

**T.C.  
CUMHURİYETİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**OTOGREFTLİ PTERJİUM EKŞİZYONU YAPILAN HASTALARDA  
TOPIKAL BEVACİZUMAB'IN PTERJİUM NÜKSÜNE ETKİSİ**

**Dr. Abide SİNCER  
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS  
2009**

**T.C.**  
**CUMHURİYETİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**OTOGREFTLİ PTERJİUM EKŞİZYONU YAPILAN HASTALARDA**  
**TOPIKAL BEVACİZUMAB'IN PTERJİUM NÜKSÜNE ETKİSİ**

**Dr. Abide SİNCER**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. M. İlker TOKER**

**SİVAS**  
**2009**

## TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Göz Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. M. KEMAL ARICI

ÜYE: Prof. Dr. AYŞEN TOPALKARA

ÜYE: Doç. Dr. M. İLKER TOKER

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..... /.. ..... /2009

Prof. Dr. Mehmet Şencan

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için elinden gelen gayreti sarf eden değerli hocalarım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Kemal ARICI olmak üzere, Prof. Dr. Ayşen TOPALKARA'ya, Doç. Dr. Haydar ERDOĞAN'a, Doç. Dr. İlker TOKER'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında bana yardım eden Doç.Dr. İlker Toker'e ve istatistiki değerlendirme konusunda yardımları için Bioistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç.Dr. Zinet Çınar'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Klinikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim boyunca yanımda olan, beni her zaman destekleyen aileme ve sevgili eşime sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ÖZET .....	V
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PTERJİUM.....	2
2.1.1. Tanım ve Trihçe .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Pterjium Histolojisi .....	3
2.1.5. Patogenez .....	4
2.1.6. Pterjium Kliniği.....	4
2.1.7. Pterjiumun Medikal Tedavisi .....	5
2.1.8. Pterjium Cerrahi Tedavisi .....	6
2.2. BEVACİZUMAB.....	10
3. MATERYAL-METOD .....	12
4. BULGULAR .....	14
5. TARTIŞMA .....	18
KAYNAKLAR2 .....	24

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>HPV:</b>	Human papilloma virüs
<b>VEGF:</b>	Vasküler endotelyal growth faktör
<b>AZT:</b>	Amniyotik Zar Transplantasyonu
<b>DNA:</b>	Deoksilribo nükleik asit
<b>bFGF:</b>	Temel fibroblast büyüme faktörü
<b>YBMD:</b>	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

**TABLolar LİSTESİ**

Tablo 1: Gruplara Göre Nüks Etme Oranları.....	14
Tablo 2: Primer ve Nüks Pterjiumlardaki Nüks Oranları.....	15
Tablo 3: Cinsiyetler Arası Nüks Açısından Fark Olup Olmadığı.....	16
Tablo 4:Gruplar arasında sembleferon ve Limbusu geçen vaskularizasyon oranları	17



## ÖZET

Bu çalışmada, primer ve nüks pterjiumlu hastalarda otogreftli pterjium eksizyonu sonrası topikal bevacizumab kullanımının pterjium nüksüne olan etkisi araştırıldı.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada, primer ve nüks pterjium tanısı alan 48 hastanın 60 gözüne otogreftli pterjium eksizyonu yapıldı. 30 göz cerrahi sonrası en az 1 ay topikal bevacizumab günde 4 kez (5mg/ml) kullanıldı. Kontrol grubu olarak alınan 30 göz ise sadece otogreftli pterjium eksizyonu yapıp iki grup arasındaki nüks oranları karşılaştırıldı. Korneayı 2mm geçmiş pterijiumun olması, yanma, batma, sulanma gibi kronik iritatif semptomların varlığı, göz hareketlerinde kısıtlılık ve diplopinin olması, pupiller alana yaklaşmış olması ve kozmetik nedenlerden dolayı ameliyata istekli olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Topikal bevacizumab kullanan 30 gözün 6'sında (%20.0) nüks görülürken, kontrol grubundaki 30 gözün 10'unda (%33.3) nüks görülmüştür. Her iki grupta nüks etme oranı incelendiğinde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $P>0,05$ ).

Sonuç olarak bu çalışma otogreftli pterjium eksizyonu sonrası topikal bevacizumabın pterjium nüksü üzerine etkili olmadığını göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Topikal bevacizumab, otogreftli pterjium eksizyonu

## SUMMARY

In this study, the effect of topically bevacizumab usage upon pterygium recurrence after pterygium excision with autograft in the patients with primary and recurrence pterygium is investigated.

In this prospective study, the pterygium excision with autograft has been performed to sixty eyes of fourtheight patients that primary and relapse pterygium. After surgery, topically bevacizumab were used four times in a day (5mg/ml) during at least one month by thirty patients. Thirty patients that were selected as the control group, were performed only pterygium excision with autograft. The relapse rates between two groups were compared. Possession of pterygium that is 2mm inside of cornea, the existence of chronic irritative symptoms like burning, sting, dilution, disability in eye movements and presence of diplopia, its getting close to pupillary area and because of cosmetic reasons patients which are willing to surgery have been included in to the study.

The relapse was seen in six patients (%20.0) that used topically bevacizumab. In the control group the relapse was seen in ten patients (%33.3). There were no statistically significat difference between the groups for the rate of recurrence ( $P>0,05$ ).

Individually this study shows that the usage of topically bevacizumab after pterygium excision with autograft has no effect on the rate of pterygium relapse.

**Key words:** Topically bevacizumab, pterygium excision with autograft

## 1. GİRİŞ

Pterjium, kliniklerde sık karşılaşılan oküler yüzey hastalıklarından biridir. Bulber konjonktivadan, dejeneratif fibrovasküler bir dokunun korneaya ilerlemesi ile oluşan pterjium, hem kozmetik bozukluğa hem de görme eksenine ulaşarak görmede azalmaya neden olmaktadır. Yıllardır etyolojisi, patogenezi ve tedavisi konusunda tartışmalar süregelmiştir. Günümüzde de halen bu konularda kesin bir sonuca ve fikir birliğine varılamamıştır.

Pterjium tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi sonrası bekleyen en önemli sorun hastalığın nüks etmesidir. Nasıl davranacağı belli olmayan bu lezyonda, klasik cerrahi sonrası %2 ile 75 oranlarında nüks bildirilmiştir. Günümüzde pterjium cerrahisinde ana hedef nüks oranını azaltmaktır. Bu amaçla birçok farklı yöntem geliştirilmiştir. Nüksü önlemek amacıyla uygulanacak tedavilerin ek bir komplikasyona yol açmaması gerekmektedir (1-3).

Anjiogenezis bazı oküler patolojilerin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Birçok anjiogeneze bağlı oküler patolojide ve pterjium dokusunda, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonu gösterilmiştir (4,5). Bevacizumab gibi anti-VEGF ilaçlar, bu molekülü direk inhibe ederek pterjium anjiogenezini kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir (6).

Bu çalışmada, otogreftli pterjium eksizyonu sonrası topikal bevacizumabın nüks üzerine etkisi araştırıldı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PTERJİUM**

#### **2.1.1. Tanım ve Trihçe**

Pterjium, kapak aralığına uyan bölgede bulber konjonktivadan korneaya doğru fibrovasküler bir dokunun uzanmasıdır (7). Pterjium (pterygion=Yunanca'da kanat) yüzyıllar önce Hippocrates, Galen, Celcus tarafından tanımlanmış bir klinik tablodur (8). Pterjium prevalansı, %0.3 ile %29 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (9,10). Daha çok nazalde (%91) bazen temporal bölgede bulunmaktadır ve %25 oranında bilateraldir (11). Çift olduğunda temporaldeki lezyon daha sonra oluşur. Nazal bölgede olmaksızın temporal pterjium gelişimi nadirdir (12).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Epidemiyolojik çalışmalar, pterjiumun tropikal, güneşli ve rüzgarlı bölgelerde, daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Yüksek rakımla belirgin bir ilişki gösterilememiştir (13).

Pterjium erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülür (12). Pterjium 15 yaş altında nadiren görülür, yaşla birlikte insidans artar (14). Prevalansı 60 yaş üzerinde en yüksek olmakla beraber, insidansı 20-40 yaşlar arasında en yükseğe çıkar (13,15). Kırsal kesimlerde yaşayanlarda, şehirlerde yaşayanlara oranla prevalans daha yüksektir. Şehir yaşantısındaki hava kirliliği, duman, UV ışınının geçmesini azaltmaktadır (16). Kaynakçılarda ve dış ortamlarda çalışanlarda, marangozlarda daha sık görülmektedir (17-19). Ailesel geçiş gösterebilmekle birlikte çoğunlukla sporadiktir (20).

### 2.1.3. Etiyoloji

Etiyolojisi hala tam olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda daha çok ultraviole ışınına bağlı limbal kök hücre değişiklikleri üzerinde durulmaktadır (17,21,22). Pterjiumun coğrafik dağılım göstermesi, lokalizasyonu çevresel faktörler (özellikle UV ışığı) üzerinde durulmasına yol açmıştır. UV ışığına maruziyet pterjium gelişimi açısından en önemli faktör olarak ileri sürülmüştür (23).

Çevresel faktörler özellikle geniş bantlı ultraviole radyasyonu (240-400nm) içeren güneş ışığına maruz kalmak (21,23), limbal kök hücre yetmezliği (24,25), toz parçalarına bağlı mikrotravma ve mekanik iritasyonların ptergium etiolojisinde sorumlu oldukları bildirilmiştir (18).

İnfrared radyasyon, kronik inflamasyon, elastodisplazi, elastodistrofi, kök hücre aplazisi, p53 tümör baskılayıcı gen ve human papilloma virüs (HPV) üzerinde durulmaktadır (13,26-28).

### 2.1.4. Pterjium Histolojisi

Histolojik olarak pterjium, bir epitel ve altındaki stromadan oluşur. Stromada bağ dokusu değişiklikleri görülür. Pterjiumun patolojik temelini, substansiya propriyadaki aktinik hasara uğramış ve sayıca artmış fibroblastlardan yeni sentezlenen elastik fibril prekürsörlerinin anormal maturasyonunun (elastodisplazi) ve bunların sekonder dejenerasyonunun (elastodistrofi), oluşturduğu öne sürülmüştür (26). Pterjium başında fibroblastlar görülmektedir ve bu bölgeye damarlar ve bağ dokusu, bowman membranını bozarak girmektedir. Kornea stromasının içinde küçük kist şeklinde konjonktiva adacıkları olabilmektedir. Bu oluşumlara 'Fuchs adacıkları'denmektedir. Fuchs adacıkları kornea epitelinin altında gri opasiteler şeklinde görülebilirler. Pterjiumun önünde kronik vakalarda bowman membranı hizasında 'Stocker çizgisi' olarak adlandırılan ince sarı-yeşil yarım ay şeklinde demir birikintisi oluşabilmektedir (11,29). Pterjium epitel hücrelerinde %73.2 oranında skuamöz metaplazi görülmektedir (30).

Pterjiumun immünfloresan boyaması tüm örneklerde IgG ve IgE gösterirken, kontrol guruplarında görülmemiştir. Bundan dolayı toz, polen gibi antijenlerin

pterjium gelişimine katkıda bulunabileceği olasılığı artmıştır (31). Pterjiumda T lenfositlerinde bulunması, hem hümmoral hem hücreşel (Tip I ve Tip 4) aşırı duyarlılık reaksiyonlarının birlikte olabileceğini göstermektedir (32).

### **2.1.5. Patogenez**

İmmünolojik, çevresel (UV ışığına maruziyet) ve genetik faktörlerin neden olduğu fibrovasküler proliferasyon ile birlikte, kollojenin elastik dejenerasyonu patogenezde önemli rol oynar (33).

Pterjiumda, anjiogenez regülasyonunda birkaç molekül tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan growth faktörün pterjium patogenezinde direk yada indirek etkili olduğu gösterilmiştir. VEGF ve basic fibroblast growth faktör gibi anjiogenik büyüme faktörlerinin seviyesinde artış görülür. VEGF pterjium anjiogenezinde kritik rol oynar. VEGF anti-anjiogenik terapide primer hedeftir. VEGF pterjium patogenezinde direk yada indirek etkili olup pterjiumdaki VEGF'deki artış çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4,5,34-37). İmmünohistokimyasal çalışmalar pterjium kesitlerinde normal konjonktival kesitlerden daha yoğun VEGF olduğu gösterilmiştir (4,5). Pterjium progresyonunda ve oluşumunda anjiogenik inhibitörlerde azalma ile birlikte anjiogenik stimülatörlerde artışın etkili olduğu varsayılmıştır (4). Pterjium dokusunda ve korneal vaskülarizasyonlarda VEGF ekspresyonun bulunması bu hastalarda anti-VEGF tedavi gelişimine yol açmıştır. Anti-VEGF tedavi ile eksizyon sonrası pterjium nüksünün önlenilebileceği ya da pterjium kan damarlarının gerilemesini sağlayabileceği düşünölmektedir (34,38).

### **2.1.6. Pterjium Kliniği**

Pterjiumlar sıklıkla asemptomatiktir. Yanma, iritasyon, lakrimasyon, yabancı cisim hissi, fotofobi yapabilir. Kurala uygun ve düzensiz astigmatizmanın indüklenmesi ile ya da görme aksının invazyonu ile görme keskinliği azalabilmektedir. Daha çok nüks pterjiumlar, göz hareket kısıtlılığı yaparak dışa bakışta diplopi, semblefaron ve estetik kusur oluşturabilmektedirler. Semblefaron oluşumunun ve dışa bakışta diplopi yapan glob restrüksiyonunun nedeni,

subkonjonktival fibrovasküler dokunun fornikslerdeki bağ dokusu ile ve iç rektus kasının kapsülü ile kuvvetli yapışıklığındandır (1,29,39).

Hastaların %46 sında 0.5 diyoptriden büyük ve %13 ünde 4.0 diyoptri yada daha büyük kurala uygun astigmatizma olduğu gösterilmiştir (40). Pterjiumlar, bazen eksizyonu gerektiren düzensiz astigmatizmada yapabilmektedir (39). Pterjiumlar görmede azalma yapmadan önce kontrast duyarlılığı azalmasından kaynaklanan parlama yapabilmektedirler (11).

Pterjiumun klinik sınıflandırması boyutu, vaskülarizasyonu, kornea yüzeyine ilerleyişi, optik zon tutulumu ve komplikasyonlarına göre yapılır.

**Tip I** küçük primer pterjium olarak tanımlanır. Lezyon limbusta sınırlı veya korneaya minimal invazyon vardır.

**Tip II** optik zon tutulumu yoktur ve korneada 2-4 mm ilerleme gösteren pterjium vardır.

**Tip III** ise optik zonu kapatan ileri primer veya nüks pterjiumdur (41).

### 2.1.7. Pterjiumun Medikal Tedavisi

Topikal prezervan içermeyen lubrikanlar, vazokonstriktörler, hafif kortikosteroidler semptomları güvenli bir şekilde tedavi edilebilir. Kortikosteroidler inflamasyonlu formlarda ilerlemeye etki etmeden, sınırlı şekilde yararlıdır.

Progresyonu önlemek için bazı yazarlar ultraviyole blokajlı gözlük kullanımını önermiştir (23,42).

Argon laser ile fotokoagülasyon, küçük ilerlemeyen pterjiumlarda, estetik amaçla, kontakt lens intoleransında yada hasta cerrahi istemediğinde alternatif olarak uygulanabilmektedir. Etki mekanizması pterjiumlardaki kan damarlarının fotokoagülasyonu ve subkonjonktival doku büzüşmesidir. Primer pterjiumda başarı oranı %92.8, nüks pterjiumlarda %64.2 olarak bildirilmektedir. Yöntem güvenli ve etkilidir (43).

### **2.1.8. Pterjium Cerrahi Tedavisi**

Pterjium cerrahi endikasyonları; görme azalması, tekrarlayıcı enflamasyon, kronik iritasyon, göz hareketlerinde kısıtlılık ve kozmetik nedenlerdir. Pterjium cerrahisinde amaç; pterjium dokusunu en etkin ve güvenilir yöntemle çıkartmak, görme keskinliğini arttırmak ve nüksü önlemektir (43,44).

Pterjium cerrahisinden sonra en önemli sorun nükslerin gelişmesidir. Nüksün önlemesi için farklı cerrahi yöntemlerin uygulanması ve aynı zamanda bu yöntemlere eklenen adjuvan tedaviler olmuştur. Primer ve nüks pterjiumda yapılan çok çeşitli yöntemler sonucunda nüks oranları %0-88 arasında değişmektedir (45). Seçilecek yöntem pterijium tipine göre değişmektedir (41). Basit eksizyon Tip I pterijiumda yapılabilir.

Tip II ve nüks pterjiumlarda bariyer cerrahi yapılabilir. Burada amaç limbus bölgesinde biyolojik ya da mekanik bir bariyer oluşturarak nüksü önlemektir. Tip III pterjiumda infiltre pterjium başı korneadan çıkarıldıktan sonra kalan opasite düzgün, saydam kornea şekline dönüştürülür. Bu amaçla lameller keratoplasti, fotorefraktif keratektomi veya penetran keratoplasti yapılabilir (46).

#### **Basit Konjonktival Kapama**

Bu yöntemde pterjium eksizyonundan sonra konjonktiva sklera açıklığı kalmayacak şekilde sütüre edilir. Ancak çok yüksek nüks oranlarına sahip bu yöntem günümüzde uygulanmamaktadır (45,47).

#### **Açık sklera yöntemi**

Bu yöntem pterjium çıkarıldıktan sonra konjonktivanın, skleral alan açık bırakılacak şekilde skleraya sütüre edilmesidir. Ancak nükslerin % 14-82 arasında görülmesi daha sonraki çalışmalarda bu cerrahiye ek adjuvan tedaviyi ya da yeni tekniklerin kullanılmasını gündeme getirmiştir (45,48-50).

#### **Konjonktival Otogreft**

Pterjium başı ve gövdesi eksize edildikten sonra üst temporal bölgede istenilen büyüklükte konjonktiva işaretlenir ve bu alana subkonjonktival anestezi madde enjeksiyonu yapılır. Bu işlem, konjonktiva diseksiyonunu kolaylaştırır. Daha



sonra tenon hariç sadece konjonktiva diseke edilir. Skleral boşluğu kapatacak büyüklükten 1 mm daha büyük kesilerek hazırlanan serbest konjonktival greft pterjium eksizyonu olan alana getirilir, limbus bölümü limbusa gelecek şekilde yerleştirilir, 8/0 ya da 10/0 vikril ile sütürasyon yapılır (51,52).

Son yıllarda konjonktival otogreftin sütürasyonu yerine, fibrin yapıştırıcılar kullanılmaktadır. Fibrin yapıştırıcı, açık sklera üzerine ve serbest konjonktival ya da konjonktiva-limbal otogreft iç yüzeyine uygulanır. Greft nazal bölgeye getirilerek yapıştırılması sağlanır.

Fibrin yapıştırıcının avantajları kullanım kolaylığı, operasyon süresini kısaltması, postoperatif ağrı, yanma, batma, sulanma ve yabancı cisim hissi gibi semptomlarda azalmanın belirgin olmasıdır (53-55).

### **Konjonktiva-limbal Otogreft**

Bu yöntemde istenilen büyüklükte konjonktiva üst temporal bölgeden diseke edilir, limbal bölüm 2 saat kadranı uzunluğunda ve limbusu 0.5 mm geçecek şekilde diseke edilerek eksizyon yapılır. Serbest greftin limbal bölümü pterjium alanının limbal bölümüne getirilerek suture edilir veya yapıştırılır (56).

### **Amniyotik Zar Transplantasyonu (AZT)**

Bu yöntemde pterjium başı ve gövdesinin eksizyonu tamamlanır, subkonjonktival fibrozis tamamen temizlenir, üst ve alt forniks ile karunkuldeki konjonktiva kenarına enflamasyonu azaltmak ve nüksü engellemek için 'subkonjonktival triamcinolone' uygulanır (57).

Açık skleral alan üzeri yeterli büyüklükte amniyotik zarın (AZ) bir ya da iki katı ile kapatılır.

Amniyotik zar ile konjonktiva episkleradan geçilerek suture edilir.

Pterjium cerrahisinde AZT uygulamasında amaç;

1- AZ'ın epitelyal büyümeyi artırması

2- Bazal epitelyal hücrelerin yapışmasını sağlaması ve proliferasyonu azaltması

3- İmmünojenitesinin düşük olması

Ancak AZT uygulamalarında nüks yüksek oranda görülmüştür (58-60).

### **Konjonktival Flep Kaydırması**

Pterjium çıkartıldıktan sonra kalan defekt alt veya üst konjonktivadan hazırlanan flebin kaydırılması ile kapatılır (61).

### **Lameller ve Penetran Keratoplasti**

Pterjium cerrahisinde lameller keratoplasti, ileri pterjiumlarda düşünülmektedir. Bu yöntem ile doku replasmanı yapılmakta ve bariyer oluşturulmaktadır. Pterjiumda en sık kullanılan periferik yarım ay ve sirküler greftlerdir. Trepanasyonun ardından keratektomi yapılır ve keratektomi bölgesinden hafif büyük greft ipek ya da naylon suturele fikse edilir ve konjonktiva kapatılır (11).

Penetran keratoplasti görmeyi bozacak skar dokusu ve incelmanın fazla olduğu ya da perfore olan olgularda endikedir (47).

### **Adjuvan Tedavi**

Nüksü önlemek için cerrahi tedavilerle birlikte uygulanır.

**Mitomisin C:** Bu antimetabolit, hücrede DNA sentezini inhibe eder. Mitozu ve hücre bölünmesini engeller. Pterjium cerrahisinde, subkonjonktival doku proliferasyonuna ve fibrozise neden olan fibroblastik aktiviteyi durdurmak amacıyla kullanılmaktadır.

**İntraoperatif uygulama:** Pterjium alındıktan sonra açıkta kalan sklera üzerinde, %0.01- %0.05 arasındaki dilüsyonda mitomisin emdirilmiş sünger parçaları 3-5 dakika arasında bekletilir ve cerrahiye devam edilir.

**Postoperatif uygulama:** Operasyon sonrası %0.01- %0.05 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.

Mitomisin C kullanılan pterjium eksizyonlarında nüks, %0'lara kadar düşerken, özellikle çıplak sklera tekniği ile uygulandığında %40'lara ulaşmaktadır (62-65).

**Thiotepa (Triethylene thiophosphoramidate):** Nitrojen mustardın analogu olan alkilleyici bir ajandır. Hızlı çoğalan dokularda mitozu ve bölünmeyi inhibe eder. Pterjiumun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra %0,05'lik konsantrasyondaki damla formundan günde 4 kez, 6-8 hafta kullanılır. Bu uygulamadan sonra görülen nüks oranları en düşük %0 en yüksek %28 olarak bildirilmiştir (66,67).

Thiotepa, alerjik reaksiyon ve lokal irritasyonların yanında göz kapaklarında siyah pigment depozitlerine ve cildin hiperpigmentasyonuna neden olduğu için günümüzde tercih edilmemektedir. Bu ajanla sklera perforasyonuna kadar varabilen çok ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir (68).

**5-Florourasil:** Timidilat sentetazı inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu engeller. Pterjium alındıktan sonra genellikle 25 mg/ml'lik dilüsyonda, sünger parçalarına emdirilir ve 3-5 dakika çıplak sklera üzerinde bekletilir. Literatürde %11 ve %25 gibi nüks oranları bildirilmiştir (69,70).

**Radyoterapi** uygulamalarında Beta radyasyon için kullanılan radyoaktif maddeler strontium-90, radium D+E ve Ruthenium 106' dır. Bunların kullanımında amaç arteriolar proliferasyon ve fibroblast proliferasyonun blokajı ile nüksün azaltılmasıdır. Açık sklera üzerine radyoaktif plak yerleştirilir (71,72).

### **Pterjiumun Cerrahisi Komplikasyonları**

**Peroperatif komplikasyonlar;** Pterjium başının diseksiyonu sırasında çok derin keratektomi yapılırsa kornea ve skleral incelme, iç rektusun yaralanması, aşırı koterizasyon, konjonktival otogreftin epitelyal yüzünün altta kalacak şekilde ters dönmesi.

**Postoperatif dönemde;** En önemli komplikasyon nüksün görülmesidir. Bunun dışında greftte hol, konjonktival greftde ödem, dellen, epitelyal inklüzyon kisti, tenon granülomu, greftin retraksiyonu ve nekrozu, astigmatizma, optik aksa kadar uzanan skar dokusunun kalması, greft altında hemoraji görülebilir (45).

## 2.2. BEVACİZUMAB

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarnının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. Göz hastalıkları için kullanım ruhsatı yoktur. Ucuz maliyeti ile tüm dünyada kullanılmakta olan bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyogenik ajandır (73-75). Bu ilaç gözde bazı neovasküler bozukluklarda off-label kullanılmaktadır (76-79).

Bevacizumab ilk olarak yaşa bağlı makula dejenerasyonlu (YBMD) olgularda koroid neovasküler membranı geriletmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (80-82). Sistemik bevacizumab uygulanan YBMD'li olgularda görmede artış ve makula kalınlığında azalma görülmüştür (83). Yaş tip YBMD'li bir olgunun intravitreal bevacizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanımı artmıştır (80).

Bevacizumab'ın intravitreal uygulanmasından sonra göz içi dokuları için toksik olduğuna dair bir bulgu saptanmamıştır (84).

Gözde intravitreal, subkonjonktival ve topikal olarak uygulanan bevacizumab, patogeneğinde VEGF'nin sorumlu olduğu şu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır;

- 1-Yaş a bağlı makula dejenerasyonuna sekonder koroid neovasküler membran (82),
- 2- Proliferatif diabetik retinopatiye bağlı maküler ödem (85),
- 3-Santral retinal ven oklüzyonuna bağlı makula ödemi (86),
- 4-Psö dofakik kistoid makula ödemi (87),
- 5-Neovasküler glokomlarda, ön kamaraya verilerek iris neovaskülarizasyonunun gerilemesinde (88),
- 6- Korneal neovaskülarizasyonlarda (89),
- 7-Prematür retinopati tedavisinde (90).

Bevacizumab'ın sistemik yan etkileri; gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyonu, arteryel tromboemboli, burun kanaması, hipertansiyon, yara iyileşmesinde gecikme, proteinüri, diare, halsizlik, lökosit sayısında azalmadır (73,91,92).

Kontrolsüz hipertansyon, son 6 ay içerisinde geçirilmiş serabrovasküler olay, son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü olgularında kullanılmaması uygundur (81).

Bevacizumab'ın oküler yan etkileri; ön kamara reaksiyonu, katarakt progresyonu, göz içi basınç yükselmesi, akut görme kaybı, retina pigment epitel yırtığı, endoftalmi, subretinal kanamadır (93).

### 3. MATERYAL VE METOD

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif olarak planlanan bu çalışmaya, Ocak 2007-Mart 2009 tarihleri arasında primer veya nüks pterjium tanısı alan otogreftli pterjium eksizyonu yapılan 48 hastanın 60 gözü alındı. 24 hastanın 30 gözüne cerrahi sonrası en az 1 ay topikal bevacizumab kullanıldı. Topikal bevacizumab kullanılmayan 30 göz ise kontrol grubunu oluşturdu.

Preoperatif olarak her hastaya görme keskinliği, biomikroskopi ve fundus muayenesini içeren tam bir oküler muayene yapıldı. Korneayı 2mm geçmiş pterijiumun olması, yanma, batma, sulanma gibi kronik iritatif semptomların varlığı, göz hareketlerinde kısıtlılık ve diplopinin olması, pupiller alana yaklaşmış olması ve kozmetik nedenlerden dolayı ameliyata istekli olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Pterjiumların hepsi nazal yerleşimliydi. Hastanın yaşı, sistemik hastalıkları, daha önce cerrahi geçirip geçirmediği sorularak kaydedildi. Kontrolsüz hipertansyonu olan, serabrovasküler hastalık öyküsü bulunan, koroner arter hastalığı olan hastalara topikal bevacizumab uygulanmadı.

Tüm cerrahi işlemler ameliyat mikroskopi ile lokal anestezi altında yapıldı. Topikal proparakain HCI (Alcaine, Alcon, Puurs, Belçika) anestezisi sonrası göz steril olarak örtüldü, spekulum yerleştirildi. Eksizyonu kolaylaştırmak ve kanamanın engellenmesi için pterjium gövdesi içine 25 gauge iğne ile 0,5 cc %2' lik adrenalini lidokain enjeksiyonu yapıldı. İnce dişli forseps yardımı ile pterjium dokusu kornea üzerinden soyuldu. Pterjium gövdesi ve altındaki tenon, konjonktiva makası ile diseke edildikten sonra eksize edildi. Greft beslenmesini bozmamak için, sadece lüzum halinde episkleral damarlardan kanayan noktalara minimal koterizasyon yapıldı. Üst temporalden alınacak greft için, çıplak sklera alanının ölçülerine uyacak büyüklükte konjonktival alan işaretlendi. Greft olacak doku %2 adrenalini lidokain enjeksiyonu ile tenondan ayrıldı ve konjonktiva makası ile forniks tarafından başlanıp diseke edilerek çıkarıldı. Bu bölge açık olarak ikincil iyileşmeye bırakıldı. Alınan greft, eksize edilen pterjium bölgesindeki çıplak sklera üzerine getirilerek, epitelyal yüzey üstte limbus-limbusa gelecek şekilde 8/0 vikril ile sütüre edildi.

Topikal bevacizumab uygulanan hastalar, cerrahi sonrası en az 1 ay günde 4 kez topikal bevacizumab kullandı. Topikal bevacizumab, 100mg/4ml (25mg/ml) olan flakondan (Altuzan, Roche, İstanbul, Türkiye) 1ml bevacizumab 4ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek 5mg/ml konsantrasyonunda hazırlandı. Hastalar kullandıkları süre içerisinde ilacı buzdolabında +4°C’de sakladılar. Postoperatif 1ay süreyle bevacizumab ile birlikte, günde 4 kez topikal antibiyotik ve steroid tedavisi uygulandı. Antibiyotik 2 hafta sonra, steroid 4 hafta sonra kesildi. Kontrol grubundaki hastalar sadece topikal antibiyotik ve steroid tedavisi aldı.

Hastalar otogreftli pterjium eksizyonu yapıldıktan sonra postoperatif 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay’da kontrollere çağrıldı. Biomikroskopik muayenede limbusu aşan fibrovasküler doku nüks olarak kabul edildi.

İstatistiksel metod: çalışmanın verileri SPSS (verde: 14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi fisher’s Exact testi iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmış olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya otogreftli pterjium eksizyonu yapılan 48 hastanın 60 gözü alındı. Bevacizumab grubundaki hastaların 13'ü (%54.2) erkek, 11'i (%45.8) kadın ve yaş ortalaması  $50.62 \pm 14.18$  (31-74) yıl idi. Kontrol grubunda ise 18'i (%78.3) erkek, 5'i(%21.7) kadın ve yaş ortalaması  $49.26 \pm 11.41$  (21-69) yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı bir fark yoktu ( $P > 0,05$ ).

Bevacizumab grubunda 7'si sağ, 11'i sol ve 6'sı bilateral, kontrol grubunda ise 9'u sağ, 9'u sol ve 6'sı bilateral otogreftli pterjium eksizyonu yapıldı.

Bevacizumab kullanan gruptaki hastalar ortalama  $8.70 \pm 3.45$  (3-14) ay takip edildiler ve bu hastalar postoperatif ortalama  $2.06 \pm 0.83$  (1-3) ay topikal bevacizumab kullandılar. Kontrol grubunda hastalar ortalama  $15.00 \pm 6.53$  (6-26) ay süreyle takip edildiler.

Bevacizumab kullanan grupta hem primer, hem de nüks pterjium olguları hesaplamaya dahil edildiğinde toplam 30 gözün 6'sında (%20), kontrol grubunda 30 gözün 10'unda(%33,3) nüks görülmüştür. Her iki grupta nüks etme oranı incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ( $P > 0,05$ ). Gruplara göre nüks oranları tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo 1: Gruplara Göre Nüks Etme Oranları**

		Nüks		Toplam
		Var%(n)	Yok% (n)	
Gruplar	Bevacizumab Grubu	%20.0 (6)	%80.0 (24)	%100.0 (30)
	Kontrol Grubu	%33.3 (10)	%66.7 (20)	%100.0 (30)
Toplam		%26.7 (16)	%73.3 (44)	%100.0 (60)

$$X^2=1.36 \quad P=0.243 \quad p>0.05$$



Bu çalışmada her iki grup kendi içinde, primer ve nüks pterjiumlardaki nüks oranları karşılaştırıldı. Bevacizumab grubunda primer pterjiumlu 19 gözün 1'inde (%5,3), nüks pterjiumlu 11 gözün 5'inde (%45,5) nüks görülürken kontrol grubunda primer pterjiumlu 19 gözün 4'ünde (%21,1), nüks pterjiumlu 11 gözün 6'sında (%54,5) nüks görülmüştür. Topikal bevacizumab kullanan hastalarda; primer pterjiumlardaki nüks oranı, nüks pterjiumlulardan anlamlı olarak daha azdı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda ise primer ve nüks pterjiumlar arasında, nüks açısından farklılık bulunmamıştır. Ayrıca bevacizumab ve kontrol grubundaki primer ve nüks ptejiumlu hastaların nüks oranları ikişerli olarak karşılaştırıldı (primer-primer, nüks-nüks). Hem primer hemde nüks ptejiumlu hastaların nüks oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu bulgular tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2: Primer ve Nüks Pterjiumlardaki Nüks Oranları**

Gruplar		Nüks		Total	
		Var%(n)	Yok%(n)		
Bevacizumab Grubu	Primer	%5.3 (1)	%94.7 (18)	%100.0 (19)	$X^2=7.03$ $P=0.008$ $P<0.05$
	Nüks	%45.5 (5)	%54.5 (6)	%100.0 (11)	
	Total	%20.0 (6)	%80.0 (24)	%100.0 (30)	
Kontrol Grubu	Primer	%21.1 (4)	%78.9 (15)	%100.0 (19)	$X^2=3.51$ $p=0.061$ $p>0.05$
	Nüks	%54.5 (6)	%45.5 (5)	%100.0 (11)	
	Total	%33.3 (10)	%66.7 (20)	%100.0 (30)	

İki grupta nüks görülme oranları cinsiyet açısından da karşılaştırıldı. Bevacizumab kullanan gruptaki 13 erkek hastanın 1'inde (%7,7), 11 kadın hastanın 4'ünde (%36,4) nüks saptandı. Kontrol grubunda ise 18 erkek hastanın 7'sinde (%38,9), 5 kadın hastanın 2'sinde (%40,0) nüks saptandı. Erkek ve kadın bireyler arasında nüks açısından her iki grupta da anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Bu bulgular tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3: Cinsiyetler Arası Nüks Açısından Fark Olup Olmadığı**

		Nüks		Total	
		Var%(n)	Yok%(n)		
Bevacizumab Grubu	Erkek	%7.7 (1)	%92.3 (12)	%100.0 (13)	$X^2=2.97$ $p=0.985$ $p>0.05$
	Kadın	%36.4 (4)	%63.6 (7)	%100.0 (11)	
	Total	%20.8(5)	%79.2 (19)	%100.0 (24)	
Kontrol Grubu	Erkek	%38.9 (7)	%61.1 (11)	%100.0 (18)	$X^2=0.002$ $p=0.964$ $p>0.05$
	Kadın	%40.0 (2)	%60.0 (3)	%100.0 (5)	
	Total	%39.1 (9)	%60.9 (14)	%100.0 (23)	

Ameliyat sonrası oluşan komplikasyonlara bakıldığında, hastalarda sembleferon dışında komplikasyon gözlenmedi. Postoperatif dönemde topikal bevacizumab kullanan 4 hastada semblefaron gelişti. Semblefaron nedeniyle göz hareketlerinde kısıtlılık vardı. 1 hastaya sembleferon nedeniyle cerrahi yapıldı. Diğer 3 hasta takibe alındı. Kontrol grubunda 1 hastada semblefaron vardı. İki grup arasında sembleferon açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ )(tablo-4).

Bazı hastalarımızda makroskopik olarak normal görünmesine ve nüks olmamasına rağmen, biyomikroskopik muayenede limbusu geçen korneal vaskülarizasyon tespit edildi. İki grup arasında korneal vaskülarizasyon oranlarına bakıldığında, bevacizumab kullanan grupta 30 gözün 5'inde (%16,7) limbusu geçen korneal vaskülarizasyon vardı. Kontrol grubunda 30 gözün 6'sında (%20,0) korneal vaskülarizasyon vardı. Korneal vaskülarizasyon açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ )(tablo-4).

**Tablo-4:Gruplar arasında sembleferon ve Limbusu geçen vaskülarizasyon oranları**

	Sembleferon		Limbusu geçen vaskülarizasyon	
	Var%(n)	Yok%(n)	Var%(n)	Yok%(n)
Bevacizumab Grubu	%13.3 (4)	%86.7 (26)	%16.7 (5)	%83.3 (25)
Kontrol Grubu	%3.3 (1)	%96.7 (29)	%20.0 (6)	%80.0 (24)

Hastaların hiçbirinde topikal bevacizumab kullanımına bağlı lokal yada sistemik yan etki oluşmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Pterjium oftalmologların sık karşılaştığı kornea-konjonktival patolojilerden birisi olup, kornea üzerine doğru yayılım göstererek hem kozmetik hem de görsel problemlere neden olmaktadır. Hem kozmetik, hem de tıbbi nedenlerle tedavisi gerekmektedir (94-97).

Güneş ışığı, allerjenler, rüzgar, toz, duman gibi etkenlere daha sık maruz kaldığı için, tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayanlarda sıklığı artmıştır. Pterjium etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmediğinden, post-operatif nüks oranları sıfıra idirgenememiştir (8).

Pterjiumun patogenezi belirsizdir. Çevresel (ultravirole radyasyon, kronik iritasyon), inflamatuvar ve immünopatolojik faktörler gibi farklı faktörler neden olarak varsayılmaktadır (32, 98-101). Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi birçok fibroanjiogenetik faktörün pterjiumda arttığı gösterilmiştir (102-105). Birçok çalışma bFGF, TGF-(beta), VEGF ve plateletlerden salınan büyüme faktöründen salınımindaki artışın pterjium oluşumu ve tekrarlaması ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Son zamanlardaki immüno-histokimyasal çalışmalar VEGF'ün pterjium dokusunda normal konjonktival dokulardan daha yoğun olduğunu göstermiştir (106). Pterjiumun histopatolojisi, oluşumu ve ilerlemesi için VEGF'ün rol oynadığı yeni damar oluşumunu gerektirmesi ve bevacizumab'ın anti-VEGF etkisi bu çalışmanın yapılmasındaki temeli oluşturmuştur.

Pterjium dejeneratif bir problem olarak tanımlanmasına rağmen, inflamasyon ve ilerleyici fibrovasküler proliferasyon ile yakından ilişkilidir. Bu fibrovasküler büyümenin boyutu ve şiddeti, eksizyon sonrasında pterjiumun tekrarlama durumunun önceden belirlenmesinde güvenilir bir morfolojik indeks olarak bulunmuştur (32, 107).

Pterjiumun tedavisi cerrahi eksizyondur. Cerrahi sonrasında beklenen, iyi bir kozmetik görünümün sağlanması, yanma, batma, sulanma gibi iritatif şikayetlerin düzelmesi, görmenin artması, varsa diplopi ve bakış kısıtlılığının giderilmesi ve en önemlisi de nüks olmamasıdır. Pterjium ameliyatı sonrası en yaygın komplikasyon

nüks olmasıdır. Nüks oranlarının yüksek oluşu oftalmologları sürekli yeni yöntem arayışına sevk etmiştir. Nüksü azaltmak için birçok tıbbi ve cerrahi yöntem geliştirilmiştir. Halen bütün oftalmologlar tarafından benimsenen standart bir tedavi yöntemi yoktur (108).

Litaretürde yaş ve cinsiyetin pterjium nüksünde risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (48, 109). Bu çalışmada topikal bevacizumab kullanan gruptaki ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları ortalaması litaretürde bildirilen yaş gruplarıyla uyumlu olup yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

Yapılan çalışmalarda, nüks pterjium tanısı alan hastalarda nüks oranı daha yüksek tespit edilmiştir (110). Bu çalışmada topikal bevacizumab kullanan primer pterjium tanısı alan hastaların %5.3'ünde nüks görülürken, nüks pterjium tanısı almış hastaların %45.5'inde nüks görülmüş olup biz de, pterjiumun nüks olmasının nüks riskini artırdığını tespit ettik. Ma ve ark., bunun nedeni olarak, cerrahi travma sonrasında ortaya çıkan inflamasyonun; fibroblast proliferasyonunu, subkonjonktival fibrozisi, ekstrasellüler matriks protein birikimini hızlandırması olarak göstermişlerdir (111). Ayrıca Tseng, limbusta yer alan hücrelerin sağlam kornea epitelini oluşturduğunu ve konjonktiva epitelinin korneayı invaze etmesine engel olduğunu söylemiştir (112). Rivaud ve ark., nüks pterjiumlarda limbal kök hücrelerinin tahrip olduğunu belirtmektedir (113). Bütün bu mekanizmalar nüks pterjiumun neden daha fazla nüks ettiğini açıklamaktadır.

Perjium nüksünde önemli diğer bir faktör cerrahi tekniktir. Primer ve nüks pterjiumda yapılan çok çeşitli yöntemler sonucunda nüks oranları %0-88 arasında değişmektedir (45). Biz hem primer hem nüks pterjium tanısı almış bütün hastalara, nüks oranı nispeten düşük olan konjonktival otogreftli pterjium eksizyonu yaptık. Bu yöntem, düşük nüks oranı nedeniyle son yıllarda popüler hale gelmiş olup, pterjium tedavisinde en çok uygulanan tekniklerden biridir. Serbest konjonktival greftler, ilk kez 1985 yılında Kenyon ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Nüks pterjiumda %5.3 nüks tespit etmelerine rağmen, primer pterjiumlarda hiç nüks tespit etmemişlerdir (114). Bu yöntemle kontak inhibisyon etkisiyle ve mekanik bir bariyer oluşturarak pterjium nüksünün önlendiği ya da geciktirildiği düşünülmektedir (111). Litaretüre

bakıldığında bu teknikle görülen nüks oranları en düşük %2.6 iken, en fazla %39 olarak bildirilmektedir (115,116). Limbal dokuyu da içeren transplantasyonlarda nüks oranının daha düşük olacağı vurgulanmıştır. Tenon dokusundan temizlenmiş yeterli büyüklükte bir otogreftin, geniş subkonjonktival fibrovasküler doku eksizyonu yapılmış gözlerde daha düşük nüks oranları bildirilmektedir (117). Bu yöntemin, cerrahi teknik açıdan zor olması, konjonktiva greftinin alındığı bölgede gelişen skar dokusunun, ileride olası filtran cerrahisi uygulanabilecek hastalarda filtran cerrahinin başarısını düşürmesi dezavantajlarıdır (114,118).

Bevacizumab, kolorektal kanserin tedavisinde onaylanan ve IV verilmek üzere düzenlenen VEGF'ye özgü bir humanize monoklonal antikordur. Şimdilerde proliferatif ve nonproliferatif diyabetik retinopati, yaşla ilişkili maküler dejenerasyon, başarılı sonuçları olan neovasküler glokom ve patolojik kan damarlarının hızlı regresyonunun tedavisinde vitreus içine enjekte edilmektedir (106). Pterjium dokusunda VEGF ekspresyonunun bulunması anti-VEGF tedavi gelişimine yol açmıştır. Anti-VEGF tedavi ile eksizyon sonrası pterjium nüksünün önlenebileceği ya da pterjium kan damarlarının gerilemesini sağlayabileceği düşünülmektedir (34).

Pterjium endikasyonu ile bevacizumab kullanımına yönelik yapılan ilk çalışma Bahar ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Bahar ve ark., nüks pterjium tanısı almış hastalara korneal vaskülarizasyonun gerilemesi için subkonjonktival (2.5 mg/0.1 ml) bevacizumab uygulamışlar, fakat pterjiumda korneal vaskülarizasyona bevacizumabın yararlı etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Bunun nedeni olarak yapılan enjeksiyon dozunun ve sıklığının yetersiz olması, patogeneizde VEGF dışında bFGF, TGF-beta, PEDF gibi sitokinlerin rol oynadığı, bevacizumab'un VEGF dışındaki sitokinlere etkisinin olmadığı, pterjium oluşumunun tek bir nedene bağlı olmayıp çevresel faktörlerinde önemli olduğu vurgulanmıştır (106). Bu çalışmada farklı olarak bevacizumab'ı topikal olarak, otogreftli pterjium eksizyonu sonrasında kullanıldı ve topikal bevacizumab'ın nüks oranını değiştirmedeği saptandı. Bunun nedeni, Bahar ve ark.'nın yaptığı çalışmada gösterilen başarısızlık nedenleriyle benzer olabilir. Ayrıca pterjium tedavisinde cerrahinin şart olduğu, cerrahiye ek olarak yapılacak uygulamaların nüks oranlarını azaltacağı düşünüldü.

Bu çalışmada, pterijium nüksünü azaltmaya yönelik topikal bevacizumab kullanıldı. Literatüre baktığımızda son zamanlarda çeşitli etiyojilere bağlı olan, VEGF sorumlu tutulduğu korneal vaskülerizasyonlarda subkonjonktival yada topikal bevacizumab kullanılmıştır.

Manzano ve ark., farelerde deneysel korneal neovaskülerizasyonuna topikal olarak uygulanan bevacizumabın etkisini bildirmişlerdir. Topikal olarak uygulanan bevacizumabın korneal neovaskülerizasyonu sınırladığını ve kimyasal yaralanma sonrasında korneal neovaskülerizasyonda %40 azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir (38). Bu çalışma fareler üzerinde yapılmış olup, kimyasal yanık sonrasında sekonder olarak ortaya çıkan yeni neovasküler damar modelini kullanmışlardır.

Harvey ve ark., Stevens-Johnson sendromlu hastalarda 3 ay topikal bevacizumab kullanarak oküler yüzey vaskülarizasyonunda gerileme tespit etmişlerdir (119). Bock ve ark., çeşitli nedenlere bağlı korneal neovaskülerizasyonlarda 5x1/günde, ortalama 3 ay kullanarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (120). Bu çalışmalarda korneal vaskülarizasyonlarda VEGF önemi vurgulanmış olup, bevacizumabın anti-VEGF etkisinden yararlanmışlardır.

Bu çalışmada biz 5mg/ml konsantrasyonunda topikal bevacizumab kullandık. Hastalar kullandıkları süre içerisinde ilacı buzdolabında +4°C'de sakladılar. Bevacizumab'ın topikal kullanımında saklama koşullarına ait ve etkin konsantrasyon ne olduğuna dair standart protokoller yoktur. Manzano ve ark. 4mg/ml, Bock ve ark. 5mg/ml, Leippi ve ark. 25mg/ml konsantrasyonunda kullanmışlardır (38,120,121). Bu protokolleri oluşturmak için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Başarısız olmamızın nedenlerinden biride topikal bevacizumab'ın etkin doz ve süresinin yetersiz kalması olabilir.

Bu çalışmadaki hastalarda topikal bevacizumab kullanımına bağlı oküler yada sistemik yan etki gözlenmemiştir. Hastalar bevacizumab'ın topikal kullanımını iyi tolere ettiler. Topikal bevacizumab'ın uzun süreli etkilerini değerlendirmek için daha uzun süreli, daha fazla hastada karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerekir.

Topikal bevacizumab kullanan ve kontrol gruplarında nüks oranlarında istatistiksel olarak önemli farklılıklar olmaması nedeniyle, bu çalışma otogreftli pterjium eksizyonu sonrası topikal bevacizumab kullanımının pterjium nüks oranını etkilemediğini göstermektedir. Başarılı bir sonuç elde edebilmek için uygun cerrahi tekniğinde önemli olduğunu düşünmekteyiz. Cerrahi tedaviye ek olarak yapılan tedavilerle daha başarılı sonuçlar elde edilip nüks oranları minimize edilebilir. Topikal bevacizumab tedavisinin minimal etkin dozunu ve süresini araştırmak için daha başka prospektif randomize ve kontrollü çalışmalar gerekmektedir. Aynı zamanda farklı cerrahi teknikler sonrası, farklı ilaç kombinasyonlarıyla birlikte değişik konsantrasyonlarda da denenebilir.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Her iki grupta nüks etme oranı incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

2-Topikal bevacizumab kullanan hastalarda; primer pterjiumlardaki nüks oranı, nüks pterjiumlardan anlamlı olarak daha azdı ( $p<0.05$ ).

3-Bevacizumab ve kontrol grubundaki primer ve nüks pterjiumlu hastaların nüks oranları ikişerli olarak karşılaştırıldığında (primer-primer, nüks-nüks) hem primer hemde nüks pterjiumlu hastaların nüks oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

4- Erkek ve kadın bireyler arasında nüks açısından her iki grupta da anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

5-Semleferon ve korneal vaskülarizasyon açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

6-Başarılı bir sonuç elde edebilmek için uygun cerrahi tekniğin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7-Cerrahi tedaviye ek olarak yapılan tedavilerle daha başarılı sonuçlar elde edilip nüks oranları minimize edilebilir.

8-Topikal bevacizumab tedavisinin minimal etkin dozunu ve süresini araştırmak için daha başka prospektif randomize ve kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

9-Aynı zamanda topikal bevacizumab farklı cerrahi teknikler sonrası, farklı ilaç kombinasyonlarıyla birlikte değişik konsantrasyonlarda da denenebilir.

10-Sonuç olarak; topikal bevacizumab kullanan ve kontrol gruplarında nüks oranlarında istatistiksel olarak önemli farklılıklar olmaması nedeniyle, bu çalışma otogreftli pterjium eksizyonu sonrası topikal bevacizumab kullanımının pterjium nüks oranını etkilemediğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1- Jaros PA, De Louis VP. Pingecula and pterygia. *Surv Ophthalmol* 1998; 33; 41-9.

2-Waller SG, Adamis AP. Ptergium. In: *Duane's ophthalmology*, CD-Room Ed. 1995; JP Lippincott Company.

3-Güler M, Sobacı G, Yıldırım E. Nüks pterjiumda limbal konjonktival ototrasplantasyon. *T oft Gaz* 1994; 24: 417-23.

4-Jin J, Guan M, Sima J, et al. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003; 22: 473-7.

5-Lee DH, Cho HJ, Kim JT, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001; 20: 738-42.

6-Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Med Hypotheses* 2007; 69: 925-7.

7- Grimmer MR, Holland EJ: Management of pterygium. In: *Cornea, Surgery of Cornea and conjunctiva*. Eds: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, Mosby St. Louis Vol III, 1997; 153: 1873-5.

8-Duke-Elder SS. *Diseases Of The Outher Eye. System Of Ophthalmology*. G. Britain. The C. V. Mosby Company 1970, 573-83.

9-Verlee DL. Ophthalmic survey in the Solomon Islands. *Am j Ophthalmol* 1986; 66: 304.

10- Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalance, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6: 219-28.

11- Buratto L, Phillips RL, Carito G. Part A. Chapter 1. Introduction. In: Buratto L, Phillips RL, Carito G, eds. *Pterygium Surgery*. Thorofare, NJ: SLACK Inc.2000: 3-4.

12- Duke-Elder S: *Pterygium: System of ophthalmology*, St. Louis, London C. V. Mosby 1965; 8: 573-85.

13-Karukonda SR, Thompson HW, Beuerman RW, Lam DS, Wilson R, Chew SJ, Steinemann TL. Cell cycle kinetics in pterygium at three latitudes. *Br J Ophthalmol* 1995 Apr; 79: 313-7.

14- Hilgers JCH. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 635-44.

15- idil MK. Konjonktival Dejenerasyonlar. Göz Hastalıkları Ders Kitabı. İdil MK, Sezen F, Urgancıoğlu M. ve ark. Filiz Kitabevi İstanbul, 1986: 97-9 .

16- Darell R W, Bacroch CA. Pterygium Among Veterans. *Arch Ophthalmol* 1963; 70: 485-91.

17- Detels R, Dhir SP. Pterygium: a geographical study. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 485-91.

18- Karai I, Horiguehi S. Pterygium in welders. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 347-349.

19- Meearty C, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 289-92.

20- MacRae DW. Tumors and related lesion of the eyelids and conjunctiva. In: Peyman GA, Sanders DR, Goldberg MF, ed. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1987; 2218-48.

21- Moran DJ, Hollows FC. Ptergium and ultraviolet radiation: a positive corelation *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 343-6, 1993; 77: 734-9.

22- Mackenzie FD, Hirsh LW, Battistutta D, Gren A. Risk anlalysis in the development of ptergia. *Ophthalmology* 1992; 99: 1056-61.

23-Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Emmett EA. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1481-4.

24- Kwok LS, Coroneo MT. A model for pterygium formation. *Cornea* 1994; 13: 219-24.

25-Nakagami T, Watanabe I, Murakami A, Okisaka S, Ebihara N. Expression of stem cell factor in pterygium. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 193-7.

26-Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto I. Elastodysplasia and elastodystrophy, the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmol* 1983; 90: 96-109.

27- Yariilli S, Varinli I, Köksal EN, Duran F. Human papillomavirus in pterygium. *Cent Afr J Med* 1994; 40: 26-26.

28- Özeç AV, Erdoğan H, Toker Mİ, Özer H, Arıcı MK. Pterjium Etiyopatogenezinde P53 ve Apoptozisin Rolü. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;30 :58-67.

29- Arffa RC: Grayson's Disease of the Cornea. Kist K, ed. St. Louis: Mosby Year Book 1991: 342-5.

30- Chan CM, Liu YP, Tan DT: Ocular surface changes in pterygium. *Cornea* 2002; 21: 38-42

31- Perra MT, Maxia C, Zucca I, Piras F, Sirigu P: Immunohistochemical study of human ptergium. *Histol Histopathol* 2002; 17: 139-49.

32- Hill LC, Mask R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989; 3: 218-26.

33-Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 282-8.

34-Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Rosner M, Pollack A, et al. Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2002; 25: 17-22.

35- Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skylas A, Stefaniotou M, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye* 2007; 21:1095-101.

36- Van SG, Aspiotis M, Blalock TD, Grotendorst G, Schultz G. Connective tissue growth factor in pterygium: simultaneous presence with vascular endothelial

growth factor – possible contributing factor to conjunctival scarring. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 135–9.

37- Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, Pufe T, Recker K, Nolle B, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology* 2005; 112: 1023–30.

38-Manzano R, Peyman G, Khan P, Carvounis P, Kivilcim M, Ren M, et al. Inhibition of experimental corneal neovascularization by Bevacizumab(AVASTIN). *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 804-7.

39- Oldenburg JB, Grabus J, McDonnell JM, McDonnell PJ: Conjunctival pterygia: mechanism of corneal topographic changes. *Cornea* 1990; 9: 200-4.

40- Hansen a, Norn M: Astigmatism and surface phenomena in pterygium. *Acta Ophthalmol* 1980; 58: 174-81.

41- Buratto L, Phillips RL, Carito G. Clinical Picture and classification. In: Buratto L, Phillips RL, Carito G, eds. *Pterygium Surgery*. 1 st ed. Thorofare, NJ: Slack; 2000. p. 21-5.

42- Dake Y, Mukae R, Soda Y et al: Immunohistochemical localization of collagen types I, II, III and IV in pterygium tissues. *Acta Histochem (Jena)* 87: 71, 1989.

43- Saifuddin S, Baum KL,: Recurrent pterygia, laser therapy: a preliminary report. *Indian J Ophthalmol* 1993; 41: 17-9.

44- Özcan AA, Ersöz TR, Yağmur M, Öksüz H: Nüks pterijumda cerrahi: konjonktiva ve amniotik membran transplantasyonu. *MN Oftalmoloji* 2003; 10: 50-3.

45- Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol* 2003; 145-80.

46- Buratto L, Phillip s RL, Carito G. Surgery of pterygium. In: Buratto L, Phillips RL, Carito G, eds. *Pterygium Surgery*. 1 st ed. Thorofare, NJ: Slack; 2000. p. 43-5.

47-Adamis AP, Starck T, Kenyon K. The management of pterygium. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 3: 611-23.

48- Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, et al. Outcome of pterygium surgery. Analysis over 14 years. *Eye* 2005; 19: i 182-90.

49- Yanyalı AC, Talu H, Alp BN, Karabaş L, Ay GM, Çağlar Y. Intraoperative mitomycin C in the treatment of pterygium. *Cornea* 2000; 19: 471-3.

50- Avisar R, Weinberger D. Pterygium surgery with mitomycin C. How much sclera should be left bare? *Cornea* 2003; 22: 721-5.

51- Syam PP, Eleftheriadis H, Liu CSC. Inferior conjunctival autograft for primary pterygia. *Ophthalmology* 2003; 110: 806-10.

52-. Massaoutis P, Khemka S, Ayliffe W. Clinical outcome study of modified surgical technique for pterygium excision. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 704-8.

53- Koranyi G, Seregard S, Koop ED. Cut and paste: No suture, small incision approach to pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 911-4.

54- Uy HS, Reyes JMG, Flores JDG, Lim-Bon-Siong R. Comparison of fibrin glue and sutures for attaching conjunctival autografts after pterygium excision. *Ophthalmology* 2005; 112: 667-71.

55- Marticorena J, Rodriguez-Ares MT, Tourino R, et al. Pterygium surgery: conjunctival autograft using a fibrin adhesive. *Cornea* 2006; 25: 34-6.

56- Pfister PR, Sommers CI. Fibrin sealant in corneal stem cell transplantation. *Cornea* 2005; 24: 593-8.

57-Solomon A, Pires RTF, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2001; 108: 449-60.

58-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; 90: 1476-80.

59-Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea* 2004; 23: 458-63.

60- Franzco RWE, Franzco GRS, Franzco MD, Tole DM. Amniotic membrane grafting in the surgical management of primary pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32: 501-4.

61- Buratto L, Phillips RL, Carito G. Plastic surgery to repair the conjunctiva. In: Buratto L, Phillips RL, Carito G, eds. *Pterygium Surgery*. 1st ed. Thorofare, NJ: Slack; 2000. p. 77-80.

62- Anduze AL. Pterygium surgery with mitomycin-C: Ten-year results. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2001; 32: 341-5.

63- Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 151-60.

64- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Long-term follow-up study of mitomycin eye drops as adjunctive treatment of pterygia and its comparison with conjunctival autograft transplantation. *Cornea* 1990 9: 331-4.

65- Lam DS, Wong AK, Fan DS, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30 month follow-up study. *Ophthalmology* 1998; 105: 901-4.

66- Meacham CT. Triethylene thiophosphoramide. In the prevention of pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol* 1962; 54: 751-3.

67- Ngoy D, Kayembe L. A comparative study of thio-tepa and mitomycine C in the treatment of pterygium. Preliminary results. *J Fr Ophthalmol* 1998; 21: 96-102.

68-Farrell PL, Smith RE. Bacterial corneal scleritis complicating pterygium excision. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 515-7.

69- Bekibele CO, Baiyeroju AM, Ajayi BGK. 5-Fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 920-3.

70- Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery. *Cornea* 2003; 22: 522-6.

71-Buratto L, Phillips RL, Carito G. Pterygium of treatment. In: Buratto L, Phillips RL, Carito G, eds. *Pterygium Surgery*. 1st ed. Thorofare, NJ: Slack; 2000. p. 37-42.

72-Şimşek T, Günalp I, Atilla H. Comparatiye efficacy of bete-irradiation and mitomycin C in primary and recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11: 126-32.

73- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.

74- Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S43-S47.

75- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.

76- Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelisken F, Szurman P, Jaisle G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 (Dec 21).

77- Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbursch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 1054-6.

78-Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006; 26: 1006-13.



79- Jorge R, Costa RA, Calucci D, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) associated with the regression of subretinal neovascularization in idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1045-8.

80- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-35.

81- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-72.

82- Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.

83- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035-74.

84- Luthra S, Narayanan R, Marques LE, et al. Evaluation of invitro effects of bevacizumab (avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006; 26: 512-51

85- Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26: 275-78.

86. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 601-6.

87- Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006; 26: 356-57

88- Grisanti S, Biester S, Peters S, et al. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis: *Am j Ophthalmol* 2006;142: 158-60.

- 89- DeStafeno JJ, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:834-6
- 90- Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Vitreous Levels of Stromal Cell-Derived Factor 1 and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2007; 115: 1065-70.
- 91-Yang JC, Haworth RM, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, anti-VEGF antibody, for metastatic renal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 427-34.
92. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *Oncologist* 2004; 9 (suppl 1): 11-8.
- 93-Fung AE, Rosenfeld PJ, Breier G et al. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1344-9.
- 94-Günel İ, Şimşek T. Primer ve nüks pterijiumda Strousiyum-90 ile Mitomisin-C etkinliklerinin karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji* 1996; 3: 65-71.
95. Yıldırım C, Karadavut H, Onur C, Özden S. Primer pterijium cerrahi tedavisinde topikal Mitomisin-C kullanımı. *MN Oftalmoloji* 1997; 4: 177-80.
- 96- Sak A, Karakaş N, Söker S. Nüks pterijiumlu olgularda Mitomisin-C kullanımı. *MN Oftalmoloji* 1996; 3: 345-6.
- 97- Durukan A. Doğan H. Pterijium eksizyonundan sonra Mitomisin-C uygulama sonuçları. *MN Oftalmoloji* 1998; 5: 262-4.
- 98- Cilova –Atanasova B. On the pathogenesis of pterygium. *Folia Med(Plovdiv)* 1971; 13: 67-74.
- 99- Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 225–8.
- 100- Solomon AS. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1985; 99: 216–7.

101-Tsironi S, Ioachim E, Machera M, et al. Immunohistochemical HLADR antigen expression with lymphocyte subsets and proliferative activity in pterygium. *In Vivo* 2002; 16: 299–306.

102- 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; 98: 195–201.

103- Kria L, Ohira A, Amemiya T. Growth factors in cultured pterygium fibroblasts: Immunohistochemical and ELISA analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 702–8.

104- Powers MR, Qu Z, O'Brien B, et al. Immunolocalization of bFGF in pterygia: Association with mast cells. *Cornea* 1997; 16: 545–9.

105- Lee DH, Cho HJ, Kim JT, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001; 20: 738–42.

106- Irit Bahar, Igor Kaiserman, Penny McAllum, David Rootman and Allan Slomovic Subconjunctival Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization in Recurrent Pterygium. *Current Eye Research* 2008;33: 23–28.

107-Tan DT, Chee SP, Dear KB, et al. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 1235–40.

108-Erda S. Primer Pterjumda tedavi. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi 1991; 1: 90-3.

109-Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989; 96: 1612-4.

110-Ti SE, Tseng SC. Management of primary and recurrent ptrygium using amniotic membrane transplantation. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 204-12.

111-Ma DHK, See LC, Liao SB, Tsai RJF. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 973-78.

112- Tseng SCG. Concept and application of limbal stem cell. *Eye* 1989; 3: 141-3.

113- Rivaud C, Vingtain P, Cozette P et al. Autografts in pterygium surgery: Techniques and results. *J Fr Ophthalmol* 1986; 9: 217-20

114- Kenyon RK, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985; 92: 1461-70.

115-Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997; 104: 974-85.

116-Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 151-60.

117-Akova Y. Pterjium. 27. *Ulusal Oftalmoloji Kursu* 2007; 333-41.

118-Lewallen S. A randomized trial of conjonctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989; 96: 1612-4.

119- Uy HS, Chan PS, Ang RE. Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with stevens-johnson syndrome. *Cornea* 2008 Jan; 27: 70-3

120- Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:281-4.

121- Leippi S, Grehn F, Geerling G. Antiangiogenic therapy for pterygium recurrence. *Ophthalmologe* 2009 May;106:413-9.