

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PTERJİYUM CERRAHİSİNDE LOKAL
BEVASİZUMABIN KLİNİK ETKİSİ**

Dr. Ela KÖYBAŞI GÜNDÜZ

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM**

**ESKİŞEHİR
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Ela KÖYBAŞI GÜNDÜZ'e ait "Pterijyum cerrahisinde lokal bevasizumabın klinik etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edildi.

Tarih:07.10.2010

Jüri Başkanı Prof.Dr. Nilgün YILDIRIM
Göz Hastalıkları ABD

Üye Prof.Dr. Ahmet ÖZER
Göz Hastalıkları ABD

Üye Doç.Dr. Nazmiye EROL
Göz Hastalıkları ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ---/---/-- Tarih ve --/-- Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Sumru YURDAKUL'a, Prof. Dr. Seyhan TOPBAŞ'a, Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Doç. Dr. Nazmiye EROL'a, Uzm. Dr. Hüseyin GÜRSOY'a destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Köybaşı, E. Pterjyum cerrahisinde lokal bevasizumabın klinik etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Bu çalışmaya Eylül 2009- Aralık 2009 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne pterjyum nedeniyle müracaat edip çalışmaya katılmayı kabul eden 27 hastaya ait 27 göz alındı. Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Pterjyum ameliyatından bir hafta önce birinci gruba subkonjoktival bevasizumab, ikinci gruba subkonjoktival salin enjekte edildi. Tüm olgulara enjeksiyondan bir hafta sonra konjoktival-limbal otogreftli pterjyum cerrahisi uygulandı. Postoperatif 2.gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay kontrolleri yapıldı. Nükse doğru ilerleyen olgularda topikal %0.04'lük mitomisin c uygulandı. İki grup arasında irritasyon, greft ödemi açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p<0.05$). Birinci ay kontrollerinde birinci gruptan üç hastada uzamış inflamasyon görüldü, ikinci gruptan hiçbir hastada uzamış inflamasyon görülmedi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$), 3. ve 6. ay kontrollerindeki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$). Nüks açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Korneal epitelizasyonun ve greft damarlanmasının tamamlanması açısından fark gözlenmedi. Gözyaşı fonksiyon testleri, görme keskinliği ve göz tansiyonlarında istatistiksel fark bulunmadı($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Pterjyum, bevasizumab, konjoktival-limbal otogreftli pterjyum cerrahisi.

ABSTRACT

Köybaşı, E. Effects of local bevacizumab in pterygium surgery. Medical School of Eskisehir Osmangazi University Ophthalmology Department Medical Residency Thesis, Eskisehir, 2010. In this study, 27 eyes of the 27 patients who applied Medical School of Eskisehir Osmangazi University Ophthalmology Department complaining about pterygium and accepted to join this study. Two groups are created randomly. First group had subconjunktival bevacizumab injection one week before surgery and the second group had subconjunktival saline injection. All cases were gone to conjunktival-limbal autograft pterygium surgery one week after injections. Patients were examined in postoperative 2.day, 1.week, 1. month, 6. month . Topical %0.04 mitomycine C is used in cases tend to repeat. There were no statistically significant difference between groups about irritation and graft eudema. ($p<0.05$). At the first month control examination, three patients from the first group had inflammation, none of the patients from the second group had inflammation, the difference between two groups had been found statistically significant. ($p<0.05$). At the 3.month and 6. month contols, the difference was not statistically significant. ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between two groups about repeating. ($p>0.05$). There was no difference between two groups during corneal epitheliation and graft vascularization. There was no statistically significant difference between two groups about tear function tests, visual acuities and intraocular pressures. ($p>0.05$).

Key Words: Pterygium, bevacizumab, conjunktival-limbal autograft pterygium surgery.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| TEZ KABUL ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Konjonktiva Anatomisi | 3 |
| 2.2. Göz Yaşı Tabakası | 6 |
| 2.3. Kornea Anatomisi | 6 |
| 2.4. Limbus | 13 |
| 2.5. Sklera Anatomisi | 13 |
| 2.6. Pterjyum Tanımı | 14 |
| 2.7. Epidemiyoloji | 15 |
| 2.8. Etyopatogenez | 15 |
| 2.9. Histopatoloji | 18 |
| 2.10.Klinik Sınıflama | 18 |
| 2.11.Belirti ve Bulgular | 22 |
| 2.12. Pterjyum Tedavisi | 23 |
| 2.13. Kornea Neovaskülarizasyonu Moleküler Yapı | 38 |
| 2.14. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü | 40 |
| 2.15. Anti-VEGF Ajanlar | 43 |
| 2.16. Bevasizumab | 43 |
| 2.17. Konjonktiva Yara İyileşmesi | 45 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 49 |
| 3.1. Uygulanan Cerrahi Teknik | 50 |

| | Sayfa |
|------------------------|-------|
| 3.2. Verilerin Analizi | 51 |
| 4. BULGULAR | 52 |
| 5. TARTIŞMA | 65 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 71 |
| KAYNAKLAR | 72 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------------|--|
| Å | Angström |
| AMT | Amniyotik membran transplantasyonu |
| ark. | Arkadaşları |
| bFGF | Basic fibroblasth growth factor |
| BUT | Break up time |
| D | Diyoptri |
| Dk | Gaz geçirgenlik değeri |
| DNA | Deoksi ribo nükleikasit |
| ETDRS | Early treatment dabetic retinopathy study |
| 5-Fu | 5 Florourasil |
| GAG | Glikozaminoglikan |
| GSTM1 | Glutathione S-transferase M1 |
| Gy | Gayd |
| HB-EGF | Heparin binding epidermal growth factor |
| HCL | Hidroklorür |
| HMG-Co-A-R | Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A-reductase |
| HOGG1 | Human-8-oxoguanine glycosylase 1 |
| HPV | Human papilloma virus |
| HSV | Herpes simplex virus |
| iNOS | İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz |
| İL-1 | İnterlökin 1 |
| İL-6 | İnterlökin 6 |
| İL-8 | İnterlökin 8 |
| İnterlökin 1 β | İnterlökin 1 beta |
| IGF-BP2 | Insulin-like growth factor-binding protein-2 |
| IGF-BP3 | Insulin-like growth factor-binding protein-3 |
| LDL-R | Low-density lipoprotein receptors |
| MC | Mitomisin C |
| MMP | Matrix metalloproteinaz |
| PDGF | Platelet derived growth factor |

| | |
|-------------------|---|
| PEDF | Pigment epithelium derived factor |
| PIGF | Plasental growth factör |
| Postop | Postoperatif |
| Preop | Preoperatif |
| ¹⁰⁶ Rh | Ruthenium 106 |
| Ser326Cys | Serin326sistein |
| SP | Substance P |
| Sr 90 | Stronsiyum 90 |
| TGFβ | Transforming growth factör beta |
| TIMP-1 | Tissue inhibitör MMP-1 |
| TNF-α | Tümör nekrozis faktör alfa |
| TSP1 ve 2 | Trombospondin 1 ve 2 |
| UV | Ultraviyole |
| VEGF | Vasküler endotelyal growth faktör |
| VEGFR1 | Vasküler endotelyal growth factör reseptör1 |
| VEGFR2 | Vasküler endotelyal growth factör reseptör2 |
| VEGFR3 | Vasküler endotelyal growth factör reseptör3 |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Tip 1 fibröz pterjyum | 19 |
| 2.2. Tip 1 pinguekular pterjyum | 20 |
| 2.3. Tip 1 klasik pterjyum | 20 |
| 2.4. Tip 2 pterjyum | 21 |
| 2.5. Tip 2 rekürren pterjyum | 21 |
| 2.6. Tip 3 rekürren pterjyum | 22 |
| 2.7. Tip 3 semblefaronlu pterjyum | 22 |
| 2.8. Açık skleral kapama tekniği, şematik görünüm | 38 |
| 2.9. Basit konjonktival kapama tekniği, şematik görünüm | 29 |
| 2.10. Konjonktival flep kaydırma tekniği, şematik görünüm | 30 |
| 2.11. Konjonktival otogreft tekniği, şematik görünüm | 31 |
| 2.12. Lamellar korneal transplant tekniği, şematik görünüm | 34 |
| 4.1. 1. ve 2. gruptaki nüks oranları | 53 |
| 4.2. Nüks görülme zamanları | 54 |
| 4.3. Postoperatif 3. aydaki nüks | 55 |
| 4.4. %0.04'lük mitomisin sonrası görüntü | 55 |
| 4.5. Postoperatif 6. aydaki nüks | 55 |
| 4.6. %0.04'lük mitomisin sonrası görüntü | 56 |
| 4.7. Postoperatif 6. aydaki nüks | 56 |
| 4.8. 1. gruptaki hastaların kontrollerdeki irritasyon şiddetleri | 57 |
| 4.9. 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki irritasyon şiddetleri | 57 |
| 4.10. 1. gruptaki hastaların kontrollerdeki inflamasyon şiddetleri | 58 |
| 4.11. 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki inflamasyon şiddetleri | 59 |
| 4.12. 1. gruptaki hastaların kontrollerdeki greft ödemi şiddetleri | 60 |
| 4.13. 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki greft ödemi şiddetleri | 60 |
| 4.14. 1. ve 2. gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif görme keskinliği değişiklikleri | 62 |
| 4.15. 1. ve 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki Schirmer değerleri | 63 |
| 4.16. 1. ve 2. gruptaki hastaların göz tansiyonu değerleri | 64 |

TABLULAR

| | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Pterijyumun dünyada görülme sıklığı | 15 |
| 2.2. Konjonktival otogreft tekniği sonrası nüks oranları | 32 |
| 2.3. Korneal anjiyogenezisin yaygın nedenleri | 39 |
| 2.4. Korneada bulunan anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörler | 40 |
| 2.5. VEGF'in özellikleri | 43 |
| 4.1. Grupların klinik ve demografik özellikleri | 53 |
| 4.2. 1. ve 2. gruptaki hastaların irritasyon şiddetlerinin ortalaması | 58 |
| 4.3. 1. ve 2. gruptaki hastaların inflamasyon şiddetlerinin ortalaması | 59 |
| 4.4. 1. ve 2. gruptaki hastaların greft ödemi şiddetlerinin ortalaması | 61 |
| 4.5. Schirmer değerlerinin ortalaması | 62 |
| 4.6. Preoperatif ve postoperatif dönemdeki göz tansiyonu değerleri | 63 |

1.GİRİŞ

Pterijyum latince kanat anlamına gelen, fibrovasküler bağ dokusunun bulber konjonktivadan korneaya doğru ilerlediği konjonktivanın hyalen dejeneratif hastalığıdır (1). Tüm dünyada görülme oranı %2.8 ile %30.8 arasında değişmektedir (2,3). Ekvator bölgesine yaklaştıkça ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar (4,3).

Pterijyum olgularında fibrovasküler doku kornea yüzeyini kaplayarak ve/veya düzensiz astigmatizmaya yol açarak görme azalmasına neden olabilir. Bunun dışında göz hareketlerinin kısıtlandığı olgularda çift görmeye yol açabilir. Ayrıca büyük pterijyum dokusu kötü kozmetik görünüme neden olur (1).

Pterijyum oluşma mekanizması tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir. Pterijyum patogenezi açıklamaya yönelik birçok farklı teoriler ortaya atılmıştır. Örneğin göz yaşı tabakası bozukluğu (5,6), kronik oküler iritasyon, pterijyal anjiyogenetik faktörlerin üretimi ile birlikte kronik oküler enflamasyon (7,8,9,10), immünolojik mekanizmalar (11) , herediter faktörler (12), anormal elastatik dejenerasyon (13), human papilloma virüs (14), herpes simpleks virüs (15), p53 tümör supresyon geni mutasyonu (16,17) gibi teoriler bunlar arasında sayılabilir. Coğrafik dağılımı ve kapak aralığında yerleşme özelliği, UV maruziyetinin önemli bir etyopatogenetik faktör olduğunu göstermektedir (18). UV etkisi ile birtakım sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) (19), büyüme faktörlerinin (b-FGF, TGF- β , HB-FGF, VEGF) (8,9,10) ve MMP'lerin (MMP-1, MMP-2, TIMP-1) (20) salınımı indüklemektedir. Bunlarında dejeneratif süreci etkilediği, patogenezi de rol oynadığı belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda limbal kök hücre yetmezliğinin pterijyum patogeneziindeki esas bozukluk olduğu yönündedir (21).

Günümüzde hiçbir medikal tedavi ile etkili pterijyum tedavisi sağlanamamıştır. Hafif iritatif semptomlar için suni gözyaşı damlaları, topikal antihistaminik/vazokonstriktörler, hafif etkili topikal kortikosteroid veya nonsteroid antiinflamatuvar damlalar kullanılabilir (1). Pterijyum asıl tedavisi cerrahidir ve temel amaç rekürrensini önlenmesidir. Yıllar boyunca rekürrensi en aza indirgeyecek cerrahi yöntemler aranmış ve bu cerrahilere tamamlayıcı olarak ilave tedaviler eklenmiştir. Cerrahiye ek medikal tedavi yöntemleri arasında Mitomisin C , 5-Fluorourasil, Daunorobisin, Thiotepa yer almaktadır. β -irradiyasyonda ilave tedaviler arasındadır (1). Cerrahi tedavi alternatifleri arasında ise açık skleral teknik,

konjonktival otogreftler, limbal-konjonktival transplantlar, konjonktiva flepleri, amniyon membran transplantları, lamellar keratoplasti sayılabilir (22). Tedavi yöntemleri arasında argon lazer fotokoagülasyon, excimer lazer fotoablasyon, fotodinamik tedavi gibi lazer tedavileri de yer almaktadır (23).

Rekürren pterijyumdaki fibrovasküler dokunun oluşumunda anjiyogenez anahtar noktadır (24). Son zamanlardaki çalışmalarda VEGF, bFGF, TGF β ve PDGF gibi anjiyojenik büyüme faktörlerinin pterijyum oluşumu ve rekürrensi ile korele olduğu gösterilmiştir (7,8,9). VEGF anjiyogenezdeki ana unsurlardan biridir, vasküler endotelden salınan VEGF reseptörlerine bağlanarak etki eder. VEGF'ün bloke edilmesi yeni damar oluşumunun inhibisyonuna yol açar (25). Bevasizumab (Avastin, Genentech) humanize monoklonal VEGF antikorudur, tüm VEGF izoformlarına bağlanır, VEGF ile reseptörlerin etkileşimini bozarak nötralize edici etki yapar (26). Son yıllarda pterijyum cerrahisinde olası ek tedavi olarak sunulmuştur (27-32).

Prospektif randomize klinik çalışmamızda, konjonktival-limbal otogreftli pterijyum cerrahisi ile kombine, preoperatif subkonjonktival anti-VEGF uygulamasının klinik sonuçlarını ve nüks görülmesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjonktiva Anatomisi

Konjonktiva göz kapaklarının iç yüzeyini ve göz küresinin dış yüzeyini saran muköz membrandır. Göz kapaklarının ve gözküresinin birbirinden bağımsız hareket etmelerini sağlar, kayganlaştırma için mukus salgılar, immünolojik koruma için lenfoid doku içerir (33).

Embriyoloji:

Embriyolojik olarak, optik vezikülün üzerini kaplayan ektodermal ve subektodermal dokular korneanın, konjonktivanın ve gözkapaklarının epitel ve subepitel yapılarını oluşturur. Fetal hayatın onuncu haftası kadar erken dönemde konjonktival epitel, gözkapağı derisinden ve korneadan farklılaşır, goblet hücreleri dokuda görünür hale gelir. Fetal 8. haftada üst temporal forniks epitelinin invajinasyonu lakrimal bezin palpebral ve orbital bölümlerini meydana getirir. Fetal 12. haftada üst ve alt fornikal ve palpebral konjonktivanın daha sonraki invajinasyonları aksesuar salgı bezlerin (Krause ve Wolfring) oluşumunu başlatır.

Karunkula alt gözkapağı katlantısının medialinden meydana gelir. Alt kanalikül geliştikçe gözkapağından ayrılır. Karunkula geliştikçe içinde sebace bezli ince tüylerin de olduğu non-keratinize çok katlı epitel ile kaplanır. Karunkulanın hemen lateralinde semilunar katlantı (plica semilunaris) bulbar konjonktivanın yumuşak bir katlantısı olarak meydana gelir (34).

Konjonktivanın başlangıcı kapak kenarında mukokutanöz kavşak ve meibomius bezlerinin girişlerinin arka kenarındadır. Tars üzerinde kapağa sıkıca yapışık, limbus haricinde gözküresi üzerinde fornikslere zayıfça bağlıdır. Tarsal sınırdan yaklaşık 2 mm uzakta sığ bir girinti bulunur. Burası subtarsal girintidir. Bu girinti kapak köşesinde nonkeratinize, çok katlı, skuamöz epitelten küboidal epitele geçiş yeridir.

Primer pozisyonda limbus ve forniks arasındaki mesafe hem superiorda hem de inferiorda yaklaşık 10 mm'dir. Bu forniksler sırasıyla levator palpebra superior ve inferior rektus kasları tarafından tutulurlar. Konjonktivaların ortalama yüzey alanı 16 cm²/göz'dür.

İki özelleşmiş konjonktival yapı medialde bulunan plika semilunaris ve karunkuladır. Plika semilunaris superior dan inferior fornikslere uzanan bir konjonktiva katlantısıdır. Gözküresinin lateral rotasyonuna izin veren ek bir konjonktiva kaynağıdır. Plikanın medialinde bulunan karunkula yaklaşık 4×5 mm'dir. Gerçekte modifiye deri dokusudur, deri gibi kıllar, sebace-yağ bezleri, ter bezleri içerir. Deriden farklı olarak aynı zamanda lakrimal dokuyu (Krause bezleri) da içerir, yüzey epiteli de keratinize değildir.

Mikroskopik anatomi:

Tüm diğer müköz membranlar gibi konjonktivanın bir epitel tabakası, bir de submukozal lamina propria'sı vardır. Epitel tabakanın yapısı bölgelere göre farklıdır. Çok katlı skuamöz epitel kapak kenarında bulunur, tarsın 2-3 mm kadar en periferindedir ve limbusu 2-3 mm sarar. Tarsal konjonktivanın ve forniks konjonktivasının kalanında 2-5 kat epitel hücre tabakası vardır, küboidal bazal hücreler, silindirik yüzeyel hücreler, bunların arasında ise 3 kata kadar polihedral hücreler bulunur. Hücre tabakasının sayısı bulber konjonktiva üzerinde gittikçe artmaktadır. Yüzeyel hücreler daha yassılaştır, bazal hücreler daha uzundur ve polihedral hücre tabakası artmaktadır.

Goblet hücreleri, mukus salgılayan apokrin hücrelerdir ve konjonktivanın tüm bölgelerinde görülebilir. En çok buldukları yerler; tars ve plika üzerleridir. En az buldukları yer ise kapak aralığındaki bulber konjonktivadır. Goblet hücreleri oval yada yuvarlaktır, hücrenin bazalinde çekirdeği yassıdır ve hücre içinde ise bol miktarda müsün birikimi vardır. Goblet hücrelerinin sayısı bazı konjonktival enflamasyon durumlarında artar, bazı destrüktif konjonktival süreçlerde ise azalır.

Konjonktival epitel hücre yüzeyleri mikrovillüsler, mikroplikalar, ince glikokaliks ve müsün ile kaplıdır. Bu kaplama yüzey alanını artırırken gözyaşı tabakasına da yardım eder. Bazal epitel hücreler hemidesmosomlar yardımıyla tipik bazal membrana yapışırlar. Melanositler de bazal epitel içerisinde bulunabilir.

Konjonktival stromanın iki tabakası vardır; bir yüzeyel lenfoid tabaka ve derin fibröz tabaka. Lenfoid tabakada homojen görünümlü lenfosit populasyonu içeren bağ dokusu matriksi vardır. Normalde hiç germinal folikül bulunmaz. Doğumda hiç lenfoid tabaka yoktur. 6-12 haftalık iken oluşmaya başlar. Bu tabakanın derininde

fibröz doku tabakası vardır, bunun içerisinde konjonktival damarlar ve sinirler geçer. Değişken kalınlıklarda olan bu tabaka tars üzerinde çok sınırlı miktardadır.

Gözküresi üzerinde konjonktivayı Tenon tabakasından ayıran gevşek areolar bir doku vardır. Bu dokuya episklara denir. Tenon tabakasinda anterior siliyer arterlerin dalları vardır, bunlar ekstraoküler kasların bağlandıkları yerden geçer. Yaklaşık limbusdan 3-4 mm geride Tenon tabakası ve konjonktiva birleşir. Konjonktiva ve damarları normalde Tenon tabakası ve damarları üzerinde serbestçe hareket eder.

Konjonktivada iki çeşit aksesuar salgı bezi vardır: Krause bezleri ve Wolfring bezleri. Bunların yapıları lakrimal bez yapısına benzer. Krause bezleri yukarı forniks ve karunkuldaki submukozal bağ dokusunda bulunur. Wolfring bezleri ise tarsdadır; üst tarsın üst sınırında ve alt tarsın alt sınırındadır.

Damarsal Yapılar ve Lenfatik Drenaj:

Konjonktivanın kanlanması, oftalmik arterin medial palpebral ve lakrimal dalları ile olur. Medial palpebral ve lakrimal dallar tars ve orbikularis kasları arasında arkus oluşturur. Bu arkuslardan çıkan dallar, subtarsal girinti seviyesinde, tars içinden geçerek konjonktivaya ulaşır. Bu kanlanma “limbus içindeki 3-4 mm’lik alan hariç” tüm konjonktivayı besler. 3-4 mm’lik o alan içerisinde, Tenon tabakasinda anterior siliyer arterlerin dalları ile konjonktival damarlar anastomoz yapar. Anterior siliyer arterden gelen dallar yüzeyel damarlardan daha koyu renktedir ve konjonktiva ile beraber hareket etmez.

Normalde, korneada hiç lenfatik doku yoktur; ancak konjonktivada zengin bir lenfatik ağ vardır. Bu lenfatikler limbusun yaklaşık 1 mm uzağından çıkar. Konjonktivanın lateralindeki lenfatikler preaurikuler ve intraparotis lenf nodlarına, orta kısımda ise submandibular lenf nodlarına dökülür.

Innervasyon:

Konjonktivanın sensöriyel innervasyonu beşinci kranial sinirin oftalmik dalından gelir. Genelde, konjonktivanın sinirleri göz kapağı ile aynıdır (tek fark, uzun siliyer sinirler limbal konjonktivayı innerve eder). Algılanan tek sensöriyel modalite ağrıdır. Sadece marjinal tarsal konjonktivada ve karunkulda biraz basınç hissi de vardır. Otonomik lifler de mevcuttur ve kan damarları ile ilişkilidir.

2.2. Gözyaşı Tabakası

Korneanın bütünlüğü prekorneal gözyaşı tabakasına bağlıdır. Bu tabaka kornea yüzeyini ıslatır ve kayganlaştırır. Epitel hücrelerin sağlığı için gereklidir. Keskin bir görme için pürüzsüz bir optik yüzey sağlar.

Gözyaşı tabakası yaklaşık 7 µm kalınlıktadır, gözkırptıktan hemen sonra en kalındır ve sonraki göz kırpmaya kadar gittikçe incelir ve tabaka yok olur. Üç tabakadan oluşur. En dış tabaka lipid tabakasıdır, yaklaşık 0.5 µm kalınlıktadır. Balmumu gibi (waxy) ve kolesterol esterleri gibi düşük polarite lipidleri içerir. Meibom bezlerinin sekresyonlarından oluşur, lipid tabakasının primer fonksiyonu evaporasyonu engellemek, yavaşlatmaktır.

Orta tabaka yaklaşık 6.5 µm kalınlıktadır; aköz halde gözyaşı sıvısından oluşur. İnorganik tuz, glukoz, üre, çeşitli proteinler, bazı enzimler; immünoglobulinler, komplemanlar, albumin içermektedir. Asıl ve aksesuar lakrimal bezlerden salgılanır. Sıvı halde gözyaşında çok farklı hücreler bulunur. Korneal ve konjonktival epitelden, konjonktival lenfoid dokudan, konjonktival damarlardan köken alırlar. Lenfositler en çok bulunan hücrelerdir. Ayrıca dökülmüş epitel hücreleri ve polimorfonükleer lökositler de bulunur.

Üçüncü tabaka ise müsin tabakasıdır. 0.2-0.5 µm kalınlıktadır ve epitel hücre yüzeyini kaplar. Konjonktival goblet hücrelerinden türemiştir. Müsin tabakası; epitel ile gözyaşı arasındaki yüzey gerilimini azaltır, gözyaşının yayılım hızı artar. Gözyaşı tabakasındaki mukus, oküler yüzeyi kayganlaştırır, göz hareketi sırasındaki sürtünmeyi azaltır, gereksiz maddeleri kaplar ve uzaklaştırır.

2.3. Kornea Anatomisi

Kornea saydamdır, gözün dış kabuğunun ön kısmıdır, saat camına benzer, küreseldir ama anteriorda biraz daha eliptiktir çünkü limbus vertikalde daha belirgindir. Korneanın ön yüzü 12.5×11.5 mm'dir. Kornea merkezde en ince olup, ortalama 0.52 mm'dir. Periferde ise 0.65 mm kalınlıktadır. Korneanın santral üçte birine optik zon "bölge" denir. Neredeyse küreseldir ve yaklaşık yarıçapı 7.8 mm'dir. Periferik kornea daha az eğimlidir ama bu değişebilir. Arka korneal yüzey neredeyse küreseldir ama eğimin yarıçapı yaklaşık 6.8 mm'dir. Bu sayıları kullanarak korneanın anterior yüzeyinin kırıcılık kuvveti +48.8 diyoptridir (D) ve posterior

yüzeyin ise $- 5.8 D$ 'dir. Bu yüzden korneanın net kırıcılık kuvveti $+43$ diyoptridir yani gözün toplam kırıcılık kuvvetinin %70'ini oluşturur.

Yenidoğanda kornea nispeten geniştir, vertikalde ortalama 10 mm'dir. Eğimi ayrıca daha diktir, yani term bebeklerde yaklaşık 51 D'dir. Prematür bebeklerde kornea çapı küçük ve eğimi daha diktir. 34 haftalık iken kornea çapı 8.2 mm'dir. Korneal eğim ortalama 52-53 D'dir. Yaş ilerledikçe çap artar ve yassılaştır, 1 yaş civarı erişkin ölçülerine ulaşır.

Kornea beş tabakadan oluşur: epitel, Bowman tabakası, stroma, Descement membranı ve endotel. Normal durumlarda herhangi bir kan yada lenfatik damar içermez.

Epitel: Korneal epiteli çok katlı, skuamöz, nonkeratinize epitelidir. Yaklaşık 5 hücre derinliğindedir, 3 tip hücreden oluşur: kolumnar bazal, poligonal kanat ve yassı yüzeyel hücreler.

Yassı yüzeyel hücreler 2 tabakadan oluşur. Elektron mikroskopu ile incelendiğinde yassı ve çoğunlukla hegzagonal hücreler görülür, birbirlerine düz hücre sınırlarıyla yapışık dururlar. Sayısız mikroskobik yapı oluşumları (mikrovillüs ve mikropalikalar) gösterirler. Aşırı fibriller glikokaliks yada tampon örtüsü yüzeyel membranın üzerinde bulunur. Bu mikroskobik yapı oluşumları (mikrovillüs ve mikropalikalar) gözyaşı tabakasının glikokaliks üzerine yapışmasını sağlar. Sıkı bağlar (tight junction) her bir hücrenin lateral sınırında mevcuttur. İntersellüler aralığa madde geçişine anatomik bir bariyer oluşturur.

Wing (kanat) hücre tabakası üç hücre derinliğindedir: en yüzeyel tabaka, daha yassı görünümündedir. Kanat hücrelerinin çekirdekleri yüzeye paraleldir. Sayısız desmozomal bağlantıları olan kanat hücrelerinde aşırı kenetlenme vardır. Tonofilamentlerin birikintileri vardır, bunlar hücreye şekil verirler.

Derinde bulunan bazal hücreler bazal membran üzerinde duran tek katlı kolumnar hücrelerdir. Bu hücrelerin anterior yüzeyi yuvarlaktır, yüzeye dik duran oval çekirdekleri vardır. Bu hücreler mitotik olarak aktiftir, üretilen yeni nesil hücreler anteriora göç ederek kanat hücreleri haline gelir. Bazal hücreler aynı zamanda hücre şeklini koruyan tonofilament demetlerini içerir. Mevcut aktin filamentleri, hücre migrasyonunda rol oynarlar. Bazal konjonktival hücrelerden farklı olarak hücrelerin alt yüzeyleri yassıdır ve yapışkanlıklarını kolaylaştırır. Bu

hücrelerin bazal yüzeyleri boyunca olan hemidesmosomlar onları bazal membrana yapıştırır.

Bazal epitel hücreler arasında başka hücre tipleri de vardır. Silindir hücrelerin sitoplazması koyu renklidir. Lenfositler ve koyu çekirdekli, çoklu dendritik uzantıları olan küçük hücreler de bulunabilir. Periferde Langerhans hücreleri, antijen-sunan immün hücreler de bulunur.

Korneanın epitel hücreleri desmozomlarla birbirlerine sıkı sıkı yapışıktır. Bu sıkı bağlar epitel tabakasına mekanik stabilite sağlar. Gap junction ise epiteldeki tüm yanyana hücrelerin arasında bulunur. Küçük moleküller bir hücreden diğerine bu gap junction sayesinde geçer.

Epitel hücrelerin sitoplazması birçok ince keratofibril içeren yoğun bir matriksden oluşur. Bu mikroorganeller genellikle nadirdir ama bazal hücrelerde nispeten daha çok görülür. Mitokondriler küçüktür ve çok fazla bulunmaz. Golgi aparatı ve granüllü endoplazmik retikulum nispeten küçüktür.

Glikojen partikülleri epitel hücrelerinde görülür, (özellikle bazal hücrelerde) farklı patolojik durumlarda miktarı değişir. Hastalıklarda epitel glikojen depoları ciddi oranda tükenir. Glikojen partikülleri akut yara iyileşmesinde epitel hücrelerinde yok olur.

Miyelinsiz sinir uçları sıklıkla epitelde bulunur (genellikle bazal hücrelerde bulunur, kanat hücrelerinde nadirdir). Korneal transparanlığı azalttığı için bu sinir uçları spesifik bir son organda sonlanmaz.

Epitel hücrelerinin bazal tabakasının altında bazal lamina vardır. Yaklaşık 500 Å kalınlığındadır. Elektron mikroskobu ile anterior açık (clear-berrak) zon, lamina lusida, posterior karanlık zon ve lamina densa'dan oluşur. Biyokimyasal olarak, derinin bazal laminasına benzer, tip IV kollajen, laminin, fibronektin, fibrin, büllöz pemfigoid antijeni içerir. Bazal lamina (baz-membran); hemidesmosomları ve yapışkan fibrilleriyle birlikte stromanın epitel hücrelerine yapışmasını sağlar. Hemidesmosomlar bazal epitel hücreleri bazal laminaya ve yapışkan fibrillere bağlar. Yapışkan fibriller tip VII kollajen'den oluşur, bazal laminadan süperfisiyel stromaya uzanır. Lokalize plaklarda (tip IV ve tip VII kollajen'den oluşan) sonlanırlar.

Bowman tabakası: Hücresiz bir zondur, epitelin altında 8-10 µm kalınlıktadır. Anterior komşuluğunda epitelin bazal laminası (bazal membran) vardır. Posterior

komşuluğunda anterior stromal kollajen lifler vardır. Işık mikroskopu altında Bowman tabakası homojen görünümlüdür. Elektron mikroskopu altında Bowman tabakası rastgele serpilmış kısa kollajen liflerden oluşur. Kollajen fibrillerin çapı küçüktür, stromal fibrillerin yaklaşık üçte ikisidir. Daha derin kısımlarda ise bu fibrillerin çapı ve uzunluğu genişler; düzenli stromaya dönüşür.

Bowman tabakası çoğu zaman travmaya dirençlidir, mikro-organizmalara ve tümör hücrelerine karşı bir bariyer oluşturur ancak bu henüz kanıtlanmamıştır. Diğer taraftan Bowman tabakası hasar gördüğü zaman kendini yenileme yeteneği (rejeneratif kapasitesi) yoktur. Bowman tabakasına benzer ince bir tabaka yara iyileşmesi sırasında oluşur; ancak bu sekonder tip tabaka asla orjinal kalınlığa ulaşamaz.

Stroma: Stroma korneanın %90'ını teşkil eder. Esas olarak kollajen lifleri, stromal hücreler, matriksten oluşur. %78'i sudur. Kollajen fibriller korneanın kuru ağırlığının yaklaşık %80'ini oluşturur, matriks ise %15'ini ve hücresel elemanlar ise %5'ini oluşturur. İyi bilinmektedir ki kollajen lifler birbirine paralel 200-300 lamella'yı oluşturur. Lamellalar birbirini kesen ağ şeklindedir, çok düzenli kesişirler, anterior stromada 90 dereceden az açıdadırlar, posterior stromada ise neredeyse dik açıdadırlar. Lamellalar birbirlerine ve kornea yüzeyine paraleldir, hepsi de korneanın tam kalınlığını geçerler. Bu yüzden stromanın bir kesit alanında fibrillerin yarısı neredeyse kesite paraleldir, diğer yarısı ise diktir. Fibrillerin tabakalanmış düzeni korneanın lamellar disseksiyonunu kolaylaştırır.

Korneal stromanın kollajen lifleri aynı formdadır, küçüktür, çapları 250-300 Å kalınlığındadır. Lifler diğer kollajen lifleri gibi topaklaşmaya meyillidir. Alınan kesitlerde görülmüştür ki her bir fibril çok daha ince alt ünitelerden oluşur. Tip I kollajen korneada en çok bulunan predominant kollajendir, ancak tip III ve tip V'in bulunabileceği gösterilmiştir.

Matriks kollajen liflerini sarar, glikozaminoglikanlardan (GAG) zengindir. Keratan sülfat ve kondroitin sülfat, stromanın primer GAG'lerinden olup, yaklaşık olarak 3:1 oranında bulunur. Matriks aynı zamanda kollajen liflerinin düzenli demetler halinde bulunmasını sağlar. Stromal ödem durumunda, her bir kollajen fibril büyüklüğü değişmez, matriksnin hacmi artar, kollajen fibrilleri arasında boşluk artar.

Keratositler stromanın en çok bulunan esas hücresidir. Büyük yassı bir hücre olup geniş uzantıları vardır. Hücre gövdesinden çıkan uzantıları (satellit şekli) vardır. Paketlenmiş kollajen lamellaları arasında sıkışmış hücre gövdeleri görülebilir. Uzantıları genellikle aynı lamellar düzlem içinde seyrederek. Bazen uzantıların uçları komşu hücrelere değeri. Sitoplazmalarında mikroorganeller, mikrotübüller, biraz lizozom, glikojen partikülleri, lipid partikülleri, çeşitli inklüzyon cisimcikleri vardır. Bu keratosit muhtemelen nöral krestlerden türemiştir. Keratositler stromanın ekstrasellüler matriksini korur ve kollajeni sağlar. Yakın dönemde sentezlenmiş kollajenin küçük lifli demetleri keratositlerin hemen yanında bulunur.

Stromal hasara yanıt olarak keratositler yara bölgesine göç ederler ve fibroblastlara dönüşür. Bu dönüşmüş hücrelerde granüllü endoplazmik retikulumlar ve golgi kompleksleri artmıştır. Sitoplazmik uzantıları ise azalmıştır. Prolifere olup kollajen üreterek skar oluşumuna katkıda bulunur. Keratositler bazı patolojik durumlarda bol miktarda bazal lamina üretirler, (örneğin endotel distrofisinde) bazı durumlarda ise lipid dropletleri gibi inklüzyon cisimcikleri üretirler. Birçok durumda, keratositler metabolik ürünleri biriktirebilir, örneğin sistinozis, multipl myelom, lizozomal depo hastalığı; mukopolisakkaridoz, sfingolipidoz gibi.

Keratositlere ek olarak, az sayıda polimorfonükleer lökositler, plazma hücreleri, makrofajlar normal stromada bulunur. Kollajen liflerin lamellaları arasında görülebilirler.

Descement membran: Yaklaşık yetişkinde 10µm kalınlıktadır. Endotel tarafından üretilen kalın bazal laminası vardır. *Schwalbe halkası* ise periferde bu membranın bitişinin işaretidir. Elektron mikroskopu altında descement membranı; anterior bandlar ve posterior homojen zonlardan oluşur. Anterior zon hamileliğin 4'ncü ayında oluşur. Posterior zon ise doğumdan sonra oluşur ve yaş ilerledikçe kalınlaşır. Tip IV kollajen ve fibronektin içerir. Periferde *Hassall-Henle* cisimcikleri denilen descement membranının lokalize kalınlaşmaları bulunur.

Bowman tabakasına karşıt olarak Descement membranı stromadan kolayca ayrılır ve hasar sonrası hemen rejenerere olabilir. Bazı patolojik durumlarda metalik cisimler Descement membranda birikir örneğin Wilson hastalığında bakır ve argyrozisde gümüş birikir. Endotel hücresi enflamasyon, travma, genetik bozukluklar ile uyarıldığında aşırı miktarda anormal bazal lamina (tip I kollajen içerir) üretir,

descement membran kalınlaşır ve yumrulaşma (wart) oluşur. Böylece, descement membranının çoklu tabakaları daha önce geçirilmiş hastalıkların morfolojik bir kaydını tutar.

Endotel: Tek kat yassı hücrelerdir, descement membranının hemen arkasındadır. Elektron mikroskopi incelenmesinde keskin sınırlı normal yassı hücreler görülebilir. Endotel hücreleri doğumda 10 µm yükseklikte küboiddir ve yetişkinliğe kadar yassılaşılarak 4 µm'a iner. Endotel muhtemelen nöral krest'lerden türemiştir. Hücre yoğunluğu doğumda 3500-4000 hücre/mm²'den yetişkinlikte toplam 400 hücre/mm² ye düşer.

Genellikle doğumdan sonra endotelde mitotik aktivite yoktur. Hayat boyunca bazı endotel hücreleri ölür ve yaş ilerledikçe toplam endotel hücre sayısı gittikçe azalır. Yaşlanma ve travma ile hücre kaybı oldukça komşu hücre hücreler çoğalıp boşlukları doldurur. Bu nedenle bir endotel hücrelerinin kapladığı alan artar ve hücre yoğunluğu azalır. Endotel hücreler çok büyük genişliklere ulaşırlar bile işlevlerini kaybetmezler. Yoğunluk 300-600 hücre/mm²'ye düşse bile korneal işlevi devam ettirebilirler.

Bu hücreler büyük metabolik aktivite gösterirler çünkü çok sayıda geniş mitokondri, düzgün veya granüllü endoplazmik retikulumlar, iyi gelişmiş bir golgi aparatı, serbest ribozomlar içerirler. Bazen bir mikrovillüs görülebilir ama genelde mikrovillüs varlığı bazı patolojik durumları gösterir. Çoğu endotel hücrede ne işe yaradığı bilinmeyen bir merkezi silyum vardır. Bitişik hücrelerin yan duvarlarında yoğun hücreler arası girintiler bulunur. Zonula Okludens, macula okludens ve desmosomlar içeren çoklu kavşak kompleksleri de vardır. Maddelerin hücreler arası geçişine biraz direnç söz konusudur, hücre sınırlarının içiçe geçmesi nedeniyle maddelerin katetmesi gereken mesafe artmıştır ama çok büyük moleküller bile geçiş gösterebilir.

Endotel hücreler patolojik uyarıya çok değişik yanıtlar verebilir. Sadece çok küçük bir korneal hasar bile bir yanıt oluşturabilir: korneal epitel yaranın arkasındaki endotel hücreler şişerek hemen hasar sonrasında çok sayıda çıkıntılar geliştirebilir. Endotel travması sonrasında hasar görmüş endotel hücreler yara üzerine doğru kayarak bir çeşit koruyucu unsur olarak rol alır, descement membranının olmadığı yerlerde ise yeni membran bu görevi üstlenir. Fuchs' distrofisinde hücreler, çökmüş

gibi görünür, sınırlar düzensizdir, çekirdek ise beyaz kabarık-yumuşak gösterişsiz yapı olarak görünür. Aşırı stres varlığında endotel hücreler dönüşüme uğrayarak fibroblast-benzeri hücrelere dönüşür ve anormal posterior kollajenöz tabaka haline gelir.

Innervasyon:

Korneanın sensöriyel innervasyonu trigeminal sinirin ilk dalı ile olur. Nazosilyer sinirin uzun ve kısa dallarıdır. Uzun silyer sinirler göze optik sinirden girerler ve suprakoroidal boşluğa anteriordan girerler. Limbusa ulaşmadan önce bir kaç defa dallara ayrılırlar ve kısa silyer sinirlerin dallarıyla anastomoz yaparlar.. Reküren dallar sklerayı delip geçerek limbal konjonktiva ve limbal kornea epitelini innerve ederler. Yaklaşık 70 sinir gövdesi orta 1/3'lük mesafeden korneayı delerek içeri girerler. Korneaya girdikten 0.5-2.0 mm sonra myelin kılıflarını kaybederler ve transparan akson silindirlere olarak kalırlar. Bowman tabakasının altında yola devam ederler ve burada yoğun bir subepitelial pleksus oluştururlar. Sonra Bowman tabakasını delip epitel hücreleri arasında sonlanırlar, özelleşmiş sensöriyel organ olarak değil basit akson terminalleri olarak sonlanırlar. Bazı sinir gövdeleri stromanın derinliklerine ilerler ve yüzeysel liflere benzer şekilde bölünürler ve stromal hücrelerde sonlanırlar.

Sempatik lifler de ayrıca korneayı innerve edebilirler, ama işlevleri bilinmemektedir. Gövdeleri süperior servikal gangliyonda olup aksonları trigeminal sinir içinde yol alır, sensöriyel liflerle birlikte korneal epitele kadar giderler. Subepitelial pleksusda gösterilmiş olan asetilkolin içeren sensöriyel liflere ek olarak norepinefrin içeren sempatik lifler, substance-P içeren lifler de vardır. Epitel içinde göreceli olarak yüksek konsantrasyonda asetilkolin vardır, ayrıca asetilkolinesteraz ve kolinasetil transferaz da bulunur. Asetilkolinin rolü bilinmemektedir.

Limbusda sinir gövdelerinin kesitinden sonra, komşu sağlam sinirler denerve alanlara göç ederler; hasarlı liflerin rejenerasyonu genelde 9 ay sürer.

Korneal sensitivite periferden daha çok santraldir. Konjonktival sensitivite ise santralden daha çok periferdir. Ağrı korneal sinirler tarafından algılanan tek hisdir.

2.4. Limbus

Limbus yarı şeffaf, vaskülarize geçiş bölgesidir. Bir tarafta konjonktiva ve sklera bir tarafta ise kornea vardır. Klinik olarak, perifer korneal sınır, sklera ile karışır. Limbusun santral sınırı, Bowman tabakasının sonunu ve Descement membranını bağlayan bir çizgi olarak tanımlanır.

Limbusda bazı değişiklikler oluşur: Korneanın stroması şeffaflığını kaybeder. Stromadaki lamellalar ise düzenlerini kaybederler. Her bir kollajen lifi genişler ve çapları ve düzenleri değişerek skleraya benzer hale gelir. Bowman tabakası limbusun merkezinde yuvarlak uç şeklinde sonlanır, fibröz konnektif doku haline gelir, buradaki çit ile çevrilmiş zonda subepitelial papillalar gelişir.

Limbal kan damarlarının apekslerinde klinik olarak Bowman tabakası sonlanır. Kornea epiteli limbusda daha kalın olup 12 adet hücre tabakası içerir. Bu epitel aşağıya doğru subepitelial papillalar arasına uzanır, beyaz renkte görünür. Her 1-2 mm'de bir limbusu geçen çizgiler radyale doğru oryantedir. Böyle klinik olarak görünür projeksiyonlar *Vogt'un palisad*'ları olarak bilinir. Korneal ve konjonktival epitelde farklı keratinler vardır, bunlar immünohistokimyasal farklılaşmalarını sağlar. Bu limbus korneal epitel rejenerasyon için çok önemli gibi görünmektedir. Limbal epitelin proliferatif potansiyeli periferik veya santral korneal epitelde daha büyüktür. Buradaki kök hücre popülasyonundan köken alan hücreler muhtemelen korneayı oluşturmuştur. Bu hücreler epitel kancaların (peglerin) tabanında yer alır. Eğer limbus tamamen hasar görmüş ise örneğin ağır alkali yanıklarda, Steven-Johnson sendromunda, epitel rejenerasyon kapasitesi azalır (33).

2.5. Sklera Anatomisi

Sklera, göz küresinin dış 4/5'ini kaplayan dokudur. Önde kornea, arkada optik sinir ile birleşir. Episklera, skleral stroma ve lamina fusca olmak üzere üç tabakadan oluşur. Yoğun vasküler bağ dokusundan oluşan episklera, altta yüzeysel skleral stroma ile, üste de Tenon kapsülü ve konjonktiva ile sıkı bağlantı içindedir. Skleral stroma, kollajen demetleri, fibroblastlar ve bir miktar zemin maddesinden oluşmuştur. Kollajen demetler korneadakinin aksine , farklı boyutta ve şekilde olup düzensiz yerleşmişlerdir. Dıştaki kollajen lifler daha kalındır (1600 Å çapında), içtekiler ise 1000 Å çapındadır. Skleral stroma avaskülerdir, episkleral damarlardan

beslenir. Skleranın en iç tabakası lamina fusca uveal dokunun suprakoroidal ve suprasilyer lamelleriyle birleşir. Bu kısımdaki kollajen lifleri dallara ayrılarak silyer cismin ve koroidin dış kısmına karışırlar. Elektron yoğun cisimcikler, fibroblastlar ve melanositler, kollajen fibril demetleri içinde bulunur. Skleranın korneaya göre opak ve porselen beyazlığında oluşu, skleranın yüksek su içeriği ve kollajen liflerinin düzensiz yerleşimi nedeniyledir.

Anterior sklerayı üç damar tabakası kaplar.

1. Konjonktival damarlar: Posttarsal pleksustan gelirler.
2. Yüzeysel episkleral damarlar: Ön silyer arterden kaynaklanan bu damarlar, Tenon kapsülünün parietal tabakası içinde radial tarzda uzanırlar. Limbusta konjonktival ve derin damarlarla anastomoz yaparlar. Episkleritte konjesyon en fazla bu tabakadadır.
3. Derin episkleral damarlar: Tenon kapsülünün visseral tabakasında yer alırlar. Birbirleriyle çok sayıda anastomoz yaparlar. Skleritte konjesyon en fazla bu tabakadadır.

Intraskleral venöz pleksusun boşaltıcı damarları, episklerayı geçerek kasların sonlanma bölgelerine yakın yerlerde yüzeye çıkarlar ve palpebral ve muskuler venler aracılığı ile superior ve oftalmik venlere boşalırlar.

Posterior sklerayı ise arka ve ön silyer arterlerden kaynaklanan damarların oluşturduğu daha ince bir ağ kaplar (35).

2.6. Pterjyum Tanımı

Pterjyum terimi, latince kanat anlamına gelen *pterygion*'dan türetilmiştir. Klinik olarak, kapak aralığında oluşan fibrovasküler bir kitledir. Tipik pterjyum, tabanı bulber konjonktivada, tepesi korneada olan üçgen şeklinde bir oluşumdur. Başlık, kafa ve gövdeden oluşur. Başlık yada gri bölge, pterjyumun ilerleyen ucunda bulunan eğimli kemerli, gri beyaz, subepitelyal korneal bir opasitedir. Pterjyum genellikle nazal yüzeyde ve horizontal yerleşimlidir. Fakat bazen nazal ve temporalde aynı anda, bazende sadece temporal yerleşimli olabilir. Enflamatuvar ve inaktif epizodlarla seyrederek (1).

2.7. Epidemiyoloji

Pterjyum etyolojisinde, UV çok önemli bir faktördür. Bu nedenle pterjyum görülme sıklığı, ekvator doğrultusu ile paralellik gösterir (4,36).

Tablo 2.1. Pterjyumun dünyadaki görülme sıklığı (4)

| Enlem (paralel) | Prevalans |
|-----------------|-------------|
| 40° üzeri | % 0 - % 1.9 |
| 35° - 40° | % 2 - % 4.9 |
| 30° - 35° | % 5 - % 10 |
| 30° - ekvator | > % 10 |

Epidemiyolojik anketlere göre prevalans popülasyona göre değişkenlik göstermektedir. Toplamda prevalans oranları dünyadaki farklı popülasyonlarda %2.8 ile %30.8 arasında değişir (2,3). Pterjyum için prevalans oranları yaşla birlikte artar (3). Bazı çalışmalarda pterjyum erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak rapor edilmektedir, bazı çalışmalarda ise erkek çoğunluğu rapor edilir (2,3,18,37). Erkeklerde ve kadınlarda farklı oranların sebebi çevresel risk faktörlerine ve maruziyet derecesine bağlıdır. Pterjyum prevalans oranları ırklara göre de değişkenlik gösterir (18). Açık alanda çalışan işçilerde, makine operatörleri, fabrika işçileri ve risk faktörleriyle daha fazla karşılaşılacak meslek gruplarında pterjyum daha sık görülmektedir (3,37).

2.8. Etyopatogenez

Kronik UV maruziyeti pterjyum patogenezinde esas rolü oynamaktadır ve epidemiyolojik verilerle desteklenmiştir (18). Pterjyum oluşumu nazal limbus üzerine gelen ışığın konsantrasyonu ile öngörülebilir (36), yakın dönemde yapılan bir çalışmada güneş ışığının pterjyumlu bölgede oluşturduğu hasar, UV floresan fotoğrafı ile saptanmıştır (38). Son zamanlarda pterjyum patogenezinde, UV-ile-indüklenen sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar (MMP) üzerinde durulmuştur.

Bazı hasta grupları pterjyum gelişimi için kalıtsal bir yatkınlık taşır. Kanıt olarak yakınlarındaki pterjyumun yüksek insidansı gösterilir (12). Kalıtsal

pterjiyum, konjenital ve ya orta-erişkin yaş dönemlerinde ortaya çıkar, otozomal dominant geçiş gösterir (39).

Nükleotid eksizyon onarım bozukluğu olan Xeroderma Pigmentosa hastalarında bilateral pterjiyum insidansı yüksektir (40). HOGG1(Human-8-oxoguanine glycosylase 1) Ser326Cys polimorfizmi pterjiyum gelişiminde rol oynayabilir (41). GSTM1 null genotip, erken başlangıçlı pterjiyumla ilişkilendirilmişken, geç başlangıçlı pterjiyumla ilişki kurulamamıştır (42). Ku70 promoter T-991C genetik polimorfizmi olan hastalarda pterjiyum riski yüksektir. Ku70 promoter C-57G polimorfizmi ile pterjiyum arasında ilişki ise gösterilememiştir (43). DNA onarım mekanizmalarındaki kalıtsal bozukluklar birey sadece UV ışık gibi toksik strese maruz kaldığında anlamlı olabilir.

Oksidatif stresin pterjiyum patogenezinde rol alabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu kanıtlar; pterjiyum epitel hücre çekirdeğinde, bir DNA fotooksidasyon ürünü olan 8-OHDG (8- hidroksi-deoksi-guanozin) seviyesinin artması (44), bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid seviyesinin pterjiyumda artışı (45) gösterilebilir.

Lee ve arkadaşları pterjiyum epitelinde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve VEGF seviyelerinin artmış olduğunu, aynı zamanda bu iki ajanın pterjiyum gelişiminde önemli rol üstlendiklerini rapor etmişlerdir (46).

UVB ile korneada sitokinlerin üretimi indüklenir, ayrıca IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α üretimleri artar (19). Benzer şekilde UVB etkisi ile pterjiyumda IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , b-FGF, HB-EGF (heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü), VEGF arttığı gösterilmiştir (7,8,9,10). Buna ek olarak, MMP (matrix metalloproteinaz) düzeyi pterjiyumda artmıştır (20). IL-1'in pterjiyumda varlığı tanımlanmamış olsa da IL-1, TNF- α ile birlikte pterjiyum epitel hücre kültürlerinde MMP-1, MMP-2 ve TIMP-1 transkriptlerini indüklediği gösterilmiştir (20). Bunun yanında trombospandin-1 ve PEDF (pigment epitelde oluşan faktör) gibi antianjiyogenetik faktörler azalmıştır (47,48). Pterjiyumun vasküler doğası proanjiyogenetik faktörlerin artması, antianjiyogenetik faktörlerin azalması ile açıklanabilir.

Limbusda tanımlanmış epitelial progenitör hücrelerin hasar görmüş olan oküler yüzeyi rejenere etme yeteneği vardır (49). Son zamanlarda kemik iliği

progenitör hücrelerinin de pterjiyum patogenezinde katkıda bulunduğu ortaya atılmıştır (51). Hematopoetik (CD34, AC133 veya c-kit pozitif) ve mezenşimal (STRO-1 pozitif) progenitörler pterjiyumda tanımlanmıştır ve fibrovasküler stromaya katkıda bulduklarına inanılır (50,51).

Epitelden mezenşimal bölgeye geçiş epitel hücrelerin mezenşimal özellikler kazandığı bir süreçtir. Bu süreç son zamanlardaki yayınlara göre pterjiyum patogenezinde aktif olarak ilişkili olabilir (52).

Pterjiyum lokal invazifliği ve tekrarlama eğilimi açısından benign lezyon olarak kabul edilir. Bazı pterjiyumlarda displastik değişikliklerin olması, artmış proliferasyon, in situ invaziflik, bazı marker sentezleri fenotipik değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur (53). Pterjiyum bazal epitelinde, goblet hücrelerinde ve stromada IGF-BP2 sentezi rapor edilmiştir ve kültürdeki pterjiyum fibroblastlarında IGF-BP2'nin artmış sekresyonu gösterilmiştir. Bu değişmiş fenotipi gösterir. IGF-BP3 de aynı zamanda pterjiyum fibroblastlarında üretilir ama normal konjonktival fibroblastlarla benzer seviyelerdedir (54).

LDL-R (düşük-dansiteli-lipoprotein reseptörü) ve HMG-Co-A-R (hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz) seviyeleri kültürdeki pterjiyumda ve pinguekula fibroblastlarında arttığı rapor edilmiştir (55).

Pterjiyum patogenezinde genetik hasarın rol oynadığı iddia edilmiştir. DNA onarım yollarında kalıtsal bozuklukları olan bireylerde riskin yükseldiği bilinmektedir. Pterjiyumların bir kısmında mikro uydu dengesizliği ve heterozigotluğun kaybı vardır (56). Pterjiyum epitelinde p53 geni mutasyonu gösterildi, fakat p53 protein seviyesi ile ilişkilendirilememiştir (16). Duschku ve Reid, pterjiyumda, limbus tümöründe, evre II pinguekula'da p53 sentezinin arttığını göstermişlerdir (17). Bunun yanında k-ras gen mutasyonları ve p16 geninin promoter hipermetilasyonunda pterjiyum patogenezinde suçlanmıştır (57,58).

Son zamanlarda SP (substance P) pterjiyum hücrelerinin migrasyonunu yönetebileceği üzerinde durulmuştur. SP reseptörünün pterjiyumda artmış olduğu, aynı zamanda SP'nin pterjiyum fibroblast ve vasküler endotel hücreleri için kemoatraktan bir ajan olduğu gösterilmiştir (59).

Bazı araştırmacılar da pterjiyum patogenezinde immünolojik mekanizmaları savunur, özellikle tip I, III, ve IV hipersensitivite reaksiyonlarını iddia etmişlerdir.

Liu ve ark. (11) pterjiyum stromasının plazma hücreleri ve T-hücreleriyle infiltre olduğunu , IgE ve IgG'nin anormal depolandığını göstermişlerdir.

Bazı gruplar pterjiyumda onkojenik virüslerin varlığını rapor etmişlerdir. Bir çok çalışmada PCR yöntemiyle human papilloma virüs (HPV) saptanmıştır. HPV ile enfeksiyon oranı %24 ile 54 arasında gösterilmiştir (14). Bir grup ise herpes simplex virüsünü (HSV) %22 oranda tespit etmiş, bunların %6'sında ise hem HSV hem de HPV saptanmıştır. Post-operative rekürrens ile HSV ve HPV'nin birlikte bulunması arasında bağlantı saptanmıştır (15).

Pterjiyum etyolojisinde diğer öne sürülen husus göz yaşı fonksiyonlarında bozulmadır. Yapılan bir çalışmada pterjiyumlu gözlerde Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı (BUT), mukus fern testleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve bir fark görülmemiştir (5). İshioka ve arkadaşları BUT da anlamlı kısalma, Schirmer ve fern testlerinde istatistiksel anlamı olmayan azalma bildirmişlerdir (6).

2.9. Histopatoloji

Korneayı merkeze doğru invaze eden pterjiyum epitelinde skuamöz metaplazi görülür ve aynı zamanda goblet hücreleri de hiperplaziktir. Ayrıca alttaki Bowman tabakasının yıkımı da görülür. Fibroblastların ve kan damarlarının stromada aşırı büyümesi vardır. Enflamatuar hücre infiltrasyonu ile birlikte anormal miktarda elastin ve kollajenden oluşan ekstrasellüler matriks birikimi de olmaktadır (1).

Pterjiyumun histolojik kesitleri konjonktival segmentte yoğun elastotik dejenerasyon gösterir (13).

Cordelia ve arkadaşlarının pterjiyumlu gözlerde impresyon sitolojisi ile yapmış oldukları çalışmada; goblet hücre dansitesinin artışı ile birlikte squamoz metaplaziyi sergilemişlerdir (60).

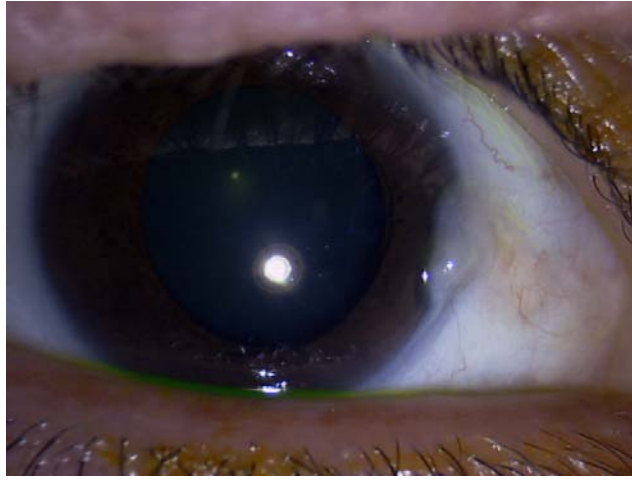
2.10. Klinik Sınıflama

Pterjiyuma yaklaşımda, lezyonun başlangıç ya da ileri evrede olması, klinik değerlendirmenin iyi yapılması önemli rol oynar. Aynı zamanda uygulanan tedavi sonucunun değerlendirilmesinde de klinik sınıflama dikkate alınmalıdır. Pterjiyumun boyutu, vaskülarizasyonu, kornea yüzeyine ilerleyişi, optik zon tutulumu ve komplikasyonlar, sınıflamada göz önünde tutulan klinik özelliklerdir.

Tip 1: Küçük Primer Pterijyum

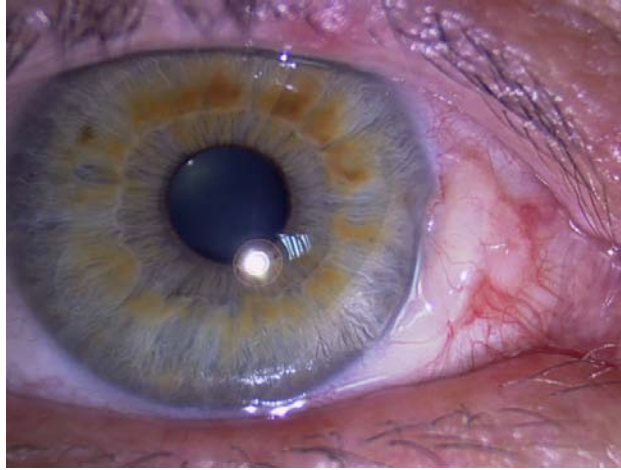
Primer pterijyumun başlangıç düzeyindeki tipidir. Lezyon limbusta sınırlıdır ya da korneayı minimal invaze etmiştir. Semptom yoktur ya da oldukça hafiftir ve progresyonları yavaştır. Morfolojik açıdan üç farklı şekilde izlenir:

Fibröz: Limbusta paralel, küçük, beyaz renkli, vaskülarizasyondan fakir fibröz bir halka şeklindedir. Beden kısmı, sağlıklı konjonktiva tarafından çevrelendiğinden açık olarak izlenemez.



Şekil 2.1. Tip 1 fibröz pterijyum

Pinguekular: Limbus düzeyindedir ve baş kısmı korneaya invazyon göstermez, Beden kısmında medial kantüsten horizontal uzanım gösteren vaskülarizasyon mevcuttur ancak çoğu kez çevredeki sağlıklı konjonktivadan ayırd etmek mümkün olmaz.



Şekil 2.2. Tip 1 pinguekular pterjyum

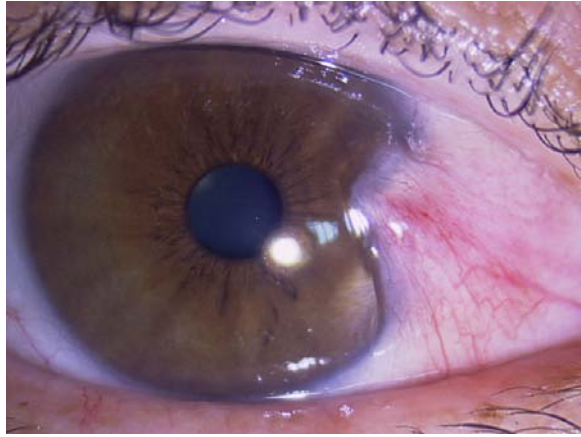
Klasik: Pterjyumun tüm bölümleri izlenir. Apeksi korneayı yaklaşık 1-2 mm invaze etmiştir.



Şekil 2.3. Tip 1 klasik pterjyum

Tip 2: Optik zon tutulumu olmayan ileri primer veya nüks pterjyum

Pterjyumun tüm anatomik yapıları izlenir. Baş kısmı yükselmiş ve limbustan yaklaşık 2-4 mm ilerlemiştir, optik zon açıktır. Beden kısmında dilate kapillerler vaskülarize bir band oluştururlar. İritasyon ve görmede azalma şikayetleri belirgindir.



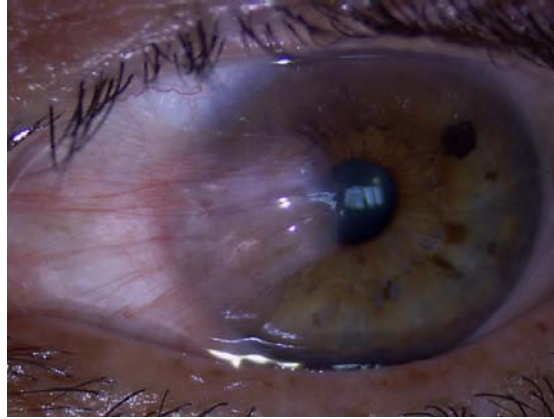
Şekil 2.4. Tip 2 pterjyum



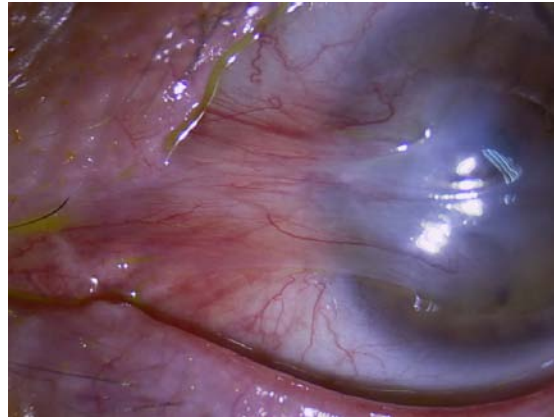
Şekil 2.5. Tip 2 rekürren pterjyum

Tip 3: Optik zonu kapatan ileri primer veya nüks pterjyum

Pterjyumun en ileri formudur. Apeksi korneada 4 mm'den fazla ilerler ve optik zonu kapatır. Kornea kalınlığının %30'undan fazlasını invaze eder. Görme kaybı belirgindir. Subkonjonktival fibröz komponent bazı hastalarda medial rektus kası tendonunu çevreleyen kapsüle yapışıklık göstererek abdüksiyon kısıtlılığına ya da fornikslere ulaşarak semblefarona neden olabilir (61).



Şekil 2.6. Tip 3 rekürren pterijyum



Şekil 2.7. Tip 3 semblefaronlu pterijyum

2.11. Belirti ve Bulgular

Semptomların ciddiyeti klinik tip ile orantılıdır. Tip 1 pterijyumda hafif derecede rahatsızlık gözlenirken, tip 2 ve 3 pterijyumlar sıklıkla kliniğe irritasyon, yabancı cisim hissi ve sık oğuşturma , fotofobi ve indüklenmiş astigmatizma veya doğrudan optik zon tutulumuna bağlı görme keskinliğinde azalma ile başvurumaktadırlar.

Semptomlar inflamatuvar veya aktif fazda artış göstermekte ve lezyon etrafındaki epitelyal mikrölserasyonlara bağlı ağrı eşlik edebilmektedir. Bu hastalar görme keskinliğinde azalma şikayetinden önce gece görüş problemleri ve kamaşma şikayetleri ile başvurabilmektedirler. Işığın pterijyum dokusunun etkisi nedeniyle

gözyaşı film tabakasını bozması ve astigmatizmayı indüklemesi, ışık saçılmasına yol açmakta ve bu da kontrast sensitiviteyi azaltmaktadır (4).

İleri ve özellikle nüks pterjiyumlarda, proliferen olan subkonjonktival dokunun forniksın bağ dokusu ile sıkı bağlantılar oluşturması ve medial kantüsü çevrelemesi sonucu semblefaron gelişebilir. Bu durum sıklıkla mükerrer pterjiyum cerrahileri sonrası görülür. Bu yapışıklıklar medial rektus kası tendonlarının kapsülüne uzanacak olursa restriksiyona ve dışa bakışta diplopiye neden olur. Daha ciddi olgularda bazı bakış yönlerinde enoftalmus, lakrimal punktum entropiyonu ya da ekotropiyonu görülebilir.

Pterjiyum, yapısal olarak belli bir anatomik bölümleri vardır:

Gövde (*body*): Semilunar katlantıya doğru uzanım gösteren trapezoid şekilli vaskülarize bölüm.

Yaka (*collarette*): Lezyonun limbal kısmıdır.

Baş (*apex*): Korneayı invaze eden bölümdür.

Başlık (*hood*): Baş etrafında, kornea epitelinde görülen, gri, avasküler, hilâl şeklindeki kısım. Pterjiyum aktifken üzerinde oluşan mikrölserasyonlar nedeniyle epitel floraseinle boyanır ve altındaki stroma buğulanır.

Fuchs yamaları (*Fuchs' patches*): Başlık önünde kornea epiteli altında görülen, küçük, irregüler, gri opasitelerdir. Bunlar, derin kornea katlarında gömülü konjonktiva epitel adacıklarının oluşturduğu mikrokistlerdir. Aktif pterjiyum olgularında izlenmez.

Stocker çizgisi (*Stocker's line*): Baş önünde, sarı-yeşil renkli hilâl biçimli çizgidir. Bowman membranında demir birikimi sonucu oluşur ve lezyonun kronik ve yavaş seyirli olduğunu gösterir (61).

2.12. Pterjiyum Tedavisi

Pterjiyum tedavisinin tarihçesi:

Tarihte pterjiyum tedavisini araştıran çok sayıda çalışma raporları vardır. Çinliler bazı medikasyonları, ilaçları kullanmayı tartışmışlardır, bunlar yeni damar oluşumunu durduracak rhemania, akebia, licorice, ginseng gibi ilaçlardır. Hipokrat okulunda ise pterjiyum tanımlanmış, medikasyon önerilmiş ama herhangi bir cerrahi

tedavi öğretilmemiştir. Sadece bir beyaz skar meydana gelirse, çok uzun süre varolacağı yazılmıştır.

Dioscorides ise pterijyumun farmakolojik tedavisini tartışmıştır; akasya sakızı, sepia kabuk kuvveti, sweetwood bitkisi, sirke, aloe ekstreleri ve tuz gibi medikasyonlar zamanında kullanılmıştır. Kara mürekkepbalığı kabuğu ise pterijyumu mekanik olarak kazımak için kullanılmıştır, sodyum klorür ise pterijyumu eritmek için zamanında kullanılmış yöntemlerdendir.

Yunanlıların inancına göre pterijyum henüz küçük iken bazı medikasyonlarla temizlenip yokedilebilir ama büyüdüğünde ve sertleştiğinde cerrahi şart olur. Bir doktor ve yardımcısı bu cerrahiye birlikte gerçekleştirir, biri kancayla pterijyumu kaldırır ve diğeri ise iple bağlar, eksizyonu bıçakla gerçekleştirir. Bu cerrahinin iki olası komplikasyonu vardır; ya bir parça pterijyum gözde kalır ve pürülan hale gelip iyileşmez yada “karunkula” kopar (avulsiyon olur).

Benzer şekilde Paullus da pterijyum eksizyonunu tanımlamıştır. Beygir kılı kullanarak testere gibi pterijyumu ayırmış ve bir bıçakla kesmiştir. Arap literatüründe ise Zarrin-Dast, pterijyum cerrahisinden bahsetmiştir. Ali-Ibn-Isa pterijyum cerrahisinde aşırı koter kullanımı sonucunda epifora geliştiğini rapor etmiştir, ayrıca pterijyumun erken aşamalarında, yanmış bakır, amonyak tuzları, kapak macunu gibi “astrinjan” medikasyonlarının fayda edebileceğini rapor etmiştir. İki makas ve bir kancalı teknik kullanan Yani Jame'nin raporuna göre, mersin yaprağı kullanarak pterijyum ortadan kaldırılabilir.

1800'lü yıllarda ise, George Bartisch von Dresden bir vaka gösterisi yaptı; hastayı bir sandalyeye bağlamış ve pterijyum cerrahisini gerçekleştirmiştir. Pterijyumu tanımlamışlar ve çiftçilerin bakır suyu kullanarak pterijyumu yakmaya çalıştıklarını göstermişlerdir (22).

1872 yılında Arlt ilk kez skleral açıklığın kapatılması için eksizyon sonrası otolog veya kadavradan alınan homolog konjonktivayı kullanmıştır. Klein (1876) kapama için başka mukozal dokuları kullanmıştır.

Pterijyum cerrahisindeki en büyük gelişmeler 20. yüzyılda ortaya çıktı. Morax ve Magitot (1911) homolog kornea greftlerini kullanmışlardır. Yine aynı yıl Terson X-ışınları kullanarak ilk kez radyoterapiyi gündeme getirdi. Terson 1913 yılında pterijyum olgularına penetran keratoplasti uygulamış ancak bu teknikle

başarılı sonuçlar elde edemediğini bildirmiştir. Magitot 1916'da lamellar otokeratoplasti tekniğinde aynı gözden aldığı lamellar kornea disklerini kullanmıştır. Elsching 1926'da skleral açıklığın kapatılması için lateral taraftan konjonktiva transpozisyonu yapmıştır. Amarin (1936) diatermi ile koagülasyonu, Burnam ve Neil (1941) radon ile radyoaktif tedaviyi, Kamel (1946) karbolik asitle subkonjoktival koterizasyonu önermiştir.

D'Ombra (1948) çıplak sklera tekniğini, Haik (1957) Stronsiyum 90 (Sr 90) ile topikal beta terapiyi, Meacham (1962) antimitotik ajan kullanımını, Panzardi (1964) amniyon membranı kullanımını ve Kenyon (1985) otolog konjonktiva kullanımını önererek bugünkü tekniklerin temellerini oluşturmuşlardır (61).

Pterijyumda tedavi endikasyonları:

Genellikle, pterijyum için konservatif tedavi önerilir. Fakat;

1. İndüklenmiş astigmatizma veya görsel eksen üzerine doğru büyüme nedeniyle görme keskinliği azalması
 2. Belirgin kozmetik deformite
 3. Medikal tedaviyle azalmayan rahatsızlık hissi veya irritasyon
 4. Kısıtlanmaya sekonder oküler motilite sınırlılığı
 5. Görme eksenine doğru kanıtlanmış progresif büyüme;
- söz konusu ise cerrahi tedavi gerekir. Reküren pterijyum sık görülür ve agresiftir, bu yüzden primer eksizyon için sağlam endikasyonlar bulunmalıdır.

Pterijyumun ayırıcı tanısı:

Preoperatif olarak, dikkatli bir hikaye ve fizik muayene ile psödopterijyum tanısını ekarte etmek gerekir. Psödopterijyum limbus çevresinde herhangi bir noktada kimyasal, termal veya travmatik hasar sonrası enflamatuar yanıt olarak konjonktivanın korneaya yapışıklığıdır. Bir çok korneal enflamatuar bozukluklar fibrovasküler büyüme ve pterijyuma benzer duruma yol açar. Psödopterijyum tanısına giden ipuçları arasında:

- Kapak aralığından başka herhangi bir anatomik bölge
- Birden fazla bölgede diffüz korneal tutulum
- Hikayede eski oküler enflamatuar bir olay

- Tipik pterijyum anatomik özelliğinin olmaması (“baş” ve “gövde”)
- Limbusu köprüleyen bir pterijyum sayesinde gövdenin altından bir probe geçirilebilmesi
- Pterijyum başının altında korneal incelmeyi gösterilmesi sayılabilir.

Psödopterijyum’un sonuçtaki etiolojisine bağımlı olarak cerrahi eksizyon endike olmayabilir. Eğer preoperatif muayene pterijyum başının altında korneal incelmeyi gösterirse ve cerrahi planlanıyorsa, beklenmeyen bir korneal perforasyon riskine yönelik lamellar keratoplasti uygulanabilir ve intraoperatif olarak donör korneal doku mevcut olmalıdır.

Pterijyumun ayırıcı tanısında konjonktival intraepitelial neoplazi, skuamöz hücre karsinomu, korneal makropannus vardır. Bu hastalıkların karakteristik özellikleri pterijyumdan ayırdeder. Ayrıca limbal dermoid de ayırıcı tanıda bulunur ama gerçek pterijyum ile çok az karıştırılır (1).

Medikal tedavi: Günümüzde hiçbir medikal tedavi ile etkili pterijyum tedavisi sağlanamadi. Hafif irritatif semptomlara karşı suni göz yaşları veya hafif topikal anti-histaminik/vazokonstriktörler etkili olabilir. Hafif bir topikal kortikosteroid (florometholone % 0.1) veya bir non-steroid kullanılabilir (1). İnflame pterijyum ve pinguekula inflamasyonu yatıştırmak için tek başına topikal %0.1’lik indometazin veya dexametazon kullanılabilir (62).

Lazer tedavisi: Daha çok küçük pterijyumlarda kullanılan lazer teknikleri geniş kullanım alanı bulamamıştır.

- Argon lazer fotokoagülasyon: Etki mekanizması pterijyumlardaki kan damarlarının fotokoagülasyonu ve subkonjonktival doku büzüşmesidir. Küçük pterijyumlarda, estetik amaçla, kontakt lens intoleransında yada hasta cerrahi istemediğinde alternatif olarak uygulanabilmektedir. Başarı oranı, rekürren pterijyumlarda %92.8-%64.2 arasında değişmektedir (63).

- Excimer lazer fotoablasyon: Pterijyumun başı eksize edildikten sonra fotokratektomi yapmak suretiyle düz, pürüzsüz ve şeffaf bir kornea elde etmektir. Cerrahi tedaviye ek olarak kullanılmaktadır. Literatürde bu teknikle ilgili farklı

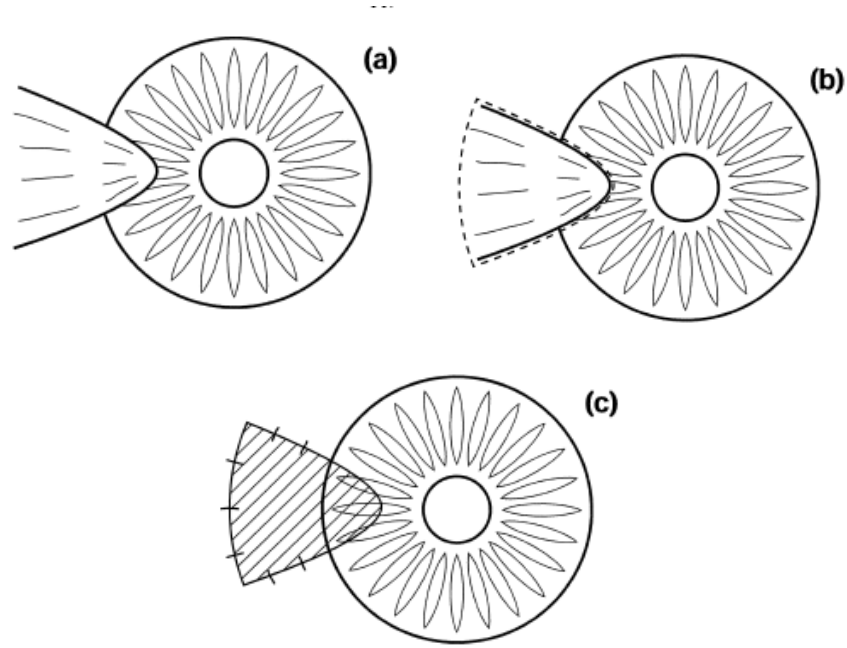
görüşler vardır. Bazı yazarlar tekniğin güvenli ve etkili olduğunu bildirirken, bazı yazarlarda %93'lere varan yüksek nüks oranları rapor etmiştir (65,66).

- Fotodinamik tedavi: Verteporfin infüzyonu sonrası 689 nm dalga boylu lazer uygulanarak pterijyum dokusundaki vasküler yapılarda fototromboz meydana getirerek etkisini gösterir. Pterijyum fibroblastlarında LDL resptör sayısında artış tespit edilmesi üzerine fotodinamik tedavinin uygulanabilirliğinden söz edilmiştir (55). Literatürde bu teknikle küçük ve orta boylu pterijyumlarda birkaç seansta başarı sağlanabildiği rapor edilmiştir (67).

Cerrahi tedavi: Birçok farklı teknik pterijyum için önerildi, çünkü evrensel tek bir yaklaşım yoktur. Cerrahide amaç; tutulan korneal yüzeyin düzgün ve olabildiğince saydam olması, konjonktivanın tamiri, optik zonun (tutulmuşsa) düzeltilmesidir. Fakat bunların yanında en önemli hedef, postoperatif dönemde rekürrensün önlenmesidir.

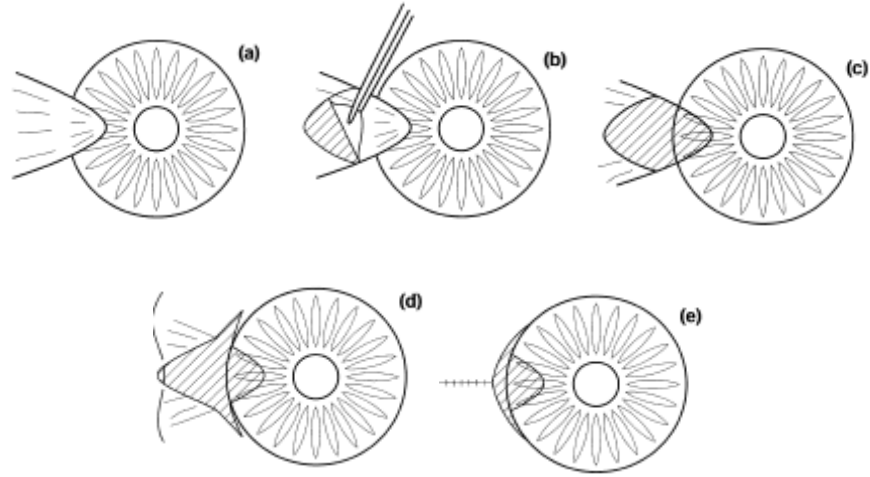
- Açık skleral teknik: Bu teknik nazalde bir miktar bulbar konjonktiva ile birlikte pterijyumun eksizyonu şeklinde uygulanır. Oluşan defektin etraftaki konjonktivayla kapanması beklenir. Nadiren konjonktiva skleraya dikilir, oluşan defektin ve konjonktivanın alttaki skleraya yapışması beklenir. Açık skleral kapama tekniğinin faydası; en çabuk ve en az cerrahi müdahale ile eksizyon imkanı sunmasıdır. Teorik olarak en basit tekniktir. Ancak rekürrens oranlarına bakılırsa en az tatmin edici tekniktir, diğer cerrahi tekniklerle kıyaslandığında en yüksek nüksün bu teknikte olduğu gözlenmiştir (68,69). Nüks oranları %24 ile %89 arasında değişmektedir (4).

Ek tedavi olmadan tek başına çıplak sklera tekniği uygulamak etik olarak uygun değildir. Pterijyum tedavisi tarihçesinde yerini almıştır.



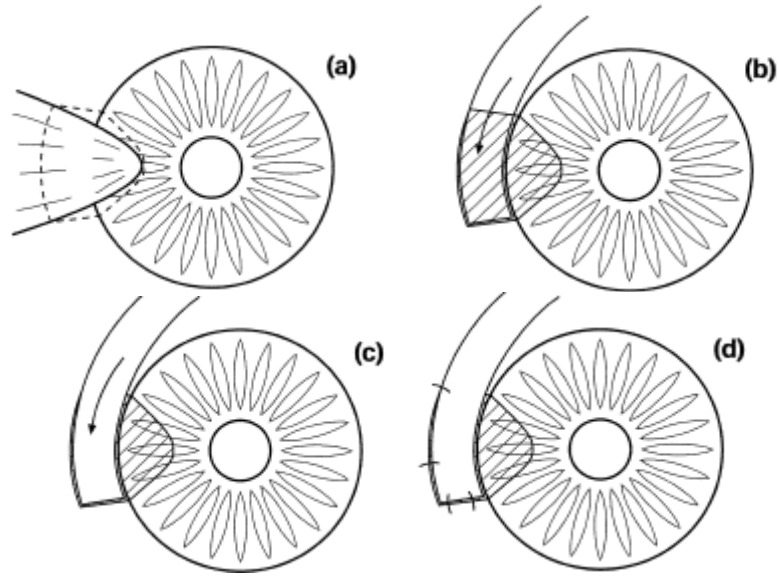
Şekil 2.8. Açık skleral teknik, şematik görünüm (22). Bir miktar bulbar konjonktiva ile birlikte pterijyum eksize edilir, ardından konjonktiva skleraya sütüre edilir.

- Basit konjonktival kapama: Minimal konjonktival eksizyon ile pterijyum çıkartılır, çıplak sklera bırakmadan (yada çok çok az miktarda bırakarak) konjonktiva sütüre edilir. Literatürde bu çıkarma yöntemini öneren çok az çalışma vardır ve genellikle rekürrens oranları %45-70 arasındadır (22).



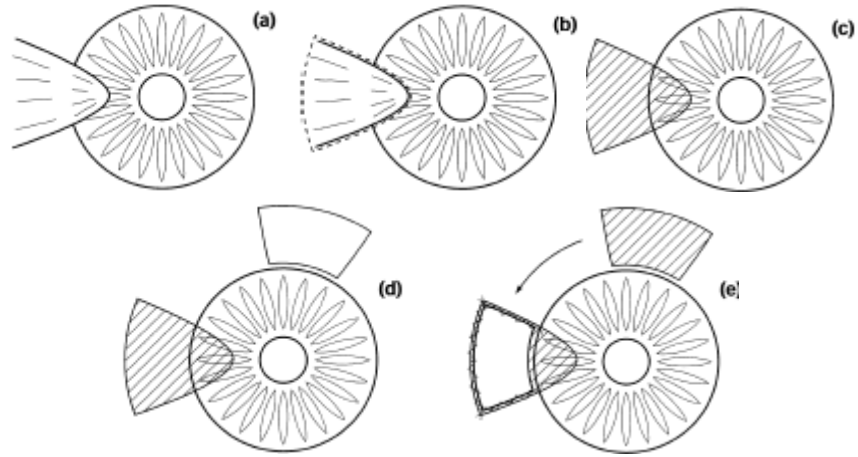
Şekil 2.9. Basit konjonktival kapama tekniği, şematik görünüm (22). Minimal konjonktival eksizyon ile pterijyum eksize edilir, çıplak sklera bırakmadan konjonktiva sütüre edilir.

- Konjonktival flep kaydırma: Pterijyum çıkarıldıktan sonra kalan defekt, alt veya üst konjonktivadan hazırlanan konjonktival flebin kaydırılmasıyla kapatılır. Bu yöntemde konjonktiva fizyolojik olarak kısalmaktadır, skleral boşluk kapatılırken limbusa 1-2 mm'lik alan açıkta bırakılmalıdır. Literatürde bu tekniğin güvenli ve nüks oranının düşük olduğu belirtilmiştir (70). Rapor edilmiş rekürrens oranları %1 ile %5 arasındadır. Flep retraksiyonu ve kist oluşumu haricinde hiç bir komplikasyon görülmemiştir (22).



Şekil 2.10. Konjonktival fep kaydırma tekniği, şematik görünüm (22). Pterjiyum eksize edildikten sonra üstteki konjonktival fleb eksizyon bölgesine doğru kaydırılır, ardından etraftaki konjoktivaya suture edilir.

- Konjonktival otogreft: Pterjiyum başı ve gövdesi eksize edildikten sonra, üst temporal bölgeden konjunktiva işaretlenir ve bu alana subkonjonktival serum fizyolojik veya anestetik madde enjeksiyonu yapılır. Tenon hariç konjunktiva disseke edilir. Skleral boşluğu kapatacak 1mm'den daha büyük kesilerek hazırlanan serbest konjonktival greft pterjiyum eksizyonu olan alana getirilir, limbus bölümü limbusa gelecek şekilde yerleştirilir, 8/0 vikril veya 10/0 naylon ile devamlı veya tek tek suture yapılır.



Şekil 2.11. Konjonktival otogreft tekniği, şematik görünüm (22). Pterijyumun, bir miktar konjonktiva ile eksiz edilir, çıplak sklera üstten alınan konjonktival otogreft ile kapatılıp suture edilir.

Bu teknik, Kenyon ve arkadaşları tarafından 1985 yılında yayınlandı ve primer pterijyumdaki nüks oranını %5,3 kadar düşürdüğü belirtilmiş, rekürren pterijyumlarda ise bu teknik ile %20 civarında rekürrens gözleendiği bildirilmiştir (71). Literatürde bu teknik ile ilgili bir çok yayın olmasına karşın, rekürrens oranları cerrahın tecrübesi ve cerrahi tekniğin uygulanışına göre %5-82 arasında değişkenlik göstermektedir (72). Bu teknik daha uzun zaman almasına rağmen nüks oranlarını etkili ve güvenli bir şekilde azaltırken oluşabilecek komplikasyonları da en aza indirdiği savunulmuştur (73). Bu yöntem ile normale yakın limbus anatomisi ile daha iyi kozmetik görünüm elde edilir. Greft kaybı haricinde hiç bir komplikasyon bildirilmemiştir.

Tablo 2.2. Konjonktival otogreft tekniği sonrası nüks oranları (73).

| Yazar | yer | sayı | nüks |
|---------------|-------------|------|---------|
| Dowlut 1981 | Canada | 15 | %8 (1) |
| Kenyon 1985 | Boston | 57 | %5 (3) |
| Lewallen 1989 | St Kitts | 19 | %16 (3) |
| Singh 1990 | Los Angeles | 13 | %8 (1) |
| Mrzyglod 1990 | Poland | 41 | %3 (1) |
| Koch 1990 | Essen | 13 | %8 (1) |
| Simona 1990 | Geneva | 14 | %35 (5) |

Son yıllarda konjonktival greftin sütünasyonu yerine biyolojik yapıştırıcıların (fibrin yapıştırıcı) kullanımını gündeme gelmiştir. Fibrin yapıştırıcı olarak Tisseel Duo Quick® (Baxter, Vienna, Austria), Beriplast P® (Aventis , Behring, King of Prussia, PA) ve Kan Bankasında insan plasmasından hazırlanan fibrin yapıştırıcılar kullanılabilir. Ticari olarak hazır fibrin yapıştırıcılarda 2 komponent vardır. Birincisi fibrinojen, faktör 13, aprotinin diğeri rombin ve CaCl₂'dir. Aprotinin sığırdan diğeri komponentler insan kanından elde edilir. Aprotinin hızlı fibrinolizisi engeller. Fibrinojen trombinin etkisiyle doku yüzeyinde fibrine dönüşür. Fibrin ise faktör 13 etkisiyle çapraz bağlanarak ağ oluşturur. İki şırıngadan oluşan aplikatörle uygulama yapılır. Kan bankalarında hazırlanan fibrin yapıştırıcılar Thermogenesis Cryoseal FS System® kullanılarak hazırlanabilir. Taze donmuş plazmanın yüksek konsantrasyonda fibrinojen içeren bölümü (kriopresipitat) elde edilerek eşit hacimde trombin eklenip fibrin yapıştırıcı hazırlanır. Bu ürün -25°C'nin altında derin dondurucuda 12 ay saklanabilir. Uygulanması iki şırıngadan olan aplikatörledir. Hazır fibrin yapıştırıcılarda en büyük dezavantaj virüs (HPV B19) ve sığır komponentlerine bağlı prion geçiş riskidir (74).

Fibrin yapıştırıcıların avantajları, kullanım kolaylığı, operasyon süresini kısaltması, postoperatif ağrı, yanma, batma, sulanma, yabancı cisim hissi gibi semptomlarda azalmanın belirgin olmasıdır (75). Sütün materyaline göre göreceli olarak daha pahalı olan fibrin yapıştırıcının inkübatörde hazırlandıktan sonra karıştırılmadan bekletilerek, birden çok hastada kullanılabilmesi (4-6 saat) cerrahi maliyetini düşürmektedir.

-Limbal konjonktival otogreft: Bu yöntemde konjonktival otogreft hazırlanmasında olduğu gibi istenilen büyüklükte konjonktiva üst temporal bölgeden disseke edilir, limbal bölüm 100-150µm derinliğinde, 2 saat kadranı uzunluğunda ve limbusu 0.5 mm geçecek şekilde disseksiyona devam edilerek eksizyon yapılır. Serbest greftin limbal bölümü pterjiyum alanının limbal bölümüne getirilerek sütüre edilir veya yapıştırılır.

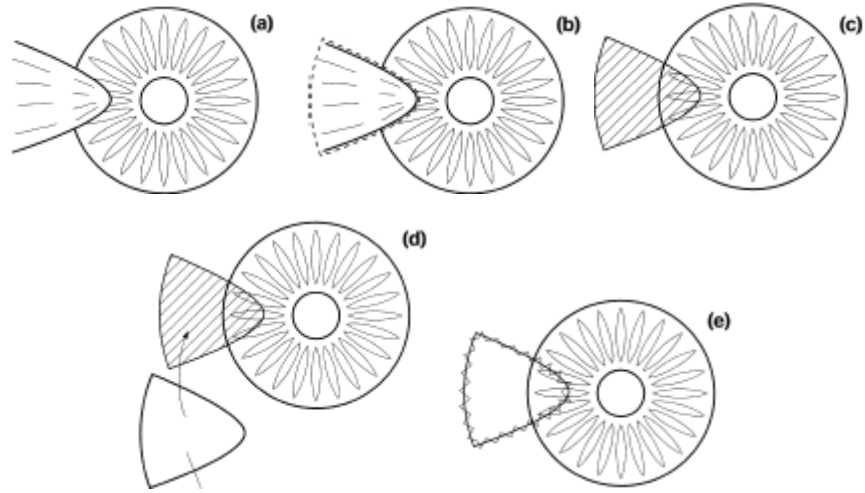
Bu teknik diğer tekniklerle kıyaslandığında nüks oranları çok düşük düzeyde (%0,%2,%15) kaldı, yöntem etkili ve güvenli bulunmuştur (69,76,77).

- Amniyotik membran transplantasyonu: Pterjiyum başı ile gövdesinin eksizyonu tamamlanır, subkonjonktival fibrozis tamamen temizlenir. Açık skleral alan üzeri yeterli büyüklükteki amniyon membranının bir yada iki katı ile kapatılır. Amniyotik membran ile konjonktiva episkleradan geçilerek 8/0 yada 10/0 vikril ile sütüre edilir.

Amniyotik membran antiadhezive içeriği sayesinde epitelizasyonu hızlandırır, inflamasyon neovaskülarizasyon ve fibrozisi azaltır (78). Pterjiyum cerrahisinde bu tekniğin uygulanma amacı amniyotik membranın epitelyal büyümeyi arttırması, bazal epitelyal hücrelerin yapışmasını sağlaması ve proliferasyonu arttırması gibi özelliklerden yararlanmaktır. İmmünojitesinin düşük olması diğer önemli avantajdır.

Bu teknikle ilgili yayınlara bakıldığında, nüks oranları diğer teknikler ile kıyaslandığında %50'lere varan yüksek rakamlar bildirilmiştir (79,80).

- Lamellar keratoplasti: Pterjiyum cerrahisinde lamellar keratoplasti pterjiyumun ilerlemesine bariyer oluşturarak ve korneal incelmede destek sağlayarak normal oküler yüzeyin yapısını restore etmek amaçlı yapılabilir. Pupillayı geçen ileri evre pterjiyumlarda endikedir. Pterjiyumun eksize edildiği korneal kısım trepanla lamellar olarak çıkarılır ve buraya donör korneasından hazırlanmış lamellar korneal ya da korneaskleral greft 10/0 naylon ile sütüre edilir. Pratik açıdan uygulanabilirliği oldukça güçtür. Literatüre bakıldığında az sayıda çalışma yapıldı, nüks oranlarının düşük ve görme aksını kapatan olgularda, görme düzeyini arttırdığı belirtilmiştir (81,82).



*donor korneaskleral greft

Şekil 2.12. Lamellar korneal transplant tekniği şematik görünüm (22). Pterijyum eksize edilir (baş kısmı korneadan lamellar şekilde ayrılır). Donor korneaskleral greft eksizyon bölgesine sütüre edilir.

- **Kombine cerrahi:** Rekürrensi azaltmaya yönelik, yukarıda sayılan cerrahi yöntemlerin kombine olarak tek seansta uygulanmasıdır.

İleri dönemde filtran cerrahi gerektirebilecek olgular, geniş pterijyum lezyonu bulunan veya daha önce otogreft uygulanmış rekürren olgularda, konjonktival ya da limbal konjonktival greft uygulamasıyla amniyon membran transplantasyonu bir arada yapılabilir, hatta bu kombinasyonlara mitomisin gibi kemoilave bir tedavi de eklenebilir. Yapılan çalışmalara bakıldığında amniyon membran transplantasyonu ile kombine konjonktival limbal otogreftli metodun Mitomisin C'li AMT'dan daha etkili olduğu görülmüştür (83,84). Başka bir çalışmada MMC'li AMT'nun tek başına AMT'nuna bir üstünlüğü gösterilememiştir (85).

Ek tedavi: Bu tedavinin amacı nüks oranını azaltmaktır. Yukarıda belirtilen tüm tedavi seçeneklerine kemoterapi, radyoterapi ve lazer gibi tedavi kombinasyonlarının eklenmesidir.

- **Mitomisin C:** *Streptomyces caespitosus* adlı bakteriden elde edilen bir antibiyotiktir. Bu antimetabolit, hücrede DNA sentezini inhibe ederek mitozu ve

hücre bölünmesini engeller. Pterijyum cerrahisinde, subkonjunktival doku proliferasyonuna ve fibrosise neden olan fibroblastik aktiviteyi durdurmak amacıyla kullanılmaktadır.

Intraoperatuar uygulama: Pterijyum alındıktan sonra açıkta kalan sklera üzerinde, %0,02- %0,04 arasındaki dilüsyonda mitomisin emdirilmiş sünger parçaları 3-5 dakika arasında bekletildikten sonra alınır ve bu bölge en az 5 dakika salin solüsyonla yıkanır.

Postoperatuar uygulama: Operasyon sonrası %0,01-%0,02-%0,04 konsantrasyonda dilüe edilerek damla formuna getirilen mitomisin C, farklı tedavi protokollerine göre günde 2 ya da 4 kez, 5 ile 14 gün arasında göze damlatılır (23).

Mitomisin C uygulamasına bağlı olarak gecikmiş korneal iyileşme (en sık), dellen oluşumu ve episkleral granülom oluşumu gözlenebilir. Ayrıca, çok ileri vakalarda korneal ve skleral incelme, perforasyon, ülserasyon, katarakt, anterior üveit, sekonder glokom gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir (4).

Mitomisin C kullanılan pterijyum eksizyonları ile ilgili yayınlara bakıldığında, nüks oranlarının çok farklı olduğu göze çarpmaktadır. Topikal olarak kullanıldığında hiç nüks görülmediği rapor edilmiştir (86,87). Fakat, çıplak sklera tekniği ile intraoperatif uygulandığında nüks oranları %8-%40 arasında değişmektedir (88).

- Thiotepa (Triethylene thiophosphoramide): Bir nitrojen mustard analogu olan thiotepa, 1962 yılından beri pterijyumun postoperatif rekürrensini azaltmak için kullanılmaktadır. Thiotepa alkile edici bir ajan olarak; bütün hızlı bölünen dokularda normal mitozu durdurur ve hücre çoğalmasını bozar.

Pterijyumun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra %0,05'lik konsantrasyondaki damla formundan günde 4 kez, 6-8 hafta kullanılır. %28'lere varan nüks oranı rapor edilmiştir (89). Topikal thiotepa tedavisinin hiçbir sistemik toksisitesi rapor edilmemiştir. Rapor edilmiş komplikasyonları arasında erken ve geç başlangıçlı poliozis, kalıcı da olabilen periorbital deride pigmentasyon kaybı (özellikle koyu pigmentli hastalarda), uzamış konjunktival enjeksiyon, irritasyon, siyah pigmentin konjunktivada depolanması, allerjik reaksiyon ve skleral perforasyon vardır. Komplikasyonları nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (4).

- 5- Florourasil: Pirimidin analogu olan bu antimetabolit, timidilat sentetazi inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu engeller. Pterjiyum alındıktan sonra genellikle 25 mg/ml'lik dilüsyonda, sünger parçalarına emdirilir ve 3-5 dakika çıplak sklera üzerinde bekletilir. Literatürde %11 ve %38 gibi değişen nüks oranları rapor edilmiştir (90,91). Uygulama sonrası yüzeysel punktat keratit, ağrı, kızarıklık gibi lokal irritatif yan etkiler görülebilir.

-Daunorubicine: Daunorubicine anthrasiklin türevi bir antibiyotiktir, esas olarak lösemi tedavisinde kullanılır. Topoizomeraz II enzim inhibisyonu yoluyla DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Primer pterjiyum eksizyonunda intraoperatif olarak kullanılır. Pterjiyum eksize edildikten sonra intraoperatif olarak %0.02'lik konsantrasyonda daunorubicine 3 dakika boyunca uygulanır. Literatürde %7-%10 arasında nüks bildirilmiştir (92,93). Lokal irritatif yan etkiler uygulama sonrası görülebilir.

- Radyoterapi: Beta radyasyon için kullanılan radyoaktif maddeler Strontium-90 (⁹⁰Sr) Radium D+E ve Ruthenium 106 (¹⁰⁶Rh) dir. Bu radyoaktif maddeler, fibroblastik ve vasküler proliferasyonu hızlı ve kalıcı şekilde bloke ederler, bu sayede nüksü azatırlar. Pterjiyum tedavisinde sıklıkla ⁹⁰Sr tercih edilir. ⁹⁰Sr vücut yüzeyi için daha uygundur, bu ajanın yarılanma ömrü daha uzundur, sık tekrarlanmasına gerek yoktur ve sadece beta radyasyon yayar. Genellikle çıplak sklera tekniğiyle birlikte uygulanır, fakat cerrahisizde uygulanabilir. Pterjiyum eksize edildikten sonra radyoaktif plak sklera üzerine yerleştirilir 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. Tek doz uygulamada 1000-2000, 2000-3000 cGy yada 2000-6000 cGy protokolleri vardır. Ayrı doz uygulamalarda 500-1500 cGy 2-6 kez uygulama gibi protokoller vardır. Literatürdeki rekürrens oranları % 0 ve % 6.5 arasındadır (94,95). Komplikasyonları arasında, konjonktivit, kızarıklık, epifora gibi lokal irritatif semptomlar olabileceği gibi epitelyal kist, telenjektazi, semblefaron, korneal incelme ve ülser, skleral atrofi, glokom, sklerit, iritis, katarakt, endoftalmi gibi daha ağır komplikasyonlar görülebilir (23).

- Anti-VEGF/antianjiyojenik tedavi: VEGF'in pterjiyum dokusundan salındığı bilimsel verilerle desteklenmiştir (46,47,48). Pterjiyum ve pterjiyum

damarların gerilemesi, pterijyumun ilerlemesinin durdurulması, cerrahi sonrası nüksün önlenmesi amacıyla son yıllarda anti-VEGF/ antianjiyojenik tedavi üzerinde durulmuştur.

Subkonjonktival veya topikal olarak (25 mg/ml) kullanılmaktadır. Literatür taramalarında subkonjonktival formun, primer pterijyumda, peroperatif veya postoperatif olgularda , 1.25 mg/0.05 ml ile 2.5 mg/0.1 ml arasında değişen konsantrasyonlarda, bir kez pterijyum yatağına enjekte edildiği belirtilmiştir (27,28,30,32). Topikal form ise 25mg/ml konsantrasyonda günde en az 2, en fazla 8 kez, en az 3 hafta , en fazla 24 hafta süreyle kullanıldığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (29,31).

Subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonu ile primer ve rekürren pterijyumda gözlenen kornea vaskülarizasyonunun gerilemesi amaçlanan çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir (27,28,30,32). Nüks eğilimi gösteren pterijyumlarda, orta izlem süreli topikal bevasizumab (25mg/ml) kullanımı sonrasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (29,31). Cerrahi sonrasında rezidüel pterijyum dokusunun baskılanması için subkonjonktival 0.1 ml bevasizumab ve ranibizumab uygulanan 3 hastada konjonktival damarlarda regresyon olduğu bildirilmiştir (27).

Pterijyum Cerrahisi Komplikasyonları

İntraoperatif Komplikasyonlar:

Pterijyum eksizyonu sırasındaki operatif komplikasyonlar çok nadirdir, herhangi bir literatürde de rapor edilmemiştir. Bu yüzden, komplikasyon tipleri sadece genelleme yapılarak tarif edilebilir. Bunlar arasında; pterijyum başının ayrılması sırasında korneanın aşırı incilmesi, konjonktival otogreftin epitelyal yüzünün altta kalması veya limbal kenarın limbus dışındaki biryere gelmesi sayılabilir. Daha ciddi komplikasyonlar arasında ise medial rektus kasının yanlışlıkla kesilmesi, konjonktivaya sütür atarken yanlışlıkla göz küresinin perforasyonu, yada aşırı kanama vardır.

Postoperatif Komplikasyonlar:

Pterijyum cerrahisinin esas komplikasyonları; rekürrens, görmenin kaybı veya azalmasıdır. Tek başına konjonktivanın salkım halinde çıkması kozmetik problem yaratabilir, ama görme problemi yaratmayabilir, bu yüzden önemsiz bir

komplikasyon gibi görülür. Bazı rekürrensler ise çok agresif olup orjinal pterijyumdan daha büyük olabilirler. Bu sebeple cerrahinin ciddi bir komplikasyonu sayılırlar. Astigmatizma yada pterijyumun tekrar büyümesi sonucunda görme ekseninin bozulması ve görme kaybının olması ciddi bir komplikasyondur.

Pterijyum çıkartıldıktan sonra ileri skarlaşma görülürse göz hareketleri kısıtlanıp diplopi gelişebilir.

Enfeksiyöz bir sebep olsun yada olmasın, “enfeksiyöz endoftalmi” gelişebilir. Bu da çoğu zaman ciddi görme kaybına ve gözün kaybına yol açabilir. Bir başka komplikasyonda multi-skleral abselerdir. Bu komplikasyonlar, ender rapor edildi ve çoğuda beta-irradiasyon ve topikal kemoterapi gibi ek tedavilerin komplikasyonlarına bağlanmıştır.

En çok korkulan komplikasyon ise korneoskleral nekrozdur. Korneo-skleral nekroz, topikal anestetiklerle veya diğer tedavilerle geçmeyen şiddetli ağrıya yol açabilir. Skleral yama grefti veya konjonktival greft yapmak gerekir. Bu ağrının gerçek sebebi kalsiyum depozitlerine veya üzerini kaplayan epitel defektlerine bağlanır.

Daha minör komplikasyonlar arasında ise inklüzyon-kisti oluşması ve granülomlar vardır. Kalıcı epitel defektleri veya “Dellen ülseri” oluşumu erken postoperatif dönemde, korneal skarlaşma ise geç postoperatif dönemde görülebilir.

Astigmatizma ise pterijyumun iyi anlaşılammış bir etkisidir. Pterijyum başarıyla uzaklaştırılsa bile preoperatif astigmatizmanın devam etmesi cerrahi komplikasyonu sayılabilir. Pterijyuma bağlı astigmatizmanın cerrahi sonunda düzeleceğine dair garanti yoktur.

Akut postoperatif dönemde komplikasyon olarak enfeksiyon çok nadirdir. Genellikle mitomisin veya beta irradiasyon gibi ilave tedaviler sonrası görülür (22,23).

2.13. Kornea Neovaskülarizasyonu: Moleküler Yapı

Korneal Avaskülerite: Anjiogenez ve Antianjiogenez dengesi

Kornea ve kıkırdak insan vücudunun tek avasküler dokularıdır. Korneal avaskülerite korneal anjiyojenik özellik sayesinde aktif olarak devam ettirilir (örneğin refraktif cerrahiden sonra). Korneal anjiyogenez dünya çapında korneal

körlüğün (trahom) en sık sebebidir, endüstrileşmiş ülkelerde enfeksiyöz korneal körlüğün (herpetik keratit) en sık formudur (96).

Tablo 2.3. Korneal anjiyogenezisin yaygın nedenleri (96).

| Patolojik mekanizma | Hastalıklar |
|--|---|
| Korneal inflamasyon/ enfeksiyonlar | Keratitler(en sık herpetik) Graft reddi Korneal/skleral otoimmün hastalıklar |
| Korneal hipoksi | Düşük DK değerli kontakt lensler |
| Limbal antianjiyojenik bariyerin bozulması | Kalıtımsal defektler (aniridi) Kazanılmış defektler (kimyasal yaralanma sonrası) |
| Sekonder/ İyatrojenik | Keratoplasti sonrası Korneal yaralanma sonrası |

Anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin arasındaki denge bozulduğu zaman dokuda anjiogenez olabilir. Neovaskularizasyon hem anjiyojenik faktörlerin yukarı regülasyonunu hem de antianjiyojenik faktörlerin aşağı regülasyonunu gerektirir (97).

Tablo 2.4. Korneada bulunan anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörler (96,98).

| Anjiyojenik faktörler | Antianjiyojenik faktörler |
|---|--|
| Fibroblast büyüme faktörü | Endostatin |
| Vasküler endotelial büyüme faktörü | Anjiostatin |
| Plasenta büyüme faktörü | Prolaktin |
| Transforming büyüme faktörü- alfa/beta | Matriks metaloproteinaz doku inhibitörü |
| Insulin benzeri büyüme faktörü | Arresten |
| Leptin | Canstatin |
| Integrin (alfa ve beta) | Tumstatin |
| Platelet derived büyüme faktörü (PDGF) | Pigment epitel derived faktör |
| Matriks metaloproteinaz | Tümör nekrozis faktör alfa |
| Anjiogenin | İnterlökin-4 |
| Hepatosit büyüme faktörü | İnterlökin-13 |
| Tümör nekrozis faktör alfa | Trombospondin 1 |
| Bag dokusu büyüme faktörü | Trombospondin 2 |
| İnterlökin-8 | |
| İnterlökin-1 | |
| Monosit kemoatraktan protein-1 | |

Bir veya daha fazla antianjiyojenik faktör (TSP1 ve 2) eksikliği olan fareleri kullanan hayvan deneyleri gösterdi ki korneal anjiyojenik özellik aşırı organize, yani bir iki faktörün eksikliği limbal damarların spontan içeri büyümesine sebep olmaz. Diğer oküler dokularda ise böyle değildir, irisde bu faktörlerden herhangi birinin eksikliği vaskülariteye neden olur (99).

2.14. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VEGF ilk olarak 1983'de vasküler geçirgenliği attıran tümör kaynaklı bir faktör olarak izole edilmiştir. VEGF, PDGF ailesinin bir üyesi olup patolojik anjiyogenez ve embriyonik vaskülogenezde rol oynamaktadır. VEGF'nin VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E olmak üzere beş ayrı VEGF proteini

vücutta bulunmaktadır. Ayrıca PIGF de VEGF ailesine dahil olup her birinin VEGF reseptörlerine bağlanma eğilimleri değişkendir. VEGF düzeyleri hipoksidede yükselmekte ve düşük oksijen basıncında VEGF'ye bağlı anjiyojenik yanıt oluşmaktadır.

Esas olarak makrofajlardan salınan VEGF'ün, T-hücreleri, retinal pigment epitel hücreleri, astrositler, düz kas hücrelerinden de salındığı gösterilmiştir. VEGF-A neoplastik, enflamatuar ve vasküler göz ve diğer organ hastalıklarında patolojik anjiyogenezin oluşumunda önemli rol oynar. VEGF-A'nın aşırı salınımı akciğer, mesane, böbrek kanserleri ve glioblastoma multiforme gibi birçok tümörde izlenmektedir. Ayrıca bu durum iskemi sonrası kardiyak vaskülarizasyon, romatoid artrit ve psöriazis gibi enflamatuar hastalıklarda da söz konusudur. PIGF ise artmış vasküler geçirgenlik, proliferasyon, kemotaksis ve anjiyogenezi indüklemekte aynı zamanda birçok patolojik bozuklukta VEGF-A ile sinerjistik etki göstermektedir.

VEGF-A geninin alternatif mRNA bölünmesi ile biyolojik olarak aktif dört major insan izoformu oluşur. Bu izoformlar 121, 165, 189 ve 208 aminoasit içermektedir. VEGF 165 insan gözündeki baskın olan izoform olup heparin bağlayan 45 kilo dalton ağırlığında bir glikoproteindir. Bu izoform salınmakla birlikte belli bir kısmı hücre yüzeyi ve hücre dışı matrikse bağlıdır. VEGF 189 ve VEGF 208 de güçlü heparin bağlayıcı özellikte olup hücre dışı matrikste yer alır. VEGF 121 ortama salınmakta ve heparine bağlanmamaktadır. VEGF 165'in patolojik neovaskülarizasyondan sorumlu olduğu VEGF 121'in ise normal retinal vasküler fonksiyon için gerekli olduğu öne sürülmektedir.

VEGF-A, -B, -C, -D ve PIGF, tirozin kinaz reseptörleri üzerinden etkilerini göstermektedirler. Tirozin kinaz ailesine ait üç çeşit VEGF reseptör bulunmaktadır. Bu reseptörler; VEGF reseptör-1 (VEGFR-1; tirozin kinaz-1; Flt-1), VEGFR-2 (sıçan fetus karaciğer kinaz-1, Flk-1) ve VEGFR-3'dir. VEGF-A aktivitesini VEGFR-1 ve VEGFR-2 üzerinden göstermektedir ve major olarak endotel hücrelerinde bulunurlar. Esas olarak VEGFR-2 okuler neovaskularizasyonda rol alır.

Anjiyogenezi indüklemesinin yanı sıra VEGF-A vasküler endotel hücrelerinde porların oluşumunu sağlayarak vasküler geçirgenliği arttırmaktadır. Bu etkiyi endotel hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak da göstermektedir. Neovasküler oküler hastalıklarda yeni oluşmuş ve geçirgen kan damarlarından

kaynaklanan ödem retina anatomisini bozmakta ve ciddi görme kaybına yol açmaktadır. Buna ilaveten VEGF-A düzeyleri pro-enflamatuvar sitokinler (bFGF, PDGF, TGF β , TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-1 β) tarafından arttırılmakta bu da lokal anjiyogenez ve enflamasyonun şiddetinde artış ile sonuçlanmaktadır. IL13 ve IL 10 VEGF salınımını inhibe eder.

VEGF'nin anjiyogenezi uyarması potent bir hücre mitojeni olması ve bu şekilde apoptozisi önleyerek endotel hücre sağ kalımını arttırması yoluyla olmaktadır. Buna ilaveten VEGF endotel hücre öncülleri için kemoatraktan olup, kemik iliğinden mobilizasyonlarını ve farklılaşmalarını uyarmaktadır.

VEGF vasküler geçirgenliğin güçlü bir uyarıcısıdır, VEGF'e yanıt olarak artan vasküler geçirgenlik mikrovasküler endoteldeki fenestrasyonların oluşumuna bağlıdır. VEGF 164 izoformunun pro-enflamatuvar aktivitesi patolojik oküler neovaskülarizasyona katkıda bulunmaktadır.

VEGF'nin nöron ve çoğalan Schwann hücreleri sağ kalımını uzatma yeteneği sayesinde nöroprotektif özellikleri mevcuttur. Retinal iskemi ve reperfüzyon modelinde intravitreal olarak verilen VEGF 164 ve 120 apoptotik retina hücrelerinde doz bağımlı koruyucu etki göstermiştir.

VEGF indirek mekanizmalar yoluyla da anjiyogeneze yol açmaktadır. Endotel hücrelerince salgılanan hücre dışı matriksi yıkarak yeni damarlar tarafından doku invazyonuna yol açan metalloproteinazların düzeyi VEGF tarafından arttırılmaktadır. Buna uygun olarak endotel hücreleri tarafından üretilen doku metalloproteinaz inhibitörlerinin VEGF'e yanıt olarak azaldığı görülmekte, bu şekilde anjiyojenik süreç devam ettirilmektedir. VEGF nitrik oksit ekspresyonunun bir düzenleyicisi olan endotelial nitrik oksit sentetaz enziminin salgılanmasını arttırmaktadır. NO, VEGF tarafından indüklenen endotel hücre proliferasyonunun önemli bir mediyatörüdür (25,100).

Tablo 2.5. VEGF'in özellikleri (25).

| |
|--|
| Anjiyogenezin uyarılması |
| Vasküler geçirgenlik ve fenestrasyonda artma |
| Pro-enflamatuar etki |
| Nöroprotektif etki |
| Damar sağ kalımını artırıcı etki |

2.15. Anti-VEGF Ajanlar

Bugün klinikte kullanılan üç adet anti-VEGF-A ajanı vardır. Bunlar: pegaptanib (Macugen®), ranibizumab (Lucentis®), ve bevasizumab (Avastin®). Her biri VEGF'ye bağlanır ve VEGFR2 aktivasyonunu önler

-Pegaptanib (Macugen®, Eyetech/Pfizer): Kimyasal olarak sentezlenmiş bir RNA oligonükleotid aptamer olan pegaptanip sodyum ekstraselüler VEGF165 izoformuna bağlanarak VEGF reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.

-Ranibuzumab (Lucentis®, Genentech/Novartis): Rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikör fragmanı olan Ranibuzumab, VEGF-A'yı (tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini) bloke eder.

-Bevasizumab (Avastin®, Genentech/ Roche): VEGF'e karşı rekombinant insanlaştırılmış monoklonal antikördür. VEGF-A'nın bütün biyolojik aktif izoformlarına bağlanarak inhibe eder. ABD'de piyasaya çıkan ilk klinik kullanımdaki anjiyogenez inhibitörüdür (101).

2.16. Bevasizumab

Bevasizumab VEGF'ne spesifik olarak bağlanan ve VEGF A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant insan monoklonal antikördür. Bevasizumab fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş ve insan bağışıklık sistemine uygun hale getirilmiştir. Aminoasit diziliminin %93'ü insan ve %7'si fare kökenlidir.

Bevasizumab, VEGF'nin endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasına engel olarak endotel hücrelerinin proliferasyonuna sebep olan reseptör dimerizasyonuna ve buna bağlı olarak transfosforilasyon yoluyla aktivasyonunu ve

hücre içi aktivasyonu engellemektedir. Üzerinde Fab ve Fc olmak üzere iki adet antijen bağlanma bölgesi bulunur. Molekül ağırlığı 140 kDa'dur.

Bevasizumab'ın göz dokularındaki dağılımı ve farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar rhesus maymunlarında bevasizumab ve bevasizumab'ın Fab fragmanı kullanılarak değerlendirilmiştir. Fab fragmanının vitreusta yarı ömrü 3.2 gün, bevasizumab'ın tamamı kullanıldığında ise yarı ömü 5.6 gün olarak belirlenmiştir. Fab fragmanının subretinal alana 1 haftada ulaşabildiği ve ortalama 1 hafta kalabildiği gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada tek bir bevasizumab enjeksiyonu ile ortalama 27-38 günlük biyolojik etki elde edilebileceği vurgulanmıştır (26). Tavşan gözlerinde yapılan bir çalışmada 1,25 mg intravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrasında vitreustaki yarı ömrünün 4.3 gün olduğu belirtilmiştir (102). Kim ve ark.'nın (103), bevasizumabın aköz hümeördeki farmakokinetiğini araştırdıkları çalışmada, tavşan gözlerine 2,5 mg subkonjonktival bevasizumab enjekte ettikten sonra aköz hümeörde bevasizumab'ın ilk olarak 12. saatte belirdiğini, ortalama 70 ng/ml olan pik konsantrasyona 36. saatte ulaştığını, 10 ng/ml'ye 168. saatte düştüğünü, aközden eliminasyon başlangıcının ortalama 27. saatte olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise bevasizumab'ın topikal, subkonjonktival, intravitreal kullanıldıktan 1 hafta sonrasında farmakokinetiğine bakılmıştır. Araştırma sonucuna göre her üç kullanım sonrasında birinci haftada iris, silyer cisim, retina ve koroiddeki maksimum konsantrasyona ulaşılmış, fakat topikal kullanımdan sonra aköz hümeörde bevasizumab'a rastlanmazken, subkonjonktival ve intravitreal kullanım sonrasında düşük konsantrasyonda olsa bevasizumab tespit edilmiştir (104).

Bevasizumab metastatik kolon kanseri, metastatik non-small cell akciğer kanseri ve metastatik meme kanserinde "U.S. Food and Drug Administration" tarafından intravenöz tedavide onaylanmıştır. Sistemik bevasizumab kullanımının kolorektal kanserinde anlamlı yan etki insidansı düşüktür (105). Hernekadar 1.25–2.5 mg bevasizumab intravitreal enjeksiyonu henüz FDA tarafından onaylanmamış olsa da son zamanlarda oftalmologlar tarafından neovasküler göz hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (özellikle yaş tip yaşa-bağlı maküla dejenerasyonunda, non-proliferatif ve proliferatif diabetik retinopatide, neovasküler glokonda, yüksek miyopiye bağlı koroidal neovaskülerizasyonda) (106-108).

Korneanın her üç hücresel tabakasında da (epitel, stroma, endotel) VEGF varlığı rapor edilmiştir. Aynı zamanda enflamasyonlu ve vaskülarize kornealarda makrofaj infiltratlarında ve vasküler endotelde varlığı gösterilmiştir (109). Çeşitli retinal hastalıklarda, bevasizumabın inhibitör etkilerine bağlı olarak bir çok araştırmacı korneal NV'da kullanımına dikkat çekmektedir (110-112).

Pterijyum proliferen olan fibrovasküler dokudan oluşmuştur (113). Pterijyum oluşum ve progresyonu neovaskülarizasyon gerektirdiğinden büyüme faktörlerinin pterijyum patogenezinde direkt veya indirekt etkili olduğu düşünülerek anjiyogenezi arttıran birçok molekül tanımlanmıştır. Bunlardan en dikkat çeken VEGF tir (24). VEGF'in pterijyumda yüksek oranda arttığı gösterilmiş ve pterijyum patogenezinde direkt ve indirekt etkili olduğu düşünülmüştür (46,47,48). İmmünohistokimyasal çalışmalar pterijyumlarda daha yoğun VEGF boyanması göstermiştir (46,47).

Pterijyum dokusundaki VEGF'nin aşırı ekspresyonu nedeniyle anti-anjiyogenik/anti-VEGF terapi (subkonjonktival, göz damlası) geliştirildi, bu terapilerle kan damarları regrese olur ve pterijyum ilerleyişi yavaşlar (27-32).

2.17. Konjonktiva Yara İyileşmesi

Konjonktiva iyileşirken; inflamasyon, fibroblastik aktivasyon, ekstraselüler matriks birikimi ve yeniden yapılanması, yara kontraksiyonu oluşur. Anormal konjonktival yara modülasyonu sonucu skarlaşma meydana gelir. Skarlaşmada en önemli rolü tenon fibroblastları oynar. Aköz hümör FGF, TGF β , fibronektin, transferin ve interlökin gibi sitokinler ve yara iyileşmesinde etkili bir çok molekül içermektedir. Aköz hümörün tenon kapsül fibroblastlarının kemoatraktanı olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı konjonktivada normal immün sisteme ait hücreler vardır. T lenfositler, makrofajlar, Langerhans hücreleri ve nadiren B hücreleri konjonktiva epitelini ve substansia propriasında bulunmaktadır. Baskın olan hücre tipi T lenfositler olup CD4/CD8 oranı 1/2'dir. T hücrelerinin yara iyileşmesinde düzenleyici rolleri vardır. Makrofaj ve fibroblastları uyararak yara iyileşmesini başlatırken daha sonra CD8+T hücreleri bazı yollarla yara tamirini durdurabilir.

Yara iyileşmesi cevabı; inflamatuvar faz, proliferatif faz ve maturasyon fazı olmak üzere üç basamakta incelenebilir.

Inflamatuvar faz: Bu faz yaralanmadan hemen sonra başlayıp 4-6 gün kadar sürer. Doku hasarı ve kan damarı rüptüründen sonra yara bölgesine kan hücreleri ve plazma proteini salınımı olur. Yaralanma bölgesindeki vazokonstriksiyon 5 dakika içinde hemostazı aktive eder. Kan damarlarındaki rüptür platelet egresyonunu uyaran subendotelyal kollajeni açığa çıkarır ve pıhtı formasyonu ile sonuçlanan intrinsik koagülasyon kaskadını aktive eder. Travmadan 1 gün sonra predominant hücreler nötrofiller olup ilk 6 saatte yara bölgesine toplanırlar ve yaralanmadan sonraki 3 günde dağılırlar. Yaralanmadan sonraki 12. saatte monositler predominant hale geçer, 3. günde sayıları en üst düzeye ulaşır ve 5. günde azalmaya başlarlar. Nötrofillerden farklı olarak makrofajlar yara iyileşmesi için zaruri olan hücrelerdir. Salgıladıkları kollajenaz elastaz gibi enzimler yaralanma bölgesini debride eder ve antimikrobiyal faktörler salgılar. Yara yerindeki inflamasyon miktarı plateletlerden salınan sitokin konsantrasyonuna bağlıdır.

Kompleman kaskadı konjonktival yara iyileşmesinin erken döneminde inflamasyonu başlatıp orijinal yaralanma sinyalini yükselterek ve yaralanma bölgesinde mitojenlerin ve kemoatraktanların birikimini uyararak önemli rol oynar. C3a ve C5a gibi aktive kompleman ürünleri vasküler geçirgenliği arttıran prostaglandinleri ve arasıdonik asit metabolizmasındaki diğer komponentleri aktive eder. Bu ürün makrofaj ve nötrofiller gibi fagositik hücreler için kemotaktikdirler. Tüm bu aktivitelerin birleşimi inflamatuvar hücrelerin bölgeye daha fazla gelmesiyle sonuçlanır.

Travma sonrası 3. günde proliferatif fazda fibroblastlar defekt bölgesinde en yüksek seviyeye ulaşırlar ve proliferasyon olarak ekstraselüler matriks sentezlerler (114).

Doku hasarından birkaç gün sonra kalan nötrofiller makrofajlar tarafından fagosite edilir ve yara iyileşmesinin ilk fazı sona erer.

Proliferasyon fazı: Bu fazda hipoksi, spesifik adhezyon proteinleri ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin katılımı ile gerçekleşen hücresel proliferasyon ve migrasyon gerçekleşir. Keratinositler yara yatağına göç ederler, hareketlerini ve hücresel fonksiyonlarını kolaylaştıracak proteinler salgılayarak hasara uğramış epitel ve bazal membranı yeniden yapılandırır. İkinci fazın geç evrelerinde granülasyon dokusu oluşumu, dermal matriksin yeniden yapılanması (fibroplazi) ve yeni kan

damarı oluşumu (anjyogenez) gerçekleşir. Bu faz 4. günde başlayıp yaklaşık 14. güne kadar devam eder.

Akut hasarı takiben geçici bir hipoksi durumu ortaya çıkar. Hipoksi ile fibroblastların replikasyonu artar, yaşam süreleri uzar ve fibroblastların klonal genişlemeleri artar. Aynı zamanda hipoksi ile endotelin-1, PDGF B zinciri ve endotel hücrelerinden VEGF sentezide artar.

Fibroplazi ve anjyogenezde reepitelizasyon safhasında görülür. Fibroplazideki kilit hücre fibroblastlardır. Fibroblastlar yaraya göç edip kollagen, proteoglikan, elastin gibi matriks proteinlerini üreterek yara kontraksiyonuna katkıda bulunur. Fibroblastların davranışı PDGF tarafından etkilenir. Zedelenmeden 48 saat sonra fibroblast göçü başlar. TGF β fibroblastlar için kemoatraktandır. Fibroblastlar tip1 ve 3 kollajen, elastin, glikozaminoglikan ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini üretirler. Bağ dokusu oluşurken fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşürler. Miyofibroblastlar yara kontraksiyonunda etkilidirler.

Anjyogenezde bu safhada görülür ve fibroplazi ile iç içe girmiştir. Anjyogenezdeki başrolü endotel hücreleri oynar, spesifik değişimlerden geçerek yara yatağına göç ederler, çoğalırlar ve yeni damar oluşumunu yönlendirirler. Endotel hücrelerinin göçünde FGF-2 oldukça etkilidir, bu faktörün blokajı anjyogenezisi inhibe eder. FGF-2 etkilerinin bir kısmını VEGF tarafından gösterir. Yaralanmanın erken döneminde görülen hipoksi, anjyogenez ve fibroplaziyi uyarır. Hipoksi etkisiyle makrofajlardan TGF β 1 ve FGF gibi anjyogenik büyüme faktörleri salınır. Öte yandan endotel hücreleri, VEGF üretimini arttıran NO sentezlerler. NO anjyogenez, inflamasyon, hücre proliferasyonu, matriks depolanması ve yeniden yapılanma evrelerinde etkilidir.

Epitelyal defektin onarılmasında keratinosit migrasyonunda etkilidir. Keratinositler tarafından sentez edilen fibronektin ve tip 4 kollajen, bağ dokusunda migrasyonu uyaran maddelerdir. TGF β ve EGF'de keratinosit migrasyonunu uyarır. Göç eden keratinositler doku tipi plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün düzeyini artırarak fibrin pıhtısı içinde hareketi kolaylaştırırlar. MMP-1, MMP-9 ve MMP-10, yara kenarındaki keratinositlerden eksprese edilir. MMP-1 ve 9 keratinositlerin tip 1 kollajen üzerinde hareket

edebilmeleri için gereklidir, MMP-10 ise kollajen dışındaki birçok ekstraselüler matriks proteinini parçalar. MMP inhibitörleri keratinosit migrasyonunu inhibe eder.

Maturasyon fazı: Yaralanmanın 8. gününde başlayıp 1 yıl kadar devam eden maturasyon fazında dokunun yenide yapılanması gerçekleşir, hücreler apoptoz gibi değişiklikler geçirirler. Yeniden yapılanma sonucunda orijinal gücün yaklaşık %70'ine ulaşılır. Fibroblastlar fibronektin üretilirler, miyofibroblastlar fibronektinden yararlanarak yaranın kontrakte olmasını sağlarlar. Zaman içinde fibronektinin yerini tip 3, en sonunda tip1 kollajen alır. MMP'lerde bu aşamada rol alır (115).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize kontrollü klinik çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi 18 Haziran 2010 gün ve 55 sayılı etik kurulu kararı ile onaylandı, tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Anabilim Dalı'na Eylül – Aralık 2009 tarihleri arasında müracaat eden 27 hastanın 27 gözü çalışmaya alındı. Ameliyat endikasyonu, pterijyumun görsel şikayetlere sebep olması, pupiller alana yaklaşmış olması veya kozmetik nedenlerle hastanın ameliyata istekli olması halinde konulmuştur. Çalışma dışı bırakma kriterleri ise; glokom, geçirilmiş oküler cerrahi (glokom, vitroretinal cerrahi vb.), kronik ilaç kullanımı (sistemik hastalıklar veya kronik göz hastalıkları), nazolakrimal kanal tıkanıklığını, hasta kooperasyon eksikliği olarak saptandı.

Hastaların pterijyumları klinik olarak boyutlarına göre sınıflandırıldı. Pterijyum boyutu biyomikroskop ile pterijyum apeksinin horizontal düzlemde limbusu kaç mm geçtiği, vertikal düzlemde ise limbustan kornea üzerinde kaç mm uzunluk katettiğine bakılarak not edildi. Optik aksı kapatıp kapatmadığına ve eşlik eden komplikasyon olup olmadığına bakılarak pterijyum tipi not edilerek ön segment fotoğrafları çekildi.

Preoperatif ETDRS eşeli ile görme keskinliği, Schirmer 1 ile göz yaşı fonksiyonları, pnömotonografi ile göz içi basınçları kaydedildi.

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (12 hasta) ameliyattan 1 hafta önce pterijyum alanına subkonjonktival 0.625 mg (0.25 ml) bevasizumab, ikinci gruba (15 hasta) ise 0.3 ml salin enjekte edildi.

Enjeksiyondan bir hafta sonra her iki gruptaki hastalara tek bir cerrah tarafından (A.Ö) limbal konjonktival otogreftli pterijyum eksizyonu cerrahisi uygulandı. Hastaların postoperatif 2 gün gözleri kapalı tutulup, 2. günden itibaren kullanılmak üzere topikal Netilmisin sülfat (Netira® 5 ml, Teka Teknik), topikal dexametazon sodyum sülfat (dexa-Sine SE® 0,4 ml, Liba ilaç) ve topikal polivinilprolidon (Protagent SE® 0,4 ml, Liba ilaç) damlası verildi. Topikal antibiyotik 2 hafta boyunca günde 4 kez, topikal steroid yara iyileşmesi ve inflamasyon durumuna göre günde 4 kez her hafta birer damla azaltılacak şekilde 1 ay boyunca verildi. Suni göz yaşı damlası 6 ay boyunca kullanıldı. Hastaların 10. günde sütürleri alındı.

Hastalara postoperatif ikinci gün, birinci hafta, birinci ay, üçüncü ay ve altıncı ay kontrolleri yapıldı. Kontrollerde ETDRS eşeli ile görme keskinliği, Schirmer ile gözyaşı fonksiyon testleri, pnömotonografi ile göz içi basınçları, nüks ve yara iyileşmesine bakıldı. Yara iyileşmesinde greft ödemi, greft damarlanması, inflamasyon süreçlerine bakıldı. Bunların (greft ödemi ve inflamasyon) şiddetine göre 1'den 3'e kadar (1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli) değer verildi. Korneal epitelizasyonun ne kadar sürede tamamlandığına bakıldı, hasta konforu açısından irritasyon durumu sorgulandı, irritatif şikayetlerin şiddetine göre 0'dan 3'e (0 yok, 1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli) kadar değer verildi. Kontrollerde limbusu geçen fibrovasküler doku nüks olarak kabul edildi.

3.1. Uygulanan Cerrahi Teknik

Tüm hastalara proparacain HCl ile topikal anestezi uygulandıktan sonra lidokain HCL (Jetokain® 2 ml, Adeka ilaç) ile peribulber anestezi yapıldı. % 5' lik povidon iyot göz içine damlatıldı, kapak çevresi saf povidon iyot ile temizlendi, hastaların gözü steril drep ile örtüldü, spekülüm ile kapaklar açıldı. Ameliyathane mikroskobu altında pterijyum içine PPD iğnesi ile 0.25 ml lidokain HCL (Jetokain® 2 ml, Adeka ilaç) enjekte edildi, pterijyum başı korneadan bistüri yardımıyla ayrıldı, ardından Wescott makası ile Tenon kapsülünü de içerecek şekilde pterijyum dokusu disseke edilerek kesildi, gerekli durumlarda koter ile kanama kontrolü yapıldı. Korneanın nazal kısmı ve limbus bistürü ucuyla kazınarak pterijyum artıklarının tamamen uzaklaştırılmasına özen gösterildi. Kanamayı önlemek ve konjonktivayı ortaya çıkarmak için, PPD enjektörü ile üst-temporal bulber konjonktivaya 0.3 - 0.5 cc lidokain enjeksiyonu yapıldı. Konjonktiva grefti forniks tarafından başlanarak, Wescott makası yardımıyla, alttaki Tenon kapsülünden disseke edildi ve disseksiyon limbusa kadar sürdürüldü. Greft kornea üzerine ters olarak yatırıldıktan sonra limbustan ayrıldı. Greftin alındığı bölge açık olarak, sekonder yara iyileşmesine bırakıldı. Alınmış olan greft, epitelyal yüzü dışa gelecek ve limbal kısmı korneoskleral limbusa yakın olacak şekilde, nazaldeki skleral boşluğa yerleştirildi. 10/0 naylon (Ethilon* nylon) kullanılarak, devamlı sütürle yerine tesbit edildi.

3.2.Verilerin Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalında yapıldı. Elde edilen veriler istatistik programları olan SPSS (SPSS Inc, Chicago) ve Minitab ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki veriler için Student t, Mann-Whitney U Testi, Chi Square Test, 2 Proportions Test ve Wilcoxon Signed Rank Testi kullanıldı. Sonuçlar Ortalama \pm SD olarak verildi. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

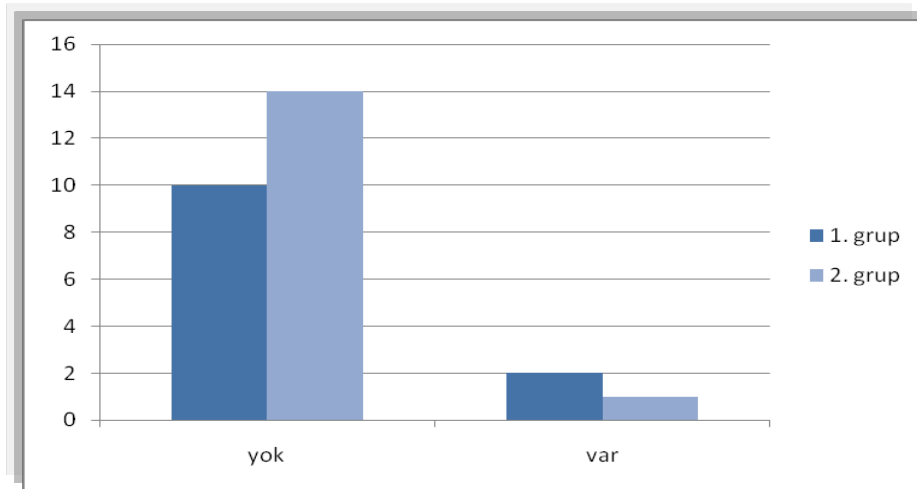
Ekim 2009 ile aralık 2009 tarihleri arasında kliniğimizde pterijyum cerrahisi geçirmiş toplam 27 hastanın 27 gözü çalışmaya alınmıştır. 1. grupta 12, 2. grupta 15 hasta bulunmaktadır. 1. grupta 6 erkek (%50), 6 kadın (%50) mevcuttu. 2. grupta 5 erkek (% 33,3), 10 kadın (%66,7) mevcuttu. Yaş aralığı ise 34 ile 80 arasında olup, 1.grupta 43-80 (57.58 ± 11.41), 2.grupta 34-67 (49.27 ± 8.69) değerlerinde değişmektedir. Hastaların 22'si primer (1. grupta 9kişi,%75'i, 2. grupta 13 kişi,%86.7'si), 5'i nükstü (1. grupta 3kişi, %25'i, 2. grupta 2 kişi,%13.3'ü), 13'ü tip1 (1. grupta 5, 2. grupta 8 kişi), 14'ü tip 2 (1. grupta 5, 2. grupta 8 kişi), 1'ide tip 3 (2. grupta 1 kişi) pterijyumdu, 14'ü sağ göz (her iki grupta 7 kişi), 13'ü sol gözdü (1. grupta 5, 2. grupta 8 kişi). Pterijyum boyutları 1. grupta $2.65 \pm 1.30/2.03 \pm 0.73$ (horizontal/vertikal), 2. grupta $4.58 \pm 1.48/3.9 \pm 0.88$ (horizontal/vertikal) olarak değişmekteydi.

İki grup arasında cinsiyet ($p=0.452$), lateralite ($p=0.704$), primer/rekürren olması ($p=0.628$), pterijyum tipi (tip 1/2/3 $p=0.554/0.799/0.107$), pterijyum boyutları (horizontal/vertikal $p=0.463/0.507$) kıyaslandığında istatistiksel bir fark saptanmadı. Yaş dağılımı ise istatistiksel açıdan farklılık gösterdi ($p=0.041$), 1. gruptaki hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Hastaların klinik özellikleri tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1. Grupların klinik ve demografik özellikleri

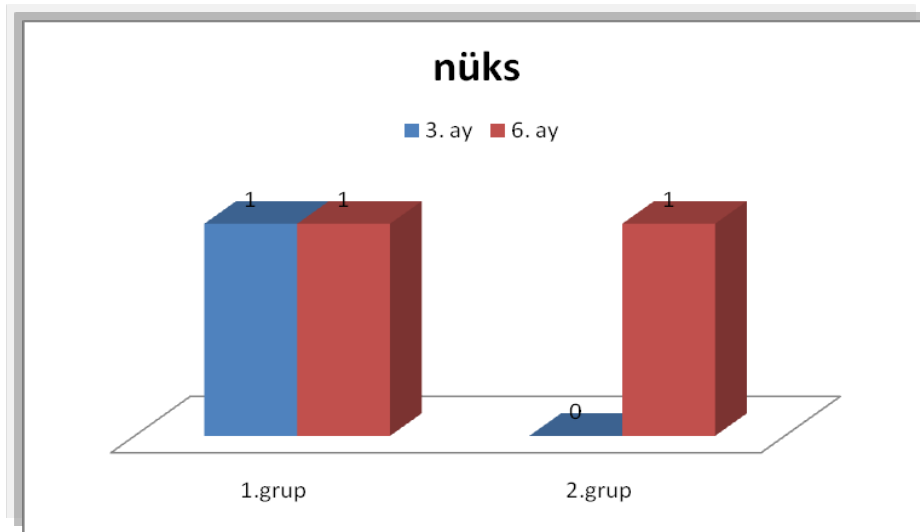
| | 1.Grup (x±ss) n=12 | 2. grub (x±ss) n=15 | F | Sig. |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|-------|-------|
| Yaş (yıl) | 57.58±11.41 | 49.27±8.69 | 0.992 | 0.041 |
| Cinsiyet (k/e) | 6/6 | 10/5 | | 0.452 |
| Pterjiyumlu göz (sağ/sol) | 7/5 | 7/8 | | 0.704 |
| Primer/rekürren | 9/3 | 13/2 | | 0.628 |
| Pterjiyum tipi | | | | |
| Tip 1 | 5 | 8 | | 0.554 |
| Tip 2 | 5 | 7 | | 0.799 |
| Tip 3 | 2 | 0 | | 0.107 |
| Horizontal | 2.65±1.30 | 2.03±0.73 | 7.78 | 0.157 |
| Vertikal | 4.58±1.48 | 3.9±0.88 | 5.752 | 0.173 |

6 aylık takip süresi sonundaki bulgular değerlendirildi. Toplam 3 hastada nüks görüldü. 1. grupta 2 (%16.7), 2. grupta 1 (%6.7) hastada nüks görüldü. Son ziyarette nüksler kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel açıdan fark gözlenmedi (p=0.569).

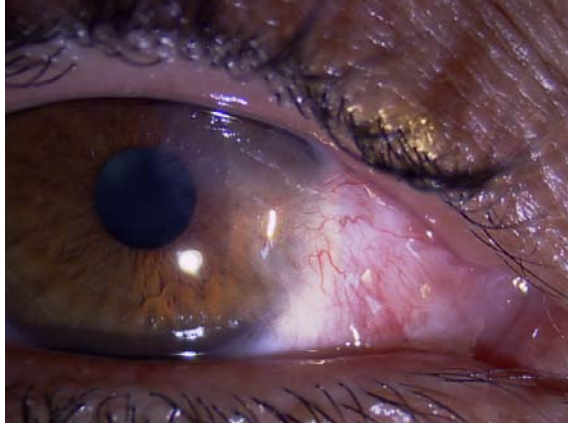


Şekil 4.1. 1. ve 2. gruptaki nüks oranları

Nükslerden biri rekürren ikisi primer pterjiyumdu, biri erkek, ikisi kadındı fark istatistik açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Nüksler 3-6. aylar arasında gözlemlendi. Vaka grubundaki erkek hastada 3. ayda nüks tespit edildi, fibrovasküler doku limbusu 1.6 mm geçiyordu. Hastanın anamnezine bakıldığında öncesinde pterjiyum cerrahisi geçirmişti, preoperatif orta-şiddetli derece irritasyon, inflamasyon ve vaskülarizasyonu, post op. dönemdeki takiplerinde geçmeyen orta derecede irritasyon ve inflamasyonu mevcuttu. Hastaya 3. ayda %0,04 lük topikal mitomisin C 14 gün süreyle kullanıldı, fibrovasküler dokunun boyutlarında ilerleme saptanmadı, inflame görünüm geriledi, fakat irritasyon gerilemedi (şekil 4.3 olgunun 3.aydaki nüks görüntüsü, şekil 4.4 aynı olgunun %0.04'lük mitomisin kullanımı sonrası görüntüsü). Vaka grubundaki kadın hastada 6. ayda nüks tespit edildi, fibrovasküler doku limbusu 1.2 mm geçiyordu, postoperatif dönemde devam eden irritasyon, inflamasyon mevcuttu, hastanın Akne Rozasea'sı vardı. Hastaya topikal mitomisin C %0,04 lük ve tetradox kapsül başlandı. 14. günde mitomisin C kesildi. Fibrovasküler dokunun boyutlarında artış olmadı, fakat hastanın irritasyon ve inflamasyonunda gerileme gözlenmedi (şekil 4.5 olgunun 6.aydaki nüks görüntüsü, şekil 4.6 aynı olgunun %0.04'lük mitomisin kullanımı sonrası görüntüsü). Her iki hastada da mitomisinin olumsuz etkileri gözlenmedi. Kontrol grubunda 1 hastada 6. ayda nüks görüldü, fibrovasküler doku limbusu 1mm geçiyordu herhangi bir inflamasyon veya irritasyon durumu yoktu (şekil 4.7 hastanın postoperatif 6. aydaki nüks görüntüsü).



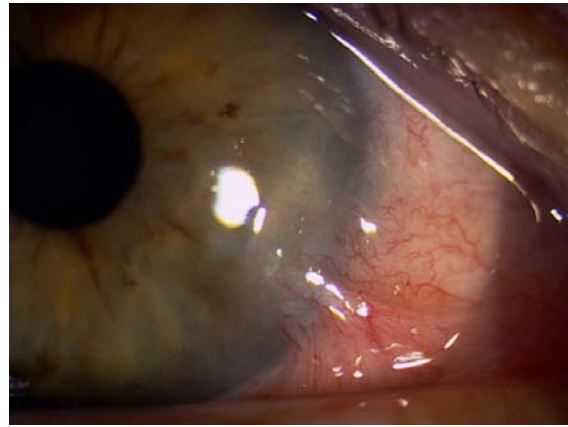
Şekil 4.2. Nüks görülme zamanları



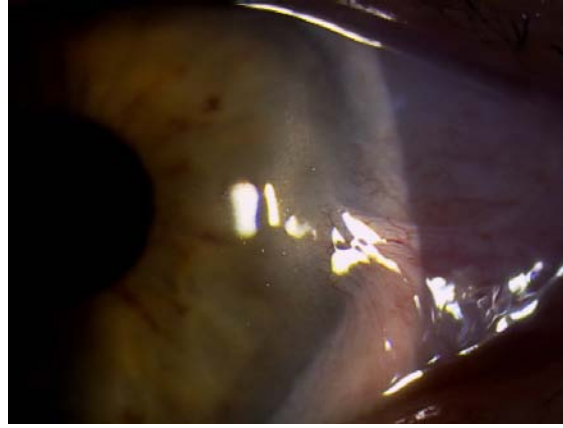
Şekil 4.3. Postoperatif 3. aydaki nüks



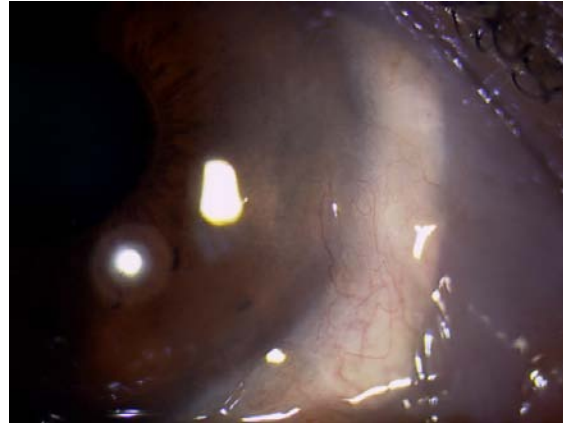
Şekil 4.4. %0.04'lük mitomisin sonrası görüntü



Şekil 4.5. Postoperatif 6. aydaki nüks

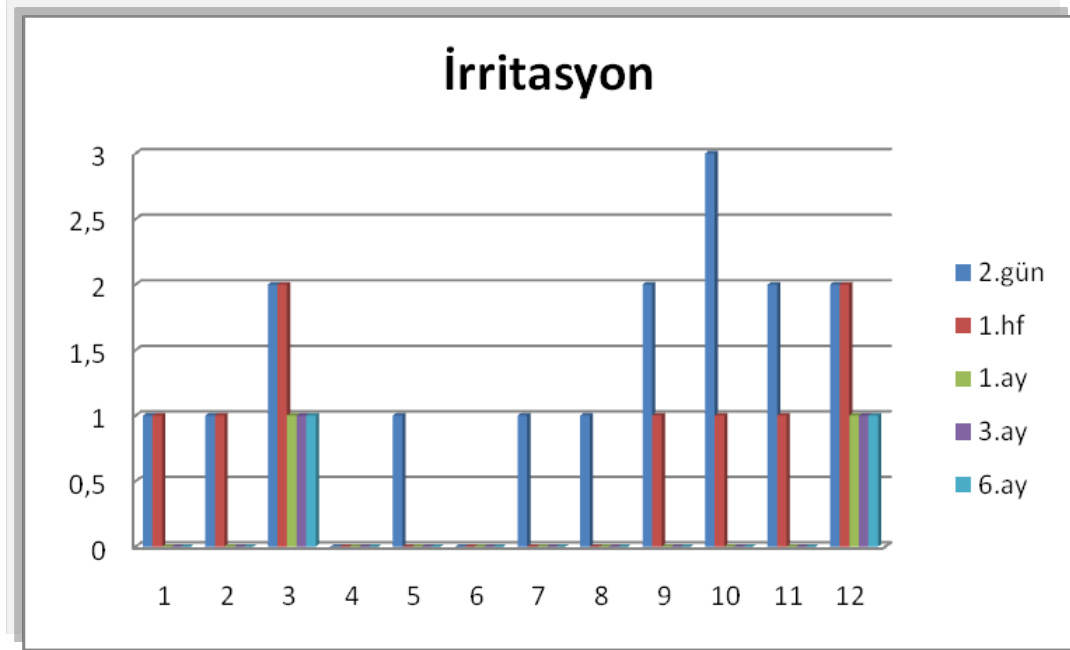


Şekil 4.6. %0.04'lük mitomisin sonrası görüntü

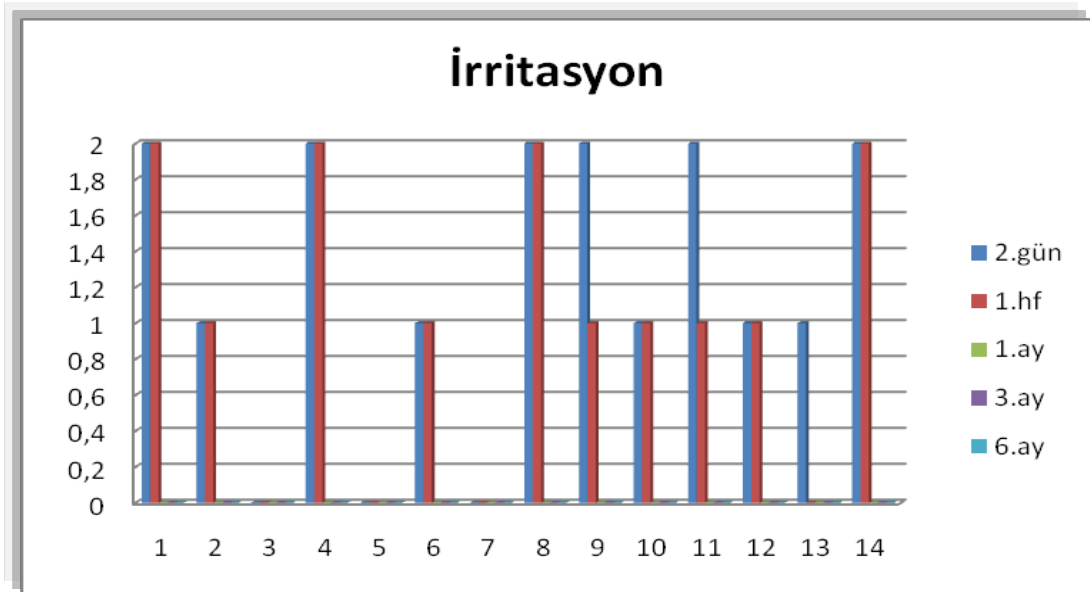


Şekil 4.7. Postoperatif 6. aydaki nüks

Postoperatif dönemde, her iki grupta da değişik şiddette irritasyon görüldü, irritasyonun şiddeti 1. haftada azalma eğilimi gösterip, 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde 2 hasta (1. gruptan) haricinde kaybolmuştur. İrritasyonun devam ettiği bu 2 hastada, uzamış inflamasyon, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde de nüks belirdi. İrritasyonun şiddeti açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (2. gün $p=0.090$, 1. hf $p=0.675$, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda $p=0.188$).



Şekil 4.8. 1. gruptaki hastaların kontrollerdeki iritasyon şiddeti

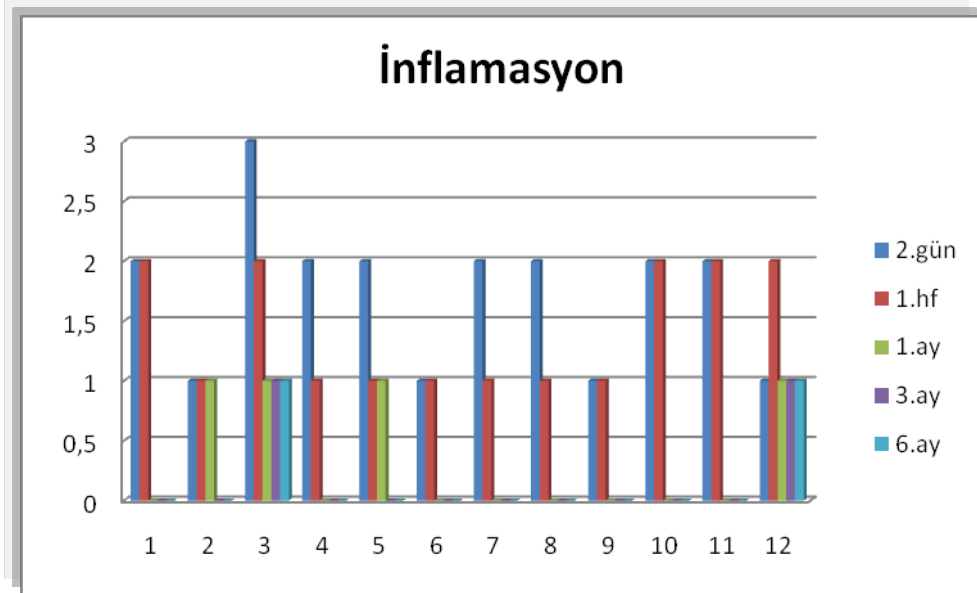


Şekil 4.9. 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki iritasyon şiddeti

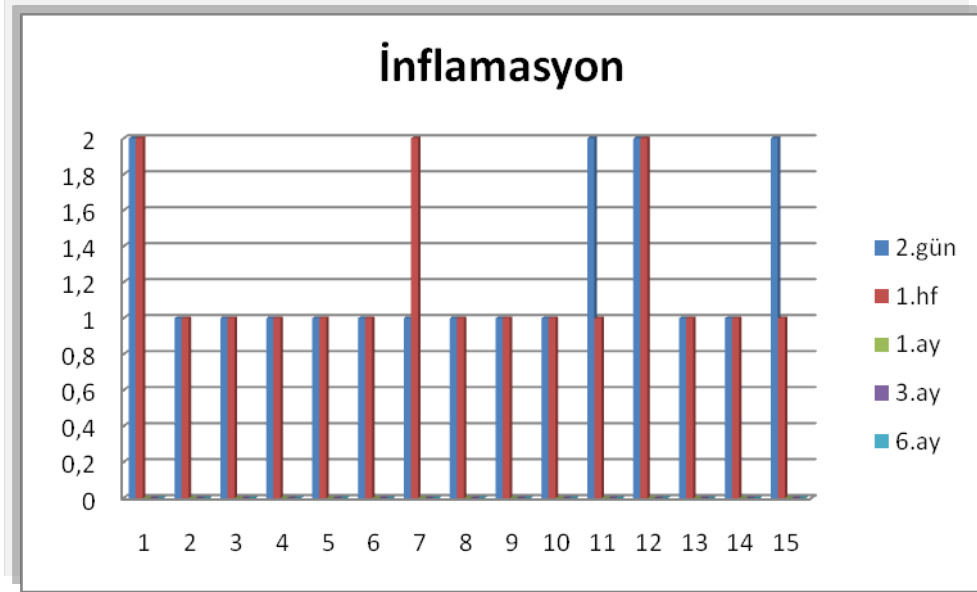
Tablo 4.2. 1. ve 2. gruptaki irritasyon şiddetlerinin ortalaması

| | 1. grup | 2. grup | P |
|---------|-----------|-----------|---------|
| 2.gün | 1.33±0.89 | 1.33±0.90 | P=0.982 |
| 1.hafta | 0.75±0.75 | 1.0±0.76 | P=0.412 |
| 1.ay | 0.17±0.39 | - | P=0.188 |
| 3.ay | 0.17±0.39 | - | P=0.188 |
| 6.ay | 0.17±0.39 | - | P=0.188 |

Postoperatif 2. günde iki grupta da değişik şiddette inflamasyon görülmüştür, inflamasyonun şiddeti çoğu hastada 1. haftada azalmış ve 1. ayda kaybolmuştur, fakat 1. gruptan 3 hastada inflamasyon 1. aya kadar uzadı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.028). 3. ay ve 6. ay kontrollerinde bir hastada kaybolurken diğer iki hastada inflamasyon devam etti, fakat fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0.149), zaten uzamış inflamasyon görülen bu 2 hastada nüks görülmüştür. 2. gruptaki hiçbir hastada uzamış inflamasyon görülmemiştir.



Şekil 4.10. 1. gruptaki hastaların kontrollerdeki inflamasyon şiddeti

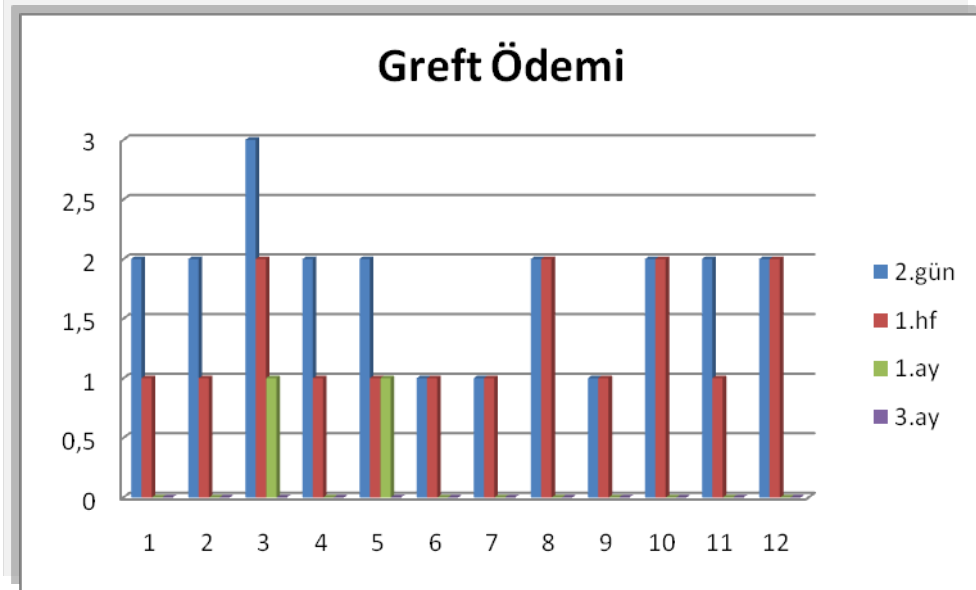


Şekil 4.11. 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki inflamasyon şiddeti

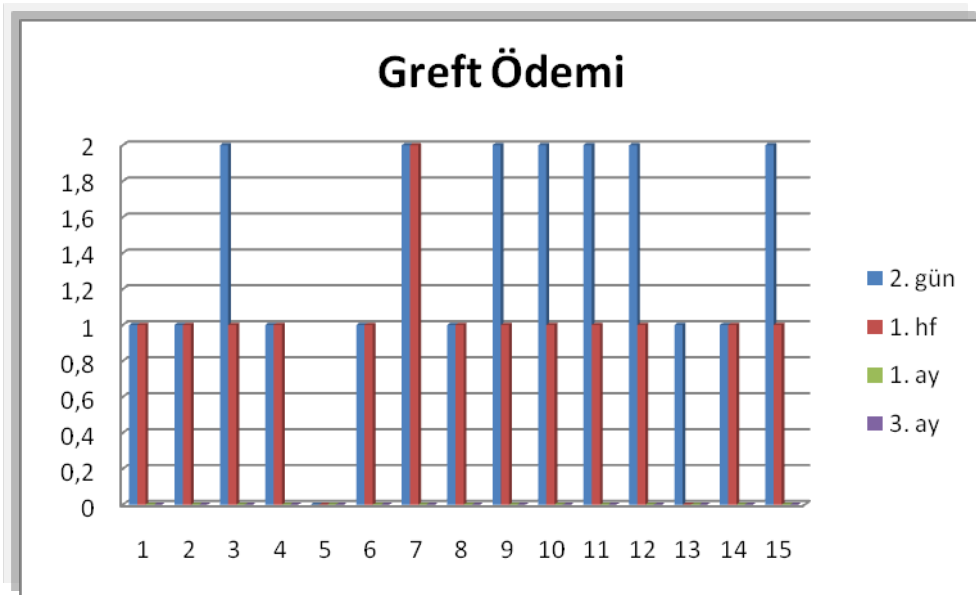
Tablo 4.3. 1. ve 2. gruptaki inflamasyon şiddetlerinin ortalaması

| | 1. grup | 2. grup | P |
|---------|-----------|-----------|----------|
| 2.gün | 1.75±0.62 | 1.27±0.46 | P=0.045 |
| 1.hafta | 1.42±0.51 | 1.20±0.41 | P=0.0398 |
| 1.ay | 0.33±0.49 | - | P=0.028 |
| 3.ay | 0.17±0.39 | - | P=0.188 |
| 6.ay | 0.17±0.39 | - | P=0.188 |

Postoperatif dönemde iki grupta da değişen şiddette greft ödemi gözlemlendi, greft ödeminin şiddeti 1. haftada azaldı birçok hastada 1. ayda kayboldu, 1. gruptan 2 hastada greft ödemi 1. aya kadar uzadı, fakat bu uzama istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0.188). 2. grup hastalarında uzamış greft ödemi gözlenmedi. İki grup arasında greft ödeminin şiddeti açısından, istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi (2. gün p=0.337, 1. hf p=0.115, 1. ay p=0.118).



Şekil 4.12. 1. gruptaki hastaların kontrollerdeki greft ödemi şiddeti



Şekil 4.13. 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki greft ödemi şiddeti

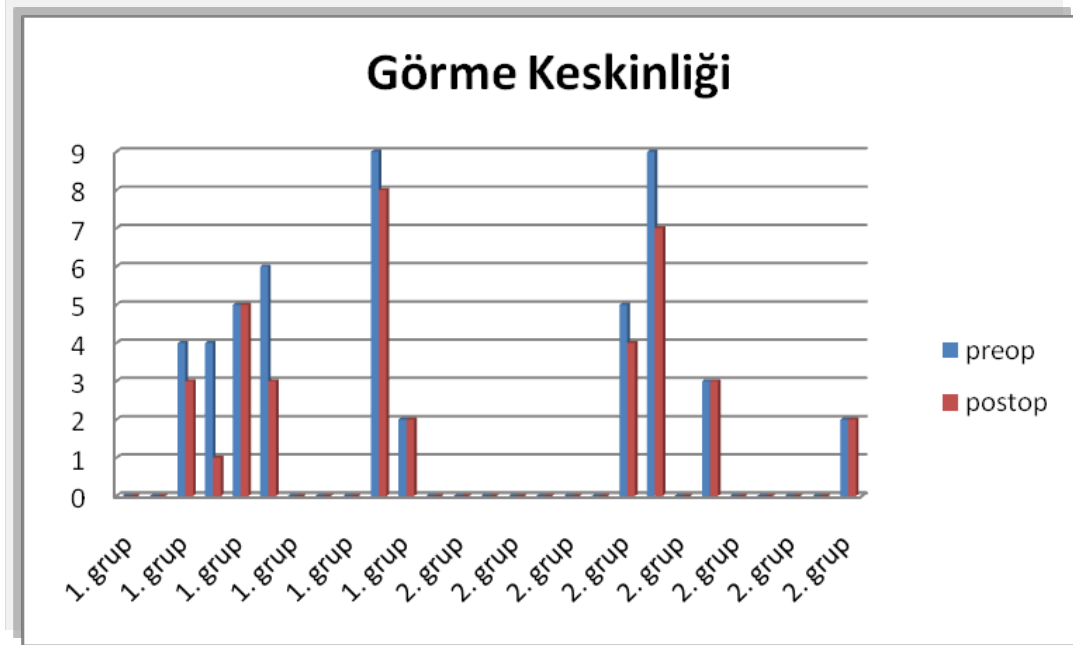
Tablo 4.4. 1. ve 2. gruptaki greft ödemi şiddetlerinin ortalaması

| | 1. grup | 2. grup | P |
|---------|------------|-----------|---------|
| 2.gün | 1.83±0.58 | 1.49±0.63 | P=0.126 |
| 1.hafta | 1.33±0.491 | 1.93±0.46 | P=0.056 |
| 1.ay | 0.17±0.39 | - | P=0.189 |
| 3.ay | - | - | P=1.0 |
| 6.ay | - | - | P=1.0 |

Greft damarlanması ise her iki grupta 1. haftada tamamlandı. Hiçbir hastada, greft nekrozu, greft yetmezliği gibi komplikasyonlar gözlenmedi.

Korneal epitelizasyon ise tüm hastalarda 1.haftada halen devam etmekteydi, 1. ay kontrollerinde epitel defekti gözlenmedi. Hastalarda dellen ülseri, keratit gibi olumsuz bir durumla karşılaşılmadı.

Görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile logMAR cinsinden değerlendirildi 2 grup arasında görme düzeyleri (1. grup 0.25±0.3, 2. grup 0.13±0.26, p= 0,205) açısından fark yoktu. Postoperatif dönemde 6 hastanın (1.grupta 4, 2.grupta 2 hasta) görme düzeyleri (1. grup 0.18±0.26, 2. grup 0.11±0.21, p=0.272) arttı, geri kalanlarda değişiklik olmadı. Öncesi ile sonrası arasında istatistiksel açıdan önemli düzeyde farklılık yoktu (p>0.05).

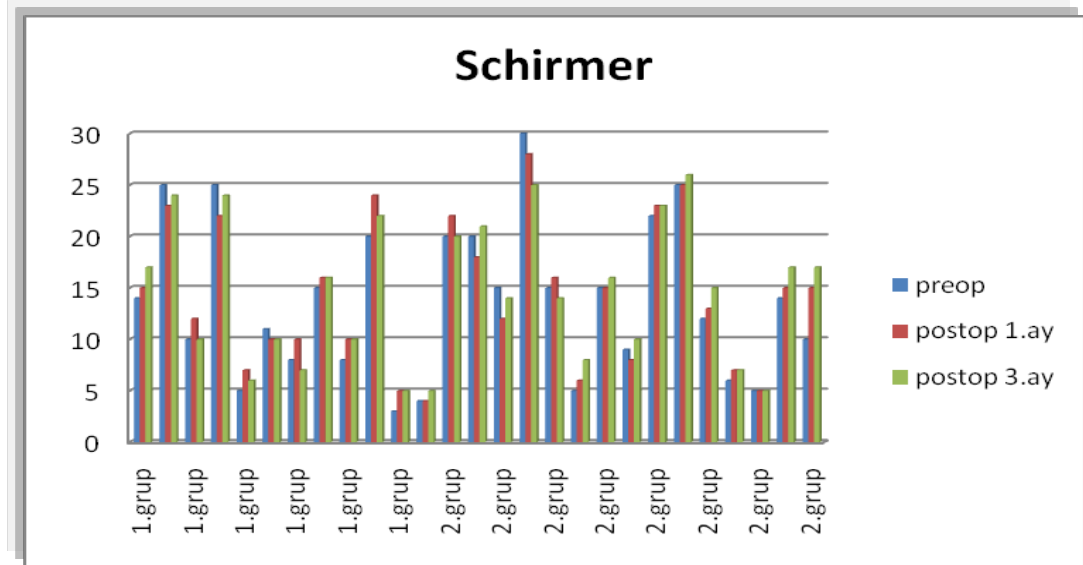


Şekil 4.14. 1. ve 2. gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif görme keskinliği değişiklikleri.

Schirmer değerleri kıyaslandığında 1. grup (12.33 ± 7.66) ile 2. grup (14.87 ± 7.44) arasında anlamlı bir fark yoktu. Postoperatif 1.ay ve 3.ay schirmer değerlerinde hafif bir artış saptandı, fakat bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.394$, $p=0.460$, $p=0.290$).

Tablo 4.5. Schirmer değerlerinin ortalaması

| | 1.grup (x±ss) | 2.grup (x±ss) | F | Sig. |
|--------------------|---------------|---------------|-------|-------|
| Preop | 12.33±7.66 | 14.87±7.44 | 0.083 | 0.394 |
| Postop 1 ay | 13.17±6.9 | 15.20±7.06 | 0.028 | 0.460 |
| Postop 3 ay | 13.00±7.31 | 15.87±6.46 | 0.867 | 0.290 |

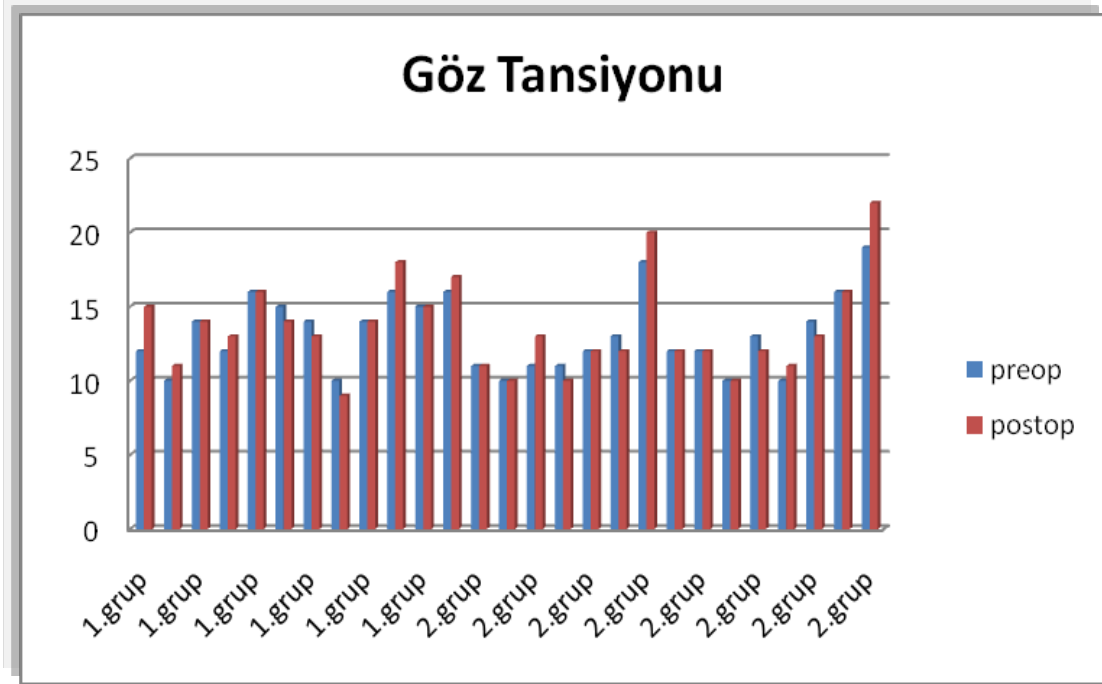


Şekil 4.15. 1. ve 2. gruptaki hastaların kontrollerdeki schirmer değerleri.

Preoperatif göz tansiyonları kıyaslandığında 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (1. grupta 13.17 ± 2.29 , 2. grupta 12.80 ± 2.83). Postoperatif dönemde 1. gruptaki hastaların göz tansiyonları 13.58 ± 2.64 , 2. gruptaki hastaların ortalaması ise 13.07 ± 3.58 olarak bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Preoperatif ve postoperatif dönemde 1. gruptaki hastaların göz tansiyonları 2. gruptakilere göre daha yüksek bulundu, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 4.6. Preoperatif ve postoperatif dönemdeki göz tansiyonu değerleri

| | 1. grup (n=12) | 2. grup (n=15) | N=27 | Sig. |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------------|
| Preop | 13.17 ± 2.29 | 12.80 ± 2.83 | 12.96 ± 2.56 | $p > 0.05$ |
| Postop | 13.58 ± 2.64 | 13.07 ± 3.58 | 13.30 ± 3.15 | $p > 0.05$ |



Şekil 4.16. 1. ve 2. gruptaki hastaların göz tansiyonu değerleri.

5. TARTIŞMA

Pterjiyum tedavisi oftalmologlar için zor bir uğraşdır. Günümüzde pterjiyumun medikal olarak geriletilmesi mümkün değildir, bu nedenle tedavinin temelini pterjiyumun cerrahi olarak çıkarılması oluşturmaktadır. Tedavideki ana hedef nüksün önlenmesidir, bu sebeple çeşitli cerrahi teknikler pterjiyum çıkarılmasında kullanılmıştır. Ancak, tek başına cerrahi, rekürrensi önlemede yetersiz kalmaktadır. Rekürrens oranını düşürmek için ek tedavi seçenekleri eklenmiştir. Ek tedavilerin çoğu fibrovasküler aktiviteleri inhibe ederek etkilidir, bunlar pterjiyum rekürrensinde anahtar rol oynar. Cerrahi girişimler arasında konjonktival otogreftlerin rekürrens oranı cerrahın deneyimine göre, %5-82 (72) arasında değişmektedir. Bu oran mitomisin-C ile %8-40 (88), beta-irradiasyon ile %0-6.5 (94,95) tir. Görmeyi tehdit eden komplikasyonların riski mitomisin-C ve beta-irradiasyon ile yüksek iken, konjonktival otogreftlerde bu risk düşüktür. Bu çalışmada konjonktival-limbal otogreft tekniği kullanılmıştır.

Pterjiyum cerrahisinin başarısı postoperatif dönemdeki rekürrens ile ölçülür. Fibroblastlar çoğalıp korneaya doğru göç ettikçe rekürrens olur. Reküren pterjiyumun en sık sebebi cerrahi travmadır, histopatolojik bileşenler arasında ise neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonu vardır (113). İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), tümör nekrotik faktör- α (TNF- α), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) neovaskülarizasyondan sorumlu sitokinlerdir (96,98). Bunların arasından VEGF son yıllarda üzerinde en çok durulan faktördür. Vasküler permeabiliteyi artırır; endotel hücrelerin proliferasyonunu, migrasyonunu, farklılaşmasını, mitojenik tüp formasyonunu yönetir, apoptozisi önler, proenflamatuvar, nöroprotektif etkinlik gösterir. VEGF hem anjiyogenezde anahtar rol oynar hem de büyüme faktörü olarak kritik noktadadır. Fibroblast ve enflamatuvar hücre migrasyonu ve proliferasyonuna yol açan sinyal iletim kaskadını başlatır (25). Araştırmacılar pterjiyum dokusunun ciddi oranda düşük seviyede PEDF, yüksek seviyede VEGF içerdiğini kanıtlamışlardır (10,48). PEDF anjiyojenik inhibitördür (98). Pterjiyum oluşumunda, anjiyojenik inhibitör ve stimülatörlerin bozulmuş dengesi suçlanmaktadır. Bizde bu düşünceden yola çıkarak pterjiyum cerrahisinden bir hafta önce VEGF inhibitörünü pterjiyum yatağına enjekte ettik.

İnanılmaktadır ki, erken dönem anti-VEGF tedavisi neovaskularizasyonu önleyebilir. Manzano ve ark. topical bevasizumab, 4 mg/ml dozda, korneal neovaskularizasyonu bir fare modelinde sınırlamıştır (110). Hosseini ve ark. subkonjonktival bevasizumab (2.5 mg/0.1 ml) enjeksiyonunun korneal neovaskularizasyon üzerinde anlamlı etkide bulunduğunu göstermiştir (111). Awadein ve ark keratoplasti sonrası korneal neovaskularizasyonu olan 3 hastada, tek bir subkonjonktival 2.5 mg bevasizumab enjeksiyonu uygulamışlar. Enjeksiyon sonrası korneal vaskularizasyonda hızlı gerileme olduğunu gözlemlemişlerdir (112). Young ve ark. (117); bevasizumabın baskılayıcı etkilerini değerlendirmek için kültürdeki HUVEC'lerde (*human umbilical vein endothelial cells*) in vitro ve subkonjonktival enjeksiyonda in vivo (Korneada kimyasal yanık hasarı sonrası) bevasizumabın anjiyogenez üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bevasizumab'ın efektif olarak anjiyogenez ve korneal neovaskularizasyonu inhibe ettiğini, gelecekte korneal neovaskularizasyon inhibitörü olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.

Teng ve ark. (28); primer pterjiyumlu bir göze subkonjonktival bevasizumab (1,25mg/0.05 ml) enjekte etmişler. Enjeksiyondan 7 hafta sonra vaskularizasyon derecesinde ve irritatif semptomlarda azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bahar ve ark. (30) iki kez subkonjonktival bevasizumab (2.5 mg/ 0.1ml) enjekte edilen rekürren pterjiyumlu 5 hastayı 3 ay boyunca takip ve rapor etmişlerdir. Rekürren pterjiyumdaki korneal damarlarda 3 ayda hiç regresyon gözlenmemiştir. Mansour (27) rekürren pterjiyumlu, inflame primer pterjiyumlu 2 olguda 0.1 ml subkonjonktival bevasizumab enjekte ettikten sonra konjonktival mikrodamarlarda gerileme olduğunu rapor etmiştir.

Wu ve ark. (29), 53 yaşında rekürren pterjiyuma doğru ilerleyen bir olguda 25 mg/ml topikal bevasizumab günde 4 defa 3 hafta boyunca kullanmışlar, limbal-konjonktival neovaskularizasyonda gerileme olduğunu rapor etmişlerdir. 6 aylık takibin sonunda rekürrens olmadığını rapor etmişlerdir. Yapılan prospektif bir çalışmada, rekürren pterjiyuma doğru ilerleyen hastalara 5mg/ml topikal bevasizumab günde 2 defa ve topikal bethamethasone günde 4 defa, kontrol grubuna ise sadece günde 4 defa topikal bethamethasone verilerek progresyona bakılmıştır. Çalışma grubundaki hastalardaki progresyonun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, kısa süreli topikal bevasizumabın güvenli ve etkili olduğu rapor edilmiştir

(31). Leippi ve ark. (116) rekürren pterjiyumlu 5 olguda cerrahi eksizyondan sonra 25 mg/ml topikal bevasizumabı günde 2-8 defa, 2-24 hafta boyunca kullanmışlar, 4 gözde değişen derecelerde rekürrens rapor etmişlerdir. Rekürrens görülen olgulardan birinde yüzeysel punktat keratopati gözlemlemişlerdir, fakat hiçbir olguda kalıcı komplikasyon rapor etmemişlerdir.

Razeghinejad ve ark. (32) yapmış oldukları çalışmada primer pterjiyum cerrahisinde subkonjonktival bevasizumabın (1.25mg/0.1 ml) etkinliğini araştırmışlardır. Konjonktival otogreftli pterjiyum cerrahisinden sonra 1.25mg/0.1 ml subkonjonktival bevasizumab inferior forniks hizasına verilmiş ve 6 ay takipleri yapılmış, postoperatif rekürrens açısından kontrol grubu ile arasında farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Chui ve arkadaşlarının (53) belirttiklerine göre Camilo ve arkadaşları, 58 hastalık pterjiyum çalışmasında intraoperatif subkonjonktival bevasizumab ile kombine edilen otolog konjonktival transplantlar ile tek başına otolog konjonktival transplant karşılaştırmışlardır. Tedavi ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır. Muhtemelen etkinliği düşük olan doz kullanıldığı yorumunu yapmışlardır.

Çalışmamızda preoperatif tek doz subkonjonktival bevasizumabın pterjiyum rekürrensini önlemede yetersiz olduğu bulunmuştur. Bu başarısızlığın birçok sebebi olabilir; enjekte ettiğimiz doz bizim kliniğimizde çeşitli retina hastalıklarında vitreus içine verdiğimiz dozun yarısıdır, bu doz VEGF'i antagonize etmekte yetersiz kalmış olabilir. Aynı zamanda VEGF haricindeki sitokinlerde (bFGF, TGF- β , PDGF) pterjiyum oluşumunda rol oynayabilir, bu sitokinler bevasizumab enjeksiyonu ile antagonize edilemez. Pterjiyum patogenezinde çevresel, immünolojik, genetik, herediter gibi birden çok faktör suçlanmaktadır, bizim verdiğimiz antianjiyojenik tedavi diğer patojenik ve proliferatif mekanizmaları antagonize etmemiş olabilir. Diğer bir husus pterjiyum neovaskülarizasyonu, iskemik etyoloji ile oluşan retinal ve koroidal neovaskülarizasyondan farklı özellikler taşır, bu nedenle bevasizumab etki etmemiş olabilir. Hasta sayısının nispeten düşük olması, yaş dağılımının homojen olmaması, tek enjeksiyon yapılmış olması, kısa takip süresi bu çalışmayı sınırlayan etkenler olabilir. Bu randomize klinik çalışmada demografik veriler açısından yaş dağılımında farklılık bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ameliyattan bir hafta önce tek bir subkonjonktival 0.625 mg/0.025 ml bevasizumab yapılmıştır. Bu protokolda hedeflenen amaç bevasizumab'ın antiinflamatuvar ve antianjiyojenik etkisinden yararlanmaktır. Bevasizumab'ı cerrahiden 1 hafta öncesinden vererek, ilacın yara iyileşmesinin inflamasyon ve anjiyogenez dönemlerine etkili olabileceğini düşündük. Bu dönemlerin daha hafif seyirli geçmesini sağlayıp postoperatif dönemde daha az inflamasyon ve daha az rekürrens amaçladık. Çalışmamızda 1. ve 2. grup arasında postoperatif inflamasyon ve rekürrens açısından bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Pterjiyum rekürrensinde fibroblastlar ve neovaskülarizasyon suçlanmaktadır (113). Aköz hümanın tenon fibroblastlarının kemoatraktanı olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda bevasizumab'ın konjonktival yara iyileşmesindeki 1 ile 14. günler arasındaki etkinliği beklendi. Tavşan gözlerinde subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonundan bir hafta sonra aközdeki bevasizumab konsantrasyonunun çok düşük oranda olduğu rapor edilmiştir (103,104). Bu sebeple hedeflediğimiz günlerdeki bevasizumab konsantrasyonu istediğimiz etkiyi yapmakta yetersiz kalmış olabilir. Belki ameliyata daha yakın bir zamanda bevasizumab uygulanmış olsaydı daha farklı sonuçlar elde edilebilirdi. Razeghinejad ve ark. (32), subkonjonktival bevasizumab'ı ameliyat bitiminde uygulamışlardır, fakat rekürrens ve irritasyon açısından kontrol grubu ile bir fark saptayamamışlardır. Camilo ve ark. (53) subkonjonktival bevasizumab'ı ameliyat bitiminde yapmışlardır, rekürrens açısından vaka ve kontrol grubu arasında bir fark saptayamamışlardır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı koroidal neovasküler membranın tedavisinde birden fazla enjeksiyon uygulanmaktadır (106). Eğer daha yüksek konsantrasyonda, birden fazla enjeksiyon (ameliyattan sonra) yapılmış olsaydı daha iyi sonuçlara varılabilirdi. Fakat Bahar ve ark. (30) rekürren olgularda, 2,5 mg/ 0.1 ml konsantrasyonda ve birden çok subkonjonktival bevasizumab uygulamalarına rağmen gerileme olmadığını rapor etmişlerdir. Hirst, pterjiyum rekürrensi için hastanın 1 yıl gözlenmesi gerektiğini öne sürmektedir (4). Her ne kadar biz tüm hastaları en az 6 ay takip etmiş olsakta gelecekteki çalışmalarda daha uzun süreli takip gerekmektedir.

Bu çalışmada son visit değerlendirildiğinde, postoperatif irritasyon, inflamasyon, greft ödemi, nüks, greft damarlanması, korneal epitel defektlerinin iyileşmesi açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Postoperatif dönemde, her iki grupta değişik şiddette iritasyon görüldü, iritasyonun şiddeti 1. haftada azalma eğilimi gösterip, 1. ay kontrollerinde 2 hasta (1. grupta) haricinde kaybolmuştur. İnflamasyonun şiddeti çoğu hastada 1. haftada azalmış , 1. ayda da kayboldu, fakat 1. gruptan 3 hastada inflamasyon 1. aya kadar uzadı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.028$). 3. ay ve 6. ay kontrollerinde bir hastada kaybolurken diğer iki hastada inflamasyon devam etti, fakat fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.149$). Zaten uzamış inflamasyon görülen bu 2 hastada nüks görüldü. 2. gruptaki hiçbir hastada uzamış inflamasyon görülmedi. Greft ödeminin şiddeti 1. haftada azalmakla birlikte birçok hastada 1. ayda kayboldu, 1. gruptan 2 hastada greft ödemi 1. aya kadar uzadı. 2. grup hastalarında uzamış greft ödemi gözlenmedi. Greft damarlanması her iki grupta 1. haftada tamamlandı. Korneal epitelizasyon ise tüm hastalarda 1.haftada halen devam etmekteydi, 1. ay kontrollerinde epitel defekti gözlenmedi. Özer ve arkadaşları'nın (69) bevasizumab uygulamadan limbal konjonktival otogreft tekniği ile yapmış oldukları çalışmada korneal epitelizasyonun 4.8 günde tamamlandığını rapor etmişlerdir. 1. grupta 2 (%16.7), 2. grupta 1 (% 6.7) hastada olmak üzere toplamda 3 hastada nüks görüldü. 1. gruptaki hastalara % 0.04'lük topikal mitomisin C günde 4 kez olmak üzere 14 gün süreyle kullanıldı. Hastalarda Mitomisin C uygulamasına bağlı olarak gecikmiş korneal iyileşme (en sık), dellens oluşumu ve episkleral granülom (4) tarzında komplikasyonlar gözlenmedi. Bizim çalışmamıza benzer çalışma, Razeghinejad ve arkadaşları (32) tarafından yapılmıştır, rekürrens, iritasyon, korneal epitel defektlerinin iyileşmesi açısından bizim çalışmamızla benzer sonuçlar bulmuşlardır, fakat bizden farklı olarak bevasizumab uygulamasını ameliyat bitiminde yapmışlardır ve ilaç dozu bizim kullandığımızın iki katıdır.

Çalışmamızda bevasizumabın subkonjonktival kullanımına dair herhangi bir olumsuz etkisi görülmedi. Bevasizumabın sistemik olarak kullanımı ile ilgili düşük oranda yan etkiler (hipertansiyon, tromboembolik olaylar) bildirilmiştir (101). Leippi ve arkadaşları (116), rekürren pterijiyumlardaki topikal bevasizumab kullanımı sonrasında yüzeysel punktat keratopati gözlemlemişler, fakat herhangi bir kalıcı komplikasyon rapor etmemişlerdir. Bock ve arkadaşları (118) bevasizumabın göz damlası formunun güvenliğini araştırdıkları bir çalışmada, 5mg/ml topikal bevasizumabı sağlıklı fare kornealarında 2-4 hf süreyle kullanmışlar, korneanın

bütünlüğünde, sinir lifi yoğunluğunda, kornea epitel yara iyileşmesi üzerine önemli yan etkiler gözlemlenmediklerini rapor etmişlerdir. Bu sebeple düşük doz subkonjonktival veya topikal bevasizumab kullanımının önemli yan etki yapması beklenmemektedir.

Bizim çalışmamızda Schirmer düzeylerinde, göz içi basınçlarında ve görme düzeyleri açısından iki grup arasında (preoperatif, postoperatif açıdan) istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bevasizumabın bu parametrelerde herhangi olumsuz bir etkisi gözlenmedi, literatür taramasında subkonjonktival bevasizumabın gözyaşı fonksiyonları ve göz içi basıncına etkisi ile ilgili herhangi bir yayın bulunamadı. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu 116 olgulu bir seride birden çok intravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası 2 olguda oküler hipertansiyon görüldüğü rapor edilmiştir (119). Bahar ve arkadaşları (30) rekürren pterijyumlu gözlerdeki, subkonjonktival bevasizumab ile yaptıkları çalışmada preoperatif ve postoperatif görme keskinliğinin değerleri açısından anlamlı ölçüde değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir, bizim çalışmamızda da aynı sonuç elde edilmiştir.

Bevasizumab'ın postoperatif iritasyon, inflamasyon, greft ödemi, greft damarlanması, korneal epitel defektlerinin iyileşmesi, Schirmer değerlerinde, görme keskinliğinde ve göz içi basınçları üzerinde bir etkisi olmamıştır. Bu çalışmada tek doz preoperatif subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonunun pterijyum rekürrensini engellemediği gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma gösterdi ki tek doz preoperatif subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonu pterijyum rekürrensi üzerinde hiçbir etkide bulunmamaktadır. Ayrıca postoperatif irritasyon, inflamasyon, greft ödemi, greft damarlanması, korneal epitel defektlerinin iyileşmesi, Schirmer değerlerinde, görme keskinliğinde ve göz içi basınçları üzerinde de hiçbir etkisi olmamıştır. Ancak, ileride yapılacak daha çok olgu içeren ve daha uzun vadeli çalışmalarda, preoperatif bevasizumab enjeksiyonuna ek olarak birden fazla postoperatif bevasizumab enjeksiyonları veya postoperatif bevasizumab göz damlaları uygulanırsa, rekürrens açısından avantajlı olup olmadığı gösterilebilir.

KAYNAKLAR

1. Skolnick C, Grimmer M, Management of Pterygium. In: Krachmer J, Mannis J, Holland E, editörs. Surgery of the cornea and conjunctiva. Second ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2005.p.1750-9.
2. Catherine A McCarty, Cara L Fu, Hugh R Taylor. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmolgy* 2000;84:289–292
3. Shiroma H, Higa A, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Amano S, Araie M. Prevalence and risk factors of pterygium in a southwestern island of Japan: the Kumejima Study. *Am J Ophthalmol.* 2009 Nov;148(5):766-771
4. Akova Y. Pterijyum. İç: Önel M, editör. Kornea ve Kontakt Lens. Ankara. TOD Ankara şubesi; 2007.s.333-41
5. Ergin A, Bozdoğan O. Study on tear function abnormality in pterygium. *Ophthalmologica.* 2001 May-Jun;215(3):204-8.
6. Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K.Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica.* 2001 May-Jun;215(3):209-11.
7. Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, Wakefield D. UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Nov;43(11):3430-7.
8. Nolan TM, DiGirolamo N, Sachdev NH, Hampartzoumian T, Coroneo MT, Wakefield D. The role of ultraviolet irradiation and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the pathogenesis of pterygium. *Am J Pathol.* 2003 Feb;162(2):567-74.
9. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Jun;47(6):2430-7.
10. Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth

- factor-beta and tumor necrosis factor-alpha in the pterygium. *Acta Histochem.* 1996 Apr;98(2):195-201.
11. Liu L, Yang D. Immunological studies on the pathogenesis of pterygium. *Chin Med Sci J.* 1993 Jun;8(2):84-8
 12. Booth F. Heredity in one hundred patients admitted for excision of pterygia. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1985 Feb;13(1):59-61.
 13. Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T. Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology.* 1983 Jan;90(1):96-109.
 14. Piras F, Moore PS, Ugalde J, Perra MT, Scarpa A, Sirigu P. Detection of human papillomavirus DNA in pterygia from different geographical regions. *Br J Ophthalmol.* 2003 Jul;87(7):864-6.
 15. Detorakis ET, Sourvinos G, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea.* 2001 Mar;20(2):164-7.
 16. Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Chang KC. P53 gene mutation spectrum and the relationship between gene mutation and protein levels in pterygium. *Mol Vis.* 2005 Jan 18;11:50-5.
 17. Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res.* 1997 Dec;16(12):1179-92.
 18. David J. Moran and Fred C. Hollows. Pterygium and ultraviolet radiation:a positive correlation. *British Journal of Ophthalmology*, 1984, 68, 343-346
 19. Kennedy M, Kim KH, Harten B, et all. Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Nov;38(12):2483-91.
 20. Di Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A, Coroneo MT, Wakefield D. Expression of MMPs and TIMPs in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Mar;41(3):671-9.

21. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia:role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res.* 2004 Mar;23(2):195-228. Review
22. Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol.* 2003 Mar-Apr;48(2):145-80. Review
23. Yağmur M. Pterjiyum cerrahisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007,3(8):67-64
24. Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Med Hypotheses.* 2007;69(4):925-7. Epub 2007 Mar 26.
25. Yılmaz G, Küçükerdönmez C, Anjiyogenez ve VEGF. İç: Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H, editörler. *Göz hastalıkları ve anti-VEGF tedavi. İstanbul Retina Enstitüsü* 2010; 1-17
26. Batıloğlu F, Bevasizumab. İç: Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H, editörler. *Göz hastalıkları ve anti-VEGF tedavi. İstanbul Retina Enstitüsü* 2010; 49-60
27. Mansour AM. Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jul;93(7):864-5.
28. Teng CC, Patel NN, Jacobson L. Effect of subconjunctival bevasizumab on primary pterygium. *Cornea.* 2009 May;28(4):468-70.
29. Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevasizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea.* 2009 Jan;28(1):103-4.
30. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res.* 2008 Jan;33(1):23-8.
31. Fallah MR, Khosravi K, Hashemian MN, et al. Efficacy of topical bevacizumab for inhibiting growth of impending recurrent pterygium. *Curr Eye Res.* 2010 Jan;35(1):17-22.

32. Razeghinejad MR, Hosseini H, Ahmadi F, et al. Preliminary results of subconjunctival bevacizumab in primary pterygium excision. *Ophthalmic Res.* 2010;43(3):134-8.
33. Arffa R.C. Anatomy. In: Kimberly Kist, editör. *Grayson's Diseases of the Cornea.* Third ed. St.Louis: Mosby Year Book; 1991. p.1-23
34. Rheinstrom S. The Conjunctiva. In: Chandler J, Sugar J, Edelhauser H, editör. *External Diseases: cornea, Conjunctiva, Sclera, Eyelids, Lacrimal System.* NY: Mosby Year Book; 8 volume, 1994. p.2.1-2.58
35. Kadayıfçılar S, Episklerit ve Sklerit. İç: Aydın P, Akova Y, editörler. *Temel Göz Hastalıkları.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. s.183
36. Coroneo M T. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J of Ophthalmology* 1993; 77: 734-739
37. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ. The prevalence and risk factors for pterygium in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey. *Am J Ophthalmol.* 2001 Feb;131(2):176-83.
38. Ooi JL, Sharma NS, Sharma S. Ultraviolet fluorescence photography: patterns in established pterygia. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):97-101.
39. Hecht F, Shoptaugh MG. Wingleets of the eye: dominant transmission of early adult pterygium of the conjunctiva. *J Med Genet* 1990;27:392-4
40. Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1994 Apr;78(4):295-7
41. Kau HC, Tsai CC, Hsu WM, Liu JH, Wei YH. Genetic polymorphism of hOGG1 and risk of pterygium in Chinese. *Eye (Lond).* 2004 Jun;18(6):635-9.
42. Tsai YY, Lee H, Tseng SH, Cheng YW, Tsai CH, Wu YH, Tsai FJ. Null type of glutathione S-transferase M1 polymorphism is associated with early onset pterygium. *Mol Vis.* 2004 Jul 15;10:458-61.
43. Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, Cheng YW, Tseng SH, Tsai FJ. Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. *Mol Vis.* 2007 Aug 15;13:1436-40.

44. Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Lin CL, Chang KC. Oxidative DNA damage in pterygium. *Mol Vis*. 2005 Jan 25;11:71-5
45. Lü L, Wang R, Song X. Pterygium and lipid peroxidation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1996 May;32(3):227-9.
46. Lee DH, Cho HJ, Kim JT, Choi JS, Joo CK. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea*. 2001 Oct;20(7):738-42.
47. Jin J, Guan M, Sima J, Gao G, Zhang M, Liu Z, Fant J, Ma JX. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea*. 2003 Jul;22(5):473-7.
48. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrilas A, Stefaniotou M, Malamou-Mitsi V. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond)*. 2007 Aug;21(8):1095-101.
49. Lavker RM, Tseng SC, Sun TT. Corneal epithelial stem cells at the limbus: looking at some old problems from a new angle. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):433-46.
50. Ye J, Song YS, Kang SH, Yao K, Kim JC. Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. *Eye (Lond)*. 2004 Aug;18(8):839-43.
51. Song YS, Ryu YH, Choi SR, Kim JC. The involvement of adult stem cells originated from bone marrow in the pathogenesis of pterygia. *Yonsei Med J*. 2005 Oct 31;46(5):687-92.
52. Kato N, Shimmura S, Kawakita T, et al. Beta-catenin activation and epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Apr;48(4):1511-7.
53. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocul Surf*. 2008 Jan;6(1):24-43.

54. Solomon A, Grueterich M, Li DQ, Meller D, Lee SB, Tseng SC. Overexpression of Insulin-like growth factor-binding protein-2 in pterygium body fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Feb;44(2):573-80.
55. Peiretti E, Dessì 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 Nov;45(11):3982-5.
56. Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsampanlakis J. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol.* 1997 Jun;81(6):493-6.
57. Detorakis ET, Zafiroopoulos A, Arvanitis DA, Spandidos DA. Detection of point mutations at codon 12 of KI-ras in ophthalmic pterygia. *Eye (Lond).* 2005 Feb;19(2):210-4.
58. Chen PL, Cheng YW, Chiang CC, et al. Hypermethylation of the p16 gene promoter in pterygia and its association with the expression of DNA methyltransferase 3b. *Mol Vis.* 2006 Nov 17;12:1411-6.
59. Chui J, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. The role of substance P in the pathogenesis of pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Oct;48(10):4482-9.
60. Chan CM, Liu YP, Tan DT. Ocular surface changes in pterygium. *Cornea.* 2002 Jan;21(1):38-42.
61. Esen E. Farklı pterjiyum cerrahi tekniklerinde görülen nüks oranları. Göz hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2005.
62. Frucht-Pery J, Siganos CS, Solomon A et all. Topical indomethacin solution versus dexamethasone solution for treatment of inflamed pterygium and pinguecula: a prospective randomized clinical study. *Am J Ophthalmol.* 1999 Feb;127(2):148-52.
63. Saifuddin S, Baum KL. Recurrent pterygia--laser therapy: a preliminary report. *Indian J Ophthalmol.* 1993 Apr;41(1):17-9

64. Nagy ZZ, Süveges I, Németh J. Excimer laser in the treatment of recurrent pterygia. *Acta Chir Hung.* 1995-1996;35(3-4):301-6.
65. Talu H, Taşındı E, Ciftci F, Yıldız TF. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium. *J Cataract Refract Surg.* 1998 Oct;24(10):1326-32.
66. Gierek-Kalicka S, Mrukwa E, Wygledowska D. Use of excimer laser in pterygium surgery. *Klin Oczna.* 1992 Nov-Dec;94(11-12):371-2.
67. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Perra MT, Serra A. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin: a preliminary report. *Cornea.* 2004 May;23(4):330-8.
68. Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, et al. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye (Lond).* 2005 Nov;19(11):1182-90.
69. Ozer A, Yildirim N, Erol N, Yurdakul S. Long-term results of bare sclera, limbal-conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions. *Ophthalmologica.* 2009;223(4):269-73
70. Kaya M, Tunç M. Vertical conjunctival bridge flaps in pterygium surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003 Jul-Aug;34(4):279-83.
71. Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology.* 1985 Nov;92(11):1461-70.
72. Ti SE, Chee SP, Dear KB, Tan DT. Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol.* 2000 Apr;84(4):385-9.
73. Allan BD, Short P, Crawford GJ, Barrett GD, Constable IJ. Pterygium excision with conjunctival autografting: an effective and safe technique. *Br J Ophthalmol.* 1993 Nov;77(11):698-701.
74. Hino M, Ishiko O, Honda KI, Yamane T, et al. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J Haematol.* 2000 Jan;108(1):194-5.

75. Kim HH, Mun HJ, Park YJ, Lee KW, Shin JP. Conjunctivolimbal autograft using a fibrin adhesive in pterygium surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2008 Sep;22(3):147-54.
76. Al Fayez MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1752-5.
77. Kilic A, Gurler B. The efficiency of limbal conjunctival autografting in pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2006 May-Jun;16(3):365-70.
78. Sippel KC, Ma JJ, Foster CS. Amniotic membrane surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Aug;12(4):269-81.
79. Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-Apichon O, Chuck RS. Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1476-80. Epub 2006 Jul 12.
80. Tananuvat N, Tada M. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea* 2004;23:458-463
81. Simona F, Tabatabay CA, Leuenberger PM. Lamellar corneal graft in the treatment of pterygium. A 10-year retrospective study of the recurrence and changes of astigmatism. *J Fr Ophtalmol*. 1988;11(11):759-63.
82. Das S, Ramamurthy B, Sangwan VS. Deep lamellar keratoplasty for recurrent advanced pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 Jan-Feb;40(1):43-5.
83. Fallah MR, Golabdar MR, Amozadeh J, et al. Transplantation of conjunctival limbal autograft and amniotic membrane vs mitomycin C and amniotic membrane in treatment of recurrent pterygium. *Eye (Lond)*. 2008 Mar;22(3):420-4.
84. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 2003 Jan;110(1):119-24.

85. Ma DH, See LC, Hwang YS, Wang SF. Comparison of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterygia. *Cornea*. 2005 Mar;24(2):141-50.
86. 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 Oct;9(4):331-4.
87. Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*. 1993 Jul;77(7):433-5.
88. 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 May;105(5):901-5
89. Ngoy D, Kayembe L. A comparative study of thio-tepa and mitomycin C in the treatment of pterygium. Preliminary results. *J Fr Ophtalmol*. 1998 Feb;21(2):96-102.
90. Bekibele CO, Baiyeroju AM, Olusanya BA, et al. Pterygium treatment using 5-FU as ilavet treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye (Lond)*. 2008 Jan;22(1):31-4. Epub 2006 Jun 16.
91. Valezi VG, Schellini SA, Viveiros MM, Padovani CR. Safety and efficacy of intraoperative 5-fluorouracil infiltration in pterygium treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2009 Mar-Apr;72(2):169-73.
92. Dadeya S, Kamlesh, Khurana C, Fatima S. Intraoperative daunorubicin versus conjunctival autograft in primary pterygium surgery. *Cornea*. 2002 Nov;21(8):766-9.
93. Sodhi PK, Verma L, Pandey RM, Ratan S. Comparison between the role of intraoperative mitomycin C and doxorubicin in preventing the recurrence of primary pterygium. *Ophthalmic Res*. 2005 Jan-Feb;37(1):1-6.
94. Lai JS, Tham CC, Lam DS. Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*. 2001 Jan;85(1):121.

95. Simşek T, Günalp I, Atilla H. Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol*. 2001 Apr-Jun;11(2):126-32.
96. Cursiefen C, Kruse F. New aspects of angiogenesis in the cornea. In: T. Reinhard, F. Larkin, editörs. *Cornea and external eye disease*. Germany: Mosby Year Book; 2006.p.83-96
97. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995 Jan;1(1):27-31.
98. Chang, Jin-Hong PhD. Corneal neovascularization. *Current Opinion in Ophthalmology*: August 2001 - Volume 12 - Issue 4 - pp 242-249
99. Cursiefen C, Masli S, Ng TF, et al. Roles of thrombospondin-1 and -2 in regulating corneal and iris angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Apr;45(4):1117-24.
100. Neufeld G. Cohen T. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *FASEB J*. 13;9-22, 1999
101. Kadayıfçılar S. İç: Önel M, editör . Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda anti-VEGF tedavi. Ankara. TOD Ankara şubesi; 2008.s.55-59
102. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):855-9.
103. Kim MJ, Han ES, Kim J, Kim TW. Aqueous humor concentration of bevacizumab after subconjunctival injection in rabbit. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Feb;26(1):49-53.
104. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. 2009 Oct;50(10):4807-13.
105. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevasizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.

106. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal bevasizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):249-256.
107. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevasizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006 Mar;26(3):275-8.
108. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al. Bevasizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct;89(10):1368-70.
109. Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Aug;41(9):2514-22.
110. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Inhibition of experimental corneal neovascularisation by bevasizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol*. 2007 Jun;91(6):804-7. Epub 2006 Dec 19.
111. Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, et al. Bevasizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007 Nov;35(8):745-8.
112. Awadein A. Subconjunctival bevasizumab for vascularized rejected corneal grafts. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Nov;33(11):1991-3.
113. Cameron ME. Histology of pterygium: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol*. 1983 Sep;67(9):604-8.
114. Arslan Ş, Toker M. Konjonktival Yara İyileşmesi ve Cerrahi Yöntemler-I; Konjonktival Yara İyileşmesi, Konjonktival Biyopsi, Konjonktival Transplantasyon, Limbal Transplantasyon. *Türkiye Klinikleri J Ophtalmol-Special Topics* 2008;1 (3):133-46
115. İkizoğlu G, Kütanöz yara iyileşmesi mekanizmaları, İç: Tüzün Y, Gürer M, editörler. *Dermatoloji*. İstanbul. Nobel Kitabevi. Cilt 1,3. baskı, 2008.s.89-99

116. Leippi S, Grehn F, Geerling G. Antiangiogenic therapy for pterygium recurrence. *Ophthalmologe*. 2009 May;106(5):413-9.
117. Han YS, Lee JE, Jung JW, Lee JS. Inhibitory effects of bevasizumab on angiogenesis and corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Apr;247(4):541-8. Epub 2008 Oct 25.
118. Bock F, Onderka J, Rummelt C, et al. Safety profile of topical VEGF neutralization at the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 May;50(5):2095-102.
119. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Feb;26(1):105-10.