir (154).

Pterjium dokusunun neoplazik özelliklerinden dolayı araştırılan diğer virüs human papilloma virüsü de yapılan bazı çalışmalarda normal konjonktiva dokusuna göre pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur (149,150,153,155,156).

Bu çalışmalardan bir tanesi hariç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmalar arası farklılıkların görülmesi HPV antijeninin tür ve tip spesifik antijen olması ve kullanılan teknik ile ilgili olabilir.

P53 proteininin sıkı denetimi altında gerçekleşen hücre proliferasyonu, p53 ekspresyonunun değişmesi ile hücrenin mutajenlere karşı savunmasız hale gelmesine sebep olmaktadır (149). Bunun da konjonktiva epitelinde hücre düzeyinde proliferasyon ve apoptoz mekanizmalarının dengesini bozuyor olabileceği öne sürülmüştür (153).

Pterjium spesmenlerinin incelendiği bazı çalışmalarda, epitelinde p53 tümör supressor geninin anormal ekspresyonu gösterilmiş; bu nedenle de pterjium gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (149, 153, 157,158).

Pterjium ve normal konjonktivada p53 , survivin ve PTEN gibi apoptotik ve anti-apoptotik faktörlerin koanaliz edildiği çalışmada, pterjium dokusunda artmış olan p53 /survivin kompleksine PTEN proteinin baskılayıcı rol oynayabileceği sonucuna varmışlar ve pterjium epitelindeki apoptotik

## *Tartışma & Sonuç*

hücrelerin artışına bağlı olarak, transdüksiyon yollarında, apoptotik / anti-apoptotik faktörler ile yeni bir denge oluştuğunu vurgulamışlardır (159).

Yapılan çalışmalardan bazıları bu görüşü desteklese de, aynı görüşü savunmayan çalışmalar da bildirilmiştir. Örneğin; Onur ve ark. yaptığı 38 pterjium dokusunun 3 tanesinde p53 pozitif bulunmuştur (160).

Bu görüşe karşı düşünceleri savunan çalışmalar olsa da, p53 pozitifliğinin pterjium ile kuvvetli ilişkide olduğunu savunan çalışmalar çoğunluktadır.

Birçok mekanizma etyopatogeneizde suçlansa da ,pterjiumun patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir.Pterjium ve pinguekula histolojik olarak incelendiğinde, her iki yapıda da güneş ışınlarına maruz kalan dermis hücrelerine benzer bulgular mevcuttur (161). Pterjium dokusunun histolojik yapısı, fibrovasküler proliferasyon, inflamatuvar mediatör infiltrasyonu, neovaskülarizasyon ve stroma altına uzanan epitelyal hiperplazi ile karakterizedir (162).

Wong; konjonktival damarlarda ve Bowman tabakasında nonenfektif inflamatuvar mekanizma ile anjiyogenez faktörlerinin üretildiğini öne sürmüştür (163).

Shimmura ve arkadaşları, pterjium epitelyal hücrelerde artmış telomeraz aktivitesini saptamışlar ve epitelyal hücrelerin hiperproliferasyonuna neden olabileceğini savunmuşlardır (164).

Yapılan son çalışmalar, pterjium dokusundaki epitelyal hücrelerde ve fibrovasküler tabakada, proliferasyon ile ilişkili anti-apoptotik olan bcl-2 proteinin artan ekspresyonunu, CyclinD1'in artmış ve p27 (KIP1) proteinin azalmış olduğunu ortaya koymaktadır (15,165). Bununla birlikte, pterjium epitelyal apoptozu ve hücre proliferasyonunu düzenlemekten sorumlu mekanizmaları anlamak için daha önemli ilerlemeler kaydedilmelidir.

Hücre proliferasyon ve apoptoz mekanizmalarında önemli rol oynayan mTOR; büyüme faktörleri, değişen besin şartları ve enerji dalgalanmaları gibi çevresel olaylara karşı geniş spektrumlu bir cevap oluşturmaktadır (93). mTOR, fonksiyonel ve yapısal olarak farklı multiprotein komplekslerinden oluşan 2 kompleksin (mTOR Kompleks 1 ve Kompleks 2; mTORC1, mTORC2) katalitik 20 alt ünitesidir. mTORC1 ve mTORC2 sahip olduğu yardımcı proteinler; özellikle Raptor (mTOR'un regülatör ilişkili proteini) ve

## *Tartışma & Sonuç*

Rictor (Rapamisin hassas olmayan mTOR proteini) proteinleri ile birbirinden ayırt edilirler (61-64). mTORC1 besinler özellikle glikoz, büyüme faktörleri, stres ve enerji ile düzenlenirken mTORC2 için günümüzde sadece büyüme faktörlerinin doğrudan etkisi gösterilebilmiştir (66).

Ayrıca, mTOR apoptotik hücre ölümünün düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptir. Apoptotik ölüme temelde p53, B-hücreli lenfoma 2 (BCL2), BCL2-antagonisti (BAD), p21, p27 ve c-myc gibi sinyal iletim hedefleri belirleyicidir (166). mTOR aktivasyonu hücre ölümünü düzenleyen bu molekülleri inhibe etmektedir (166). Yine başka çalışmalarda mTOR'un tümör hücre motilitesinde, anjiyogenezinde ve kanser metastazlarının regülasyonunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (167).

mTOR inhibitörlerinin meme kanseri, lenfoma, mide kanseri ve akciğer kanserinde etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. mTOR inhibitörlerinin tek ajan veya kombine tedavi olarak kullanımı, bir çok kanser tipinde 200 den fazla çalışmada test edilmiştir (168).

Bazı çalışmalar mTOR inhibitörü olan rapamisinin, kornea neovaskülarizasyonunu, transplant rejeksiyonunu ve lens epitelinin epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) 'ni inhibe ettiğini bildirmişlerdir (169-171).

Ayrıca rapamisinin, insan lens epitel hücrelerinin apoptozunu teşvik ettiği ve tavşan lens epitel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği de bildirilmiştir (172-174).

Nitekim, pterijiumda mTOR sinyalinin rolü ve potansiyel mekanizması hala bilinmemektedir. Pterijium etyopatogenezi tam olarak bilinmese de, UV ışınları, toksik çevresel faktörlerin yol açtığı limbal ve konjonktival epitel hücre hasarından kaynaklanır (174-176).

Ayrıca, tümör benzeri kontrolsüz hücre proliferasyonunun, özellikle UV radyasyonuna bağlı p53 proteinin anormal ekspresyonu sonucu ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (177).

mTOR, hücre büyümesi ve metabolizmasının hücre içi bir koordinatörüdür ve kornea, üvea ve retina kadar çeşitli oküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (178).

## *Tartışma & Sonuç*

Çalışmalar mTOR sinyallemesinin UV epitelinde malign transformasyonda, lens epitelyumunda EMT'de ve pterjium patolojisinde de rol oynayan LEC'lerin hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla, mTOR sinyallemesinin rolü pterjiumda ve potansiyel mekanizmasında hala bilinmemektedir (178,179-182).

Nitekim pterjium ve normal konjonktiva dokularının, hematoksilen eozin boyası ile boyanarak , western blot ile analiz edilen bir başka çalışmada, mTOR ve mTORC1 protein ekspresyonu normal konjonktiva ile karşılaştırıldığında pterjium dokusunda daha fazla eksprese olduğunu saptamışlardır (183).

Yine başka bir çalışmada, western blot yöntemi ile immünohistokimyasal olarak mTOR ve  $\alpha$ -smooth muscle actin (bir transdiferansiyon markerı, $\alpha$ -SMA) ekspresyon düzeyinin, pterjium dokusunda normal konjonktivaya göre daha fazla olduğunu saptamışlardır (184).

Birçok neoplastik hastalıklarda kullanılan mTOR inhibitörleri, pterjium tedavisinde potansiyel sahibi oldukları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (167,168,185).

Antimikrobiyal bir peptid olan AMP'ler oküler yüzeydeki bulunan bağışıklık sisteminin bir üyesi olarak görev yapar ve bu peptitler çok işlevlidir ve antimikrobiyal etkilere ek olarak proliferasyon, sitokin üretimi, kemotaksis, mast hücre stimülasyonu ve histamin salınımı gibi birçok özelliğe sahiptir (186).

AMP'ler, eksojen patojenlere karşı doğuştan gelen immün reaksiyonun bir parçası olan savunma mekanizmalarından birini sağlar. AMP'ler alfa defensin ve beta defensin olarak iki gruba ayrılır (187).

İnsan alfa-defensin ekspresyonunun, fibrovasküler proliferasyon ya da ilişkili inflamasyon nedeniyle pterjiumlu hastaların gözyaşı sekresyonunda arttığı gösterilmiştir (188).

HBD-2 (human beta defensin-2) ekspresyonunun konjonktival ve korneal epitelyal hücrelerden proinflamatuvar sitokinler ile upregülasyon ile düzenlendiği de gösterilmiştir (189,190).

Yapılan bir çalışmada beta-defensin (HBD) ve katelisidin ekspresyonu pterjium dokusu ve normal konjonktiva ile karşılaştırıldığında HBD-2

## *Tartışma & Sonuç*

ekspresyonunun pterjium dokusunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmış ve pterjium etyopatogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır (191).

Glutasyon-s transferazlar memeli hücrelerinde yaygın olarak bulunan sitozolik enzimlerdir. Eksojen kimyasalları faz 2 reaksiyonları ile detoksifiye eden bu enzimler bunun yanında endojen olarak oluşan reaktif oksijen radikallerini ve lipid peroksidasyon ürünlerini detoksifiye edebilir. Özellikle kanserlerde yeri anlaşılmaya çalışılan bu enzimlerin karsinogeneze karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (192-195).

GST izozimleri kansere karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülse de bazı araştırmalarda GST'lerin kanser tedavisinde verilen kemoterapotikleri faz 2 reaksiyonlarla elemine ettiğini veya bu tedavilerin kanser hücrelerinde oluşturduğu reaktif oksijen radikallerini detoksifiye ederek ilaç rezistansına yol açtığı da öne sürülmüştür (196,197).

İnsanlarda 8 GST alt tipi bulunur ve bu izoenzimler insan lens, kornea ve retinada purifiye edilmiştir (198,199). Bunlar GST alfa, omega, teta, zeta, pi sigma, kappa ve mü alt tipleridir (200).

Literatürde GST izoenzimleri arasında özellikle murin hepatoselüler kanser modellerinde GST-P ekspresyon düzeyi oldukça sensitif olduğunu bildirilmiştir (201).

Başka bir çalışmada GST-P izoenzimiminin ekspresyonun arttığını ve retinoblastomada iyi diferansiasyonun göstergesi olarak marker olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (202).

Liang ve arkadaşları GST-A ekspresyonunun, retina pigment epitelyum hücrelerinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile indüklenen oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal DNA hasarından korunmasını önlediğini göstermiştir (203).

İmmünohistokimyasal yöntemle GST araştırılan kliniğimizde gerçekleştirilen benzer bir çalışmada GST-A, GST-M, GST-T ve GST-P izoenzimleri pterjium dokusu ve normal konjonktiva dokusu ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında GST-M ve GST-A ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, GST-P ve GST-T ekspresyon düzeyi pterjium dokusunda kontrol grubuna göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (204). Pterjium dokusunda GST-P

## *Tartışma & Sonuç*

ve GST-T ekspresyon düzeyinin yüksek olması, UV maruziyeti sonrası oluşan serbest radikal oluşumuna kompensatuar bir yanıt olduğunu ve pterjiumun oksidatif stres sonucu oluşabileceği sonucuna varmışlardır (204).

Yapılan bir başka çalışmada immünohistokimyasal yöntemle araştırılan GST-P ve doku transglutaminaz ekspresyon düzeyi pterjium ve psödopterjium ile normal konjonktiva dokusunda karşılaştırmış olup, iki marker da pterjium ve psödopterjium dokusunda güçlü boyanma gösterdiğini saptamışlardır (205).

Bizim çalışmamızda GST ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, GST-S düzeyi pterjium dokusunda sağlıklı konjonktivaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Diğer izoenzimlerden GST-Z ve GST-K ekspresyon düzeyleri arasında herhangi bir istatistiksel anlam saptanmamıştır. Bu çalışma pterjium dokusunda GST-Z, GST-K ve GST-S alt tiplerini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Pterjium gelişmesinde çevresel faktörler önemli bir etkidir. Bu faktörlerin başında UV ışınları gelse de diğer toksik çevresel faktörler de önemli sebeplerdendir. Bizim çalışmamızda hastaların pterjium gelişmesine neden olacak çevresel faktörler irdelenmemiştir. Dolayısı ile GST izoenzimleri ve çevresel faktörler arasındaki ilişki ortaya konamamıştır.

## **5.2. TEZİN KISITLILIKLARI**

Bu çalışmanın kısıtlılıkları aşağıda sıralanmıştır :

- Çalışmadaki hasta sayısının sınırlı olması ve
- İmmünohistokimyasal boyama yanında enzim aktivitesi ve genotip değerlendirmesi yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

## **5.3. SONUÇ**

Pterjium dokusu etyopatogenezi tam olarak bilinmese de kozmetik sorunlara yol açabilir ve hastada kırma kusuru oluşmasına ve optik aksı kapatarak görme düzeyinin azalmasına yol açabilir.



## *Tartışma & Sonuç*

Tedavi edilmediği takdirde görme kaybı en önemli morbidite sebebi olabilen pterjiumun patogenezindeki mekanizmaları anlamak tanı ve tedavi basamağında oftalmologlara yardımcı olabilir. Daha çok karsinogeneizde araştırılan moleküllerden GST enzimleri ve hücre proliferasyon regülatörü mTOR proteini hücre hasarını ve dolayısıyla karsinogenezi azaltan proteinlerdir.

Biz bu çalışmada GST izoenzimleri ve hücre sinyal yolağında görevli mTOR proteinin pterjium dokusunda yeri olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamızda GST-S düzeyi pterjium dokusunda sağlıklı konjonktivaya göre anlamlı yüksek bulunurken, diğer GST-Z, GST-K ve mTOR proteini bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak GST-S düzeyindeki artışın, pterjium etyopatogenezinde rol oynayan oksidatif strese karşı koruyucu olarak oluşmuş olabileceğini düşündürmektedir.

## Kaynaklar

- 1) Grimmet MR, Holland EJ: Management of pterygium. In: Cornea, Surgery of Cornea and conjunctiva. Eds: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ Mosby St. Louis Vol III, 1997; Chap 153, 1873-1875.
- 2) Hilgers JHC. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. Am J Ophthalmol 1960; 50: 635-644.
- 3) Duke-Elder SS. Diseases Of The Outher Eye. System Of Ophthalmology. G.Britain. The C.V.Mosby Company. 1970, 573-583. 8-34. Hilgers JHC. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. Am J Ophthalmol 1960; 50: 635-644.
- 4) Prabhasawat P, Barton K, Burkett G. Comparison of conjonctival autogrefts, amniotic membrane grefts and primary closure for pterygium excision. Ophthalmology 1997;104:974-985.
- 5) Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. Br J Ophthalmol 1998; 82:235-240.
- 6) Kim JC, Tseng SCG. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 1995; 14: 473-484.
- 7) Kang DH, See LC, Liav SB, Tsai RTF. Amniotic membrane graft for primary pterygium comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. Br J Ophthalmol 2000; 84:973-978.
- 8) Eaton, D.L. And Bammler, T.K. Concise review of glutathione S-transferase and their significance to toxicology. Toxicological sciences, 1999; 49: 156-164.
- 9) Bai, X. et al. Rheb activates mTOR by antagonizing its endogenous inhibitor, FKBP38 2007; 318, 977-980.

- 10) Bridgeman, B. B. et al. Inhibition of mTOR by apigenin in UVB-irradiated keratinocytes: A new implication of skin cancer prevention. *Cellular signalling* 2016; 28, 460–468.
- 11) Gao Y, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z, Gao F. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and sporadic colorectal cancer risk: An updating meta-analysis and HuGE review of 36 case-control studies. *Ann Epidemiol.* 2010; 20(2):108-121.
- 12) Heagerty A, Smith A, English J, Lear J, Perkins W, Bowers B, Jones P, Gilford J, Aldersea J, Fryer A, Strange RC. Susceptibility to multiple cutaneous basal cell carcinomas: significant interactions between glutathione S-transferase GSTM1 genotypes, skin type and male gender. *Br J Cancer.* 1996 Jan; 73(1): 44-48.
- 13) Abel EL, Angel JM, Riggs PK, Langfield L, Lo HH, Person MD, Awasthi YC, Wang LE, Strom SS, Wei Q, DiGiovanni J. Evidence that Gsta4 modifies susceptibility to skin tumor development in mice and humans. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 3;102(21):1663-1675.
- 14) Bengisu Ü.Göz hastalıkları, konjonktiva hastalıkları 1998; 4:51-53.
- 15) Kracher JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea.* St Luis: Mosby1997; 1: 3-27.
- 16) Thift RA, Friend J. Ocular surface evaluation. In Francois J, Brown SI, Itoi M, Editors: *Proceedings of the Symposium of the International Society for Corneal Research (Doc ophthalmol Proc series 20)* Junk, The Netherlands, 1980.
- 17) Baum J. A histochemical study of corneal respiratory enzymes, *Arch Ophthalmol* 1963; 70:59.
- 18) Records RE. The Conjunctiva and lacrimal system. In Tsman W, Jeager EA, Editors; *Duane's Foundations of clinical ophthalmology,* Philadelphia, JB Lipincott.1994.
- 19) Shapiro MS, Friend J, Thoft RA. Corneal reepitalization from conjunctiva, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21:35.

- 20) Thoft RA, Friend J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:14-20.
- 21) Wilhelmus KR, Huang AJW, Hwwang DG, Parrish CM, Sutpuin JE, Whitsett, JC, External Disease and Cornea Basic Science Course American Academy of Ophtrhalmology 1999-2000;(8): 11-13, 39-54.
- 22) Hall PA, Watt FM; Stem Cells: The generation and maintenance of celluler diversity. *Development* 1989;106; 619.
- 23) Hume WJ, Potten CS; The ordered columnar structure of mouse filiform papillae. *J Cell Sci* 1976; 22; 419.
- 24) Lauker RM, Dong G, Chen SZ, et al: Relative proliferative rates of limbal and corneal epithelia: Implications of corneal epithelial migration, circadien rhyt and suprabasally located DNA synthesizing keratinocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32; 1864.
- 25) Schermer A, Galvin S, Sun T-T: Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests a limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol* 1986; 49,103.
- 26) Zieske JD, Bukusoglu G, Yankauckas MA: Characterization of a potential marker of corneal epithelial stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*: 1992; 33, 143.
- 27) Pizzarello LD, Jacobiec FA; Bowen's Disease of Conjunctiva. Amisnomer, In Jacobiec FA (ed); *Ocular and adnexial Tumors*. B110.Friedenwald JS, BushkeW: Some factors concerned in the miotic and wound healing activities of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1944; 42: 371.
- 28) Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-descemet's layer (Dua's Layer), *Ophthalmology* 2013;120:1778-1785.
- 29) Buratto L,Phillips RL, Carito G:Ptergium Surgery. Buratto L,Phillips RL, Carito G,eds. Thorofare, SLACK Inc.2000.
- 30) Arffa RC: Grayson's Disease of the Cornea. Kist K,ed.St. Louis: Mosby Year Book 1991; 342-345.

- 31) Durukan A, Doğan H: Pterjiyum eksizyonundan sonra mitimisin-C uygulama sonuçları.MN Oftalmoloji 1998;5: 262-264.
- 32) Tasman W, Jaeger EA: The tear film. In: Duane' s ophthalmology on CD ROM, Foundation of Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002; 6: 35.
- 33) Verlee DL. Ophthalmic survey in the Solomon Islands. Am j Ophthalmol, 1986; 66: 304.
- 34) Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalance, demography and risk factors. Ophthalmic Epidemiol, 1999; 6(3): 219-228.
- 35) Rojas Jr, Malaga H. Pterygium in Lima, Peru. Ann Ophthalmol, 1986; 18: 147-149.
- 36) Forsius H, Maertens K, Fellman J. Changes of the eye caused by the climate in Rwanda, Africa. Ophthalmic Epidemiol, 1995; 2: 107-113.
- 37) Cameron ME. Pterygium throughout the world. Springfield, III: Charles C Thomas, 1965.
- 38) Buratto L, Phillips RL, Carito G. Pterygium Surgery, Thorofare: Slack Incorporated, 2000.
- 39) Duke-Helder S. Pterygium. In: Duke-Helder. Diseases of the outer eye. Conjunctiva. In: System of ophthalmology, vol 8; pt.1, St. Louis, C.V Mosby, 1965; 573-585.
- 40) Buratto L, Phillips RL, Carito G. Pterygium Surgery, Thorofare: Slack Incorporated, 2000.
- 41) Wang X, Huang ZH. Predictive potential role of glutathione S-transferase polymorphisms in the prognosis of breast cancer. Genet Mol Res. 2015; 14(3): 10236-10241.
- 42) Harper's Illustrated Biochemistry, 28.edition. Robert K. Murray, David A Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Victor W. Rodwell, P. Anthony Weil, Chapter 53 ; 1199-1200.
- 43) Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. Biochemistry (Mosc). 2014; 79(13): 1562-1583.

- 44) Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2005; 45: 51-88.
- 45) Mannervik B., Awasthi Y.C., Board P.G., Hayes J.D., Di Ilio C., Ketterer B., et.al., Nomenclature for human glutathione transferases. Biochem. J. 1992; 282; 305-308.
- 46) Wang X, Huang ZH. Predictive potential role of glutathione S-transferase polymorphisms in the prognosis of breast cancer. Genet Mol Res. 2015; 14(3): 10236-10241.
- 47) Ellis N, Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE: Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. J Clin Pathol 1984; 37:2000-2006.
- 48) Arias, I. M., Jakoby, W.B., Glutathione: Metabolism and Function. Kroc. Found. 1976; Series, 6,335.
- 49) Boyer, T.D., The Glutathione S-transferases: An Update Hepatology. 1989; 9(3), 486- 496.
- 50) McIlwain CC, Townsend DM, Tew KD. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. Oncogene. 2006 Mar 13; 25(11): 1639-1648.
- 51) Cho, S.-G., Lee, Y.H., Park, H.-S., Ryoo, K., Kang, K.W., Park, J. ve diğ erleri. Glutathione S-transferase mu modulates the stress-activated signals by suppressing apoptosis signal-regulating kinase 1. Journal of Biological Chemistry, 2001; 276 (16), 12749-12755.
- 52) Wang, Arifoglu, P., Ronai, Z., Tew, K.D. Glutathione S-transferase P1-1 (GSTP1-1) inhibits c-Jun N-terminal kinase (JNK1) signaling through interaction with the C terminus. Journal of Biological Chemistry, 2001; 276 (24), 20999-21003.
- 53) Board PG. The omega-class glutathione transferases: structure, function, and genetics. Drug Metab Rev. 2011 May;43(2):226-235.

- 54) Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 848595.
- 55) Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev* 2006; 5: 671- 678.
- 56) Seghal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28: 727-732.
- 57) Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18: 1926-1935.
- 58) Sengupta, S., T.R. Peterson, and D.M. Sabatini, Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*, 2010; 40(2): 310-322.
- 59) Yang, H., et al., mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*, 2013; 497(7448): 217-223.
- 60) Yang, Q. and K.L. Guan, Expanding mTOR signaling. *Cell Res*, 2007; 17(8): 666-681.
- 61) Hara, K., et al., Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action. *Cell*, 2002; 110(2): 177-189.
- 62) Kim, D.H., et al., mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell*, 2002; 110(2): 163-175.
- 63) Sarbassov, D.D., et al., Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol*, 2004; 14(14): 1296-1302.
- 64) Benirschke, K., Kaufmann, P., Baergen, R. N. *Pathology of The Human placenta*. Fifth edition, 2006, New York: Springer.
- 65) Zoncu, R., A. Efeyan, and D.M. Sabatini, mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011; 12(1): 21-35.

- 66) Cargnello, M., J. Tcherkezian, and P.P. Roux, The expanding role of mTOR in cancer cell growth and proliferation. *Mutagenesis*, 2015; 30(2): 169-176.
- 67) Ma, X.M. and J. Blenis, Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009; 10(5): 307-318.
- 68) Kamada, Y., et al., Tor2 directly phosphorylates the AGC kinase Ypk2 to regulate actin polarization. *Mol Cell Biol*, 2005; 25(16): 7239-7248.
- 69) Schmidt, A., et al., The yeast phosphatidylinositol kinase homolog TOR2 activates RHO1 and RHO2 via the exchange factor ROM2. *Cell*, 1997; 88(4): 531-542.
- 70) Facchinetti, V., et al., The mammalian target of rapamycin complex 2 controls folding and stability of Akt and protein kinase C. *EMBO J*, 2008; 27(14): 1932-1943.
- 71) Garcia-Martinez, J.M. and D.R. Alessi, mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J*, 2008; 416(3): 375-385.
- 72) Ikenoue, T., et al., Essential function of TORC2 in PKC and Akt turn motif phosphorylation, maturation and signalling. *EMBO J*, 2008; 27(14): 1919-1931.
- 73) Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto I. Elastodysplasia and elastodystrophy, the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmol*, 1983; 90(1): 96-109.
- 74) Cordelia C, Liu VP, Tan DTH. Ocular surface changes in pterygium. *Cornea*, 2002; 21(1): 38-42.
- 75) T, Richard C, Trinquand C: Topical indomethacin solution versus dexamethasone solution for treatment of inflamed pterygium and pinguecula: A prospective randomized clinical study. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:148-152.



- 76) Ermiş SS, İnan ÜU, Öztürk F: İltihabi pterjiyum ve pinguekült tedavisinde topikal indometazin ve florometolonun karşılaştırılması. T Klin J Ophthalmol 2002; 11:17-181.
- 77) 106. Jaros PA, De Louis VP. Pingecula and pterygia. Surv Ophthalmol 1998; 33;41-49.
- 78) Buratto L, Phillips RL, Carito G: Pterygium Surgery. Buratto L, Phillips RL, Carito G, eds. Thorofare, SLACK Inc. 2000.
- 79) Oldenburg JB, Grabus J, McDonnell JM, McDonnell PJ: Conjunctival pterygia: mechanism of corneal topographic changes. Cornea 1990;9: 200-204.
- 80) Saifuddin S, Baum KL: Recurrent pterygia, laser therapy: a preliminary report. Indian J Ophthalmol 1993; 41: 17-19.
- 81) Arffa RC: Grayson's Disease of the Cornea. Kist K, ed. St. Louis: Mosby Year Book 1991;342-345.
- 82) Cionni RJ, Watanabe TM. Historical background. In: Buratto L, Phillips RL, Carito G eds. Pterygium
- 83) Buratto L, Phillips RL, Carito G. Pterygium Surgery, Thorofare: Slack Incorporated, 2000.
- 84) Saifuddin S, Baum KL. Recurrent pterygia- laser therapy: a preliminary report. Indian J Ophthalmol, 1993; 41(1): 17-19.
- 85) Apaydın KC, Duranoğlu Y, Saka O, Demirbaş NL. Argon laser treatment of pterygium. Ann Ophthalmol, 2002; 34: 26-29.
- 86) Peiretti E, Dessi S, Putzolu M, Fossarello M. Hyperexpression of low-density lipoprotein receptors and hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A-reductase in human pinguecula and primary pterygium. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004; 45(11): 3982-3985.
- 87) Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Perra MT, Sera A. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin: a preliminary report. Cornea, 2004; 23(4): 330-338.

- 88) Talu H, Taşındı E, Çiftçi F, Yıldız TF. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium. *J Cataract Refract Surg*, 1998; 24(10): 1326-1332.
- 89) Krag S, Ehlers N. Excimer laser treatment of pterygium. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1992; 70: 530-533.
- 90) Tsubota K. Application of erbium: YAG laser in ocular ablation. *Ophthalmologica*, 1990; 200: 117-122.
- 91) Nakamura K, Bissen-Miyajima H, Shimmura S, Tsubota K. Clinical application of Er: YAG laser for the treatment of pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000; 31(1): 8-12.
- 92) Arffa RC: Grayson's Disease of the Cornea. Kist K, ed. St. Louis: Mosby Year Book 1991:342-345.
- 93) Kır E, Denizli L, Özkan SB, Dayanır V: Açık sklera yöntemi ile pterjium cerrahisinde erken postoperatif komplikasyonlar. *T. Oft. Gaz.* 2002; 32: 607-610.
- 94) Özcan AA, Ersöz TR, Yağmur M, Öksüz H: Nüks pterjiumda cerrahi: konjonktiva ve amniotik membran transplantasyonu. *MN Oftalmoloji* 2003; 10: 50-53.
- 95) Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*, 1995; 120(2): 151-160.
- 96) Tan DT, Chee SP, Dear KB, Lim AS. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrences in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115: 1235-1240.
- 97) Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol*, 2003; 48(2): 145-180.
- 98) Anduze AL. Merest sclera technique for primary pterygium surgery. *Ophthalmic Surg*, 1989; 20: 892-894.

- 99) Riordan-Eva P, Kielhorn I, Ficker LA, et al. Conjunctival autografting in the surgical management of pterygium. *Eye*, 1993; 7: 634-638.
- 100) Lei G. Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80(1): 33-34.
- 101) Akura J, Kaneda S, Matsuura K, Setogawa A, Takeda K, Honda S. Measures for preventing recurrence after pterygium surgery. *Cornea*, 2001; 20(7): 703-707.
- 102) Frau E, Labetoulle M, Lautier-Frau M, Hutchinson S, Offret H. Corneo-conjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004; 82 (1): 59-63.
- 103) Oguz H, Kilitcioglu A, Yasar M. Limbal conjunctival mini- autografting for preventing recurrence after pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2006 Mar-Apr; 16(2):209-213.
- 104) Gris O, Guell JL, del Campo Z. Limbal-conjunctival autograft transplantation for the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmology*, 2000; 107(2): 270-273.
- 105) Young AL, Leung GYS, Wong AKK, Cheng LL, Lam DSC. A randomised trial comparing 0, 02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Br J Ophthalmol*, 2004; 88: 995-997.
- 106) Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, Gangopadhyay N, Sridhar MS, Garg P, Aasuri MK, Nutheti R, Rao GN. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye (Electronic Journal)*, 2004 Oct.
- 107) Ma DHK, See LC, Liau SB, Tsai RJF. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparision with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84: 973-978.
- 108) Ma DHK, See LC, Hwang YS, Wang SF. Comparision of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterygia. *Cornea*, 2005; 24: 141-150.

- 109) Essex RW, Snibson GR, Daniell M, Tole DM. Amniotic membrane grafting in the surgical management of primary pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2004; 32(5): 501-504.
- 110) Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea*, 2004; 23(5): 458-463.
- 111) de Kezier RJ, Swart-van den Berg M, Baartse WJ. Results of pterygium excision with Sr 90 irradiation, lamellar keratoplasty and conjunctival flaps. *Doc Ophthalmol*, 1987; 67: 33-44.
- 112) Laughrea PA, Arentsen JJ. Lamellar keratoplasty in the management of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg*, 1986; 17: 106-108.
- 113) Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology*, 2003; 110: 119-124.
- 114) Sangwan VS, Murthy SI, Bansal AK, Rao GN. Surgical treatment of chronically recurring pterygium. *Cornea*, 2003; 22(1): 63-65.
- 115) Anduze AL. Pterygium surgery with mitomycin-C: Ten-year results. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2001; 32: 341-345. *Surgery, Thorofare: Slack Incorporated*, 2000; 5-6.
- 116) Singh G, Wilson MR, Foster CS. Long-term follow-up study of mitomycin eye drops as adjunctive treatment of pterygia and its comparison with conjunctival autograft transplantation. *Cornea*, 1990; 9: 331-334.
- 117) Lam DS, Wong AK, Fan DS, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30 month follow-up study. *Ophthalmology*, 1998; 105: 901-904.
- 118) Meacham CT. Triethylene thiophosphoramidate. In the prevention of pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol*, 1962; 54: 751-753.
- 119) Ngoy D, Kayembe L. A comparative study of thio-tepa and mitomycine C in the treatment of pterygium. Preliminary results. *J Fr Ophthalmol*, 1998; 21(2): 96-102.

- 120) Farrell PL, Smith RE. Bacterial corneoscleritis complicating pterygium excision. *Am J Ophthalmol*, 1989; 107(5): 515-517.
- 121) Bekibele CO, Baiyeroju AM, Ajayi BGK. 5-Fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract*, 2004; 58(10): 920-923.
- 122) Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery. *Cornea*, 2003; 22(6): 522-526.
- 123) Hurby G, Christie D. Reirradiation for recurrent pterygia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 35: 635.
- 124) Şimşek T, Günalp İ, Atilla H. Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol*, 2001; 11(2): 126-132.
- 125) Amano S, Motoyama Y, Oshika T, Eguchi S, Eguchi K. Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*, 2001; 85(1): 121.
- 126) Moran D.J., Hollows F.C. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 343-346.
- 127) Taylor HR Aetiology of climatic droplet keratopathy and pterygium. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 154-163.
- 128) Taylor HR, West S, Munoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM. The longterm effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 99-104.
- 129) Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 734-739.
- 130) Hecht F, Shoptaugh MG. Winglets of the eye: dominant transmission of early adult pterygium of conjunctiva. *J Med Genet* 1990; 27: 392-394.
- 131) Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium *Eye* 1989; 3: 218-226.
- 132) Detels R, Dhir SP. Pterygium: a geographical study. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 485-491.

- 133) Karai I, Horiguchi S. Pterygium in welders. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 347-349.
- 134) Mc Carty C, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 289-292.
- 135) Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Emmett EA. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1481-1484.
- 136) Wang J, Hu FR, Chen PJ, Lin CT. Mechanism of abnormal elastin gene expression in the pinguecular part of pterygia. *Am J Pathol* 2000; 157: 1269-1276.
- 137) Shirzadeh E, Najafi M, Nazarzadeh M, Fazli G, Falanji F, Aldaghi LS, Rad A. Expression of Pluripotency Markers, SOX2 and OCT4, in Pterygium Development. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2018; 28(2):155-162.
- 138) Oguz H, Karadede S, Bitiren M, Gurler B, Cakmak M. Tear functions in patients with pinguecula *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Jun; 79(3):262-265.
- 139) Ergin A, Bozdoğan Ö. Study on tear function abnormality in pterygium. *Ophthalmologica* 2001; 215: 204-208.
- 140) Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K. Pterygium and dry eye. 2001; 215: 209-211.
- 141) Goldberg L, David R. Pterygium and its relationship to dry eye in Bantu. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 720-721.
- 142) Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 225-228.
- 143) Ersöz C. Pterygium etyopatogenezi: immünohistokimyasal yöntemlerle 25 olguda araştırma. Adana 1990 Uzmanlık Tezi.
- 144) Nakagami T, Murakami A, Okisaka S, Ebihara B. Mast cells in pterygium. *Jap J Ophthalmol* 1999; 43(2): 75-79.

- 145) Butrus SI, Ashraf F, Laby D, Rabinowitz AI, Tabbara SO, Hidayat AA. Increased numbers of mast cells in pterygia. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(2): 236.
- 146) Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsamparlakis J. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br. J Ophthalmol* 1997; 81: 493-496.
- 147) Detorakis ET, Sourvinos G, Tsamparlakis J, Spandidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1324-1328.
- 148) Chowers I, Pe'er J, Zamir E, Livni N, Ilsar M, Pery JF. Proliferative activity and p53 expression in primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001; 108: 985-988.
- 149) Dushku N, Hatcher SLS, Albert DM, Reid TW. P53 expression and relation to human papillomavirus infection in pinguecula, pterygia, and limbal tumors. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1593-1599.
- 150) Detorakis ET, Sourvinos G, Spandidos DA. Detection of herpes simplex and human papillomavirus in ophthalmic pterygium. *Cornea* 2001; 20: 164-167.
- 151) Cox M, Maitland N, Scully C. Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 29: 215-219.
- 152) Galloway DA, McDougall JK. Alterations in cellular phenotype induced by herpes simplex viruses. *J Med Virol* 1990; 31: 36-42.
- 153) Aslankurt M. Pterygium etiyopatogenezinde HSV, HPV ve p-53, Bcl-2'nin rolü. *Erzurum* 2002. Uzmanlık tezi.
- 154) Green MT, Rosborough JP, Dunkel EC. In vivo reactivation of herpes simplex virus in rabbit trigeminal ganglia: electrode model. *Infect Immun* 1981; 34: 69-74.

- 155) Gallagher MJ, Giannoudis A, Herrington CS, Hiscott P. Human papillomavirus in pterygium. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 782-784.
- 156) Varinli S, Varinli İ, Köksal Erkişi M. Human papillomavirus in pterygium. *Cent Afr J Med* 1994; 40: 24-26.
- 157) Tan DTH, Lim Asm, Goh HS, Smith DR. Abnormal expression of the p53 tumor suppressor gene in conjunctiva of patients with pterygium. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 404-405.
- 158) Tan DTH, Tang WY, Liu YP, Goh HS, Smith DR. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 212-216.
- 159) Konstantopoulou K, Tsiambas E, Baliou E, Lazaris AC, Kavantzias N, Karameris A, Fotiades PP, Asproudis I, Ragos V, Vilaras G, Patsouris E, Konstantopoulou K, Tsiambas E, Baliou E, Lazaris AC, Kavantzias N, Karameris A, Fotiades PP, Asproudis I, Ragos V, Vilaras G, Patsouris E. Deregulation of p53/survivin apoptotic markers correlated to PTEN expression in pterygium neoplastic cells. *J BUON*. 2018;23(3): 826-831.
- 160) Onur C, Orhan D, Orhan M. Expression of p53 protein in pterygium. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8: 157-161
- 161) Spencer, W.H : *Ophthalmic pathology: an atlas and textbook*, 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1996; pp, 235-239.
- 162) Hou, A., Law, K. P., Tin, M. Q., Lim, Y. P. & Tong, L. In vitro secretomics study of pterygium-derived fibroblasts by iTRAQ-based quantitative proteomics strategy. *Experimental eye research*. 2016; 153, 14–22.
- 163) Wong, W.W. : A hypothesis on the pathogenesis of pterygium. *Ann. Ophthalmol*. 1978; 10: 303.
- 164) Shimmura S, Ishioka M, Hanada K, Shimazaki J, Tsubota K. Telomerase activity and p53 expression in pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1364-1369.



- 165) Cui, Y. H. et al. Regulation of Apoptosis by miR-122 in Pterygium via Targeting Bcl-w. *Investigative ophthalmology & visual science* 57.2016; 3723–3730.
- 166) Küçüköner M, Işıkdöğün A. Kanser tedavisinde mTOR inhibitörleri. *Dicle Tıp Derg* 2013; 40: 156-160.
- 167) Zhou H, Huang S. mTOR signaling in cancer cell motility and tumor metastasis. *Crit Rev E*.
- 168) Yekaterina Y. Zaytseva, Joseph D. Valentino, Pat Gulhati, B. Mark Evers. mTOR inhibitors in cancer therapy. *Cancer Letters* 2012;319:1-7. *ukaryot Gene Expr* 2010; 20: 1-16.
- 169) Shin, Y. J. et al. Chemical injury-induced corneal opacity and neovascularization reduced by rapamycin via TGF-beta1/ERK pathways regulation. *Investigative ophthalmology & visual science* . 2013; 54: 4452–4458.
- 170) Zhu, J. et al. Systemic application of sphingosine 1-phosphate receptor 1 immunomodulator inhibits corneal allograft rejection in mice. *Acta ophthalmologica*. 2014; 92: 12–21.
- 171) Meng, Q. et al. mTOR regulates TGF-beta(2)-induced epithelial-mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2013; 251: 2363–2370.
- 172) Liu, H. et al. The effects of rapamycin on lens epithelial cell proliferation, migration, and matrix formation: an in vitro study. *Molecular vision*. 2010; 16: 1646–1653.
- 173) Tian, F. et al. Rapamycin-Induced apoptosis in HGF-stimulated lens epithelial cells by AKT/mTOR, ERK and JAK2/STAT3 pathways. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15:13833–13848.
- 174) Guo, R. et al. TGF-beta2 induces epithelial-mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells through activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Molecular medicine reports*.2016; 13: 1105–1110.

- 175) Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999; 10: 282–288.
- 176) Liu T, Liu Y, Xie L, et al. Progress in the pathogenesis of pterygium. *Curr Eye Res*. 2013; 38: 1191–1197.
- 177) Chowers I, Pe'er J, Zamir E, et al. Proliferative activity and p53 expression in primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology*. 2001; 108: 985–988
- 178) Bridgeman, B. B. et al. Inhibition of mTOR by apigenin in UVB-irradiated keratinocytes: A new implication of skin cancer prevention. *Cellular signalling* .2016; 28: 460–468.
- 179) Meng, Q. et al. mTOR regulates TGF-beta(2)-induced epithelial-mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* . 2013; 251 : 2363–2370.
- 180) Liu, H. et al. Te effects of rapamycin on lens epithelial cell proliferation, migration, and matrix formation: an in vitro study. *Molecular vision*. 2010; 16:1646–1653.
- 181) Tian, F. et al. Rapamycin-Induced apoptosis in HGF-stimulated lens epithelial cells by AKT/mTOR, ERK and JAK2/STAT3 pathways. *International journal of molecular sciences*.2014; 15: 13833–13848.
- 182) Guo, R. et al. TGF-beta2 induces epithelial-mesenchymal transition in cultured human lens epithelial cells through activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Molecular medicine reports*. 2016; 13: 1105–1110.
- 183) Zhao XR, Zhang MC, Xie HT, Ji N, Ma XQ. Expression of mTOR in primary pterygium and its correlation with  $\alpha$ -smooth muscle actin. *Eur J Ophthalmol*. 2017; 14-20.
- 184) Liu Y, Xu H, An M. mTORC1 regulates apoptosis and cell proliferation in pterygium via targeting autophagy and FGFR3. *Scientific Reports*. 2017; 7: 7339.

- 185) Han S, Chen Y, Gao Y, Sun B, Kong Y. MicroRNA-218-5p inhibit the migration and proliferation of pterygium epithelial cells by targeting EGFR via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Exp Eye Res.* 2018; 8: 30067-30068.
- 186) McDermott AM, Redfern RL, Zhang B, Pei Y, Huang L, Proske RJ. Defensin expression by the cornea: multiple signalling pathways mediate IL-1beta stimulation of hBD-2 expression by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 1859-1865.
- 187) Dutta P, Das S. Mammalian Antimicrobial Peptides: Promising Therapeutic Targets Against Infection and Chronic Inflammation. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(1):99-129.
- 188) Zhou L, Beuerman RW, Ang LP, Chan CM, Li SF, Chew FT, et al. Elevation of human alpha-defensins and S100 calcium-binding proteins A8 and A9 in tear fluid of patients with pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2077-2086.
- 189) McDermott AM, Redfern RL, Zhang B, Pei Y, Huang L, Proske RJ. Defensin expression by the cornea: multiple signalling pathways mediate IL-1beta stimulation of hBD-2 expression by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(5): 1859-1865.
- 190) Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human beta-defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9): 3795-3801.
- 191) Karadag R, Bayram N, Oguztuzun S, Bayramlar H, Bozer B, Simsek G, Rapuano CJ. An investigation of human beta-defensins and cathelicidin expression in patients with pterygium. *Arq Bras Oftalmol.* 2017 Sep-Oct ; 80(5): 277-280..
- 192) Leite JL, Morari EC, Granja F, Campos GM, Guilhen AC, Ward LS. Influence of the glutathione s-transferase gene polymorphisms on the susceptibility to basal cell skin carcinoma. *Rev Med Chil.* 2007; 135(3): 301-306.

- 193) Lei Z, Liu T, Li X, Xu X, Fan D. Contribution of glutathione S-transferase gene polymorphisms to development of skin cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 377-386.
- 194) Kassogue Y, Dehbi H, Quachouh M, Quessar A, Benchekroun S, Nadifi S. Association of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) genes with chronic myeloid leukemia. *Springerplus*. 2015; 4: 210.
- 195) Tang J, Zhou Q, Zhao F, Wei F, Bai J, Xie Y, Huang Y. Association of glutathione S-transferase T1, M1 and P1 polymorphisms in the breast cancer risk: a metaanalysis in Asian population. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8): 12430-12447.
- 196) Chen S, Jiao JW, Sun KX, Zong ZH, Zhao Y. MicroRNA-133b targets glutathione S-transferase  $\pi$  expression to increase ovarian cancer cell sensitivity to chemotherapy drugs. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 5225-5235.
- 197) Florea AM, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)*. 2011; 3(1): 1351-1371.
- 198) Singh, S.V., Hong, T.D, Srivastava, S.K., and Awasthi, Y, C; Characterization of glutathione S-transferases of human cornea. *Exp. Eye Res*. 1985; 40: 431.
- 199) Polidoro, G., Di Ilio, C., Del Boccio, G., Ascchetta, P., Arduini, A., and Federici, G. : Glutathione S- transferase activity from human lens.A single acidic form. 1982; 10: 962.
- 200) Singh, S.V., Dao, D.D., Srivastava, S.K., and Awasthi, Y.C; Purification and characterization of glutathione S-transferases in human retina. *Curr, Eye Res*. 1984; 3: 1273.
- 201) Sato K, Kitahara A, Satoh K, Ishikawa T, Tatematsu M, Ito N. The placental form of glutathione S-transferase as a new marker protein for preneoplasia in rat chemical hepatocarcinogenesis. *Gan*. 1984; 75(3): 199-202.
- 202) Li-Juan Tang, Li-jun Zhou, Wen Xin Zhang, Jian-Yan Lin, Yong-Ping Li, Hua-Sheng Yang and Ping Zhang Expression of multidrug-

resistance associated proteins in human retinoblastoma treated by primary enucleation *Int. J. Ophthalmol.* 2018; 11(9): 1463–1466.

- 203) Liang FQ, Alssadi R, Morehead P, et al. Enhanced expression of glutathione-S-transferase A1-1 protects against oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2005; 80: 113.
- 204) Karadag R, Bayram N, Oguztuzun S, Bozer B, Bayramlar H, Simsek GG, Rapuano CJ. Investigation of Glutathione S-Transferase Isoenzyme Protein Expression in Patients With Pterygium. *Cornea.* 2016; 35(8): 1089-1092.
- 205) Kim YJ, Park ES, Song KY, Park SC, Kim JC. Glutathione transferase (class pi) and tissue transglutaminase (Tgase C) expression in pterygia. *Korean J Ophthalmol.* 1998; 12(1): 6-13.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAVFI:  
KONU: Etik Kurulu Kararı

Tarih: 09.01.2018

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Pterijyum Dokusunda Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) ve Glutasyon-S-  
Transferaz (omega, zeta, sigma, kapa) Ekspresyon Düzeyini Normal Konjunktiva  
Dokusu İle Karşılaştırmak

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları  
Kılavuzu

BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin ÖZGÜZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Özgüç	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye CANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık İNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek İnan	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Özgür Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Emine Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Toplantıda Bulunma

Karar:  Onaylandı  Reddedildi

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan