

T.C. BAŐBAKANLIK
BEZM-İ ALEM VALİDE SULTAN VAKIF GUREBA
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŐEFİ: DOÇ. DR. OSMAN ŐEKİŐ

**PTERJİYUM TEDAVİSİNDE İNTRAOPERATİF
ANTI-VEGF KULLANIMI: BEVACİZUMAB İLE MİTOMİSİN-C
UYGULAMASININ KARŐILAŐTIRMALI ŐALIŐMASI**

Dr. Korhan FAZIL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANLARI
DoÇ. Dr. M. Selim KOCABORA
DoÇ. Dr. Osman ŐEKİŐ

İSTANBUL
2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin süresince mesleki tecrübelerinden ve bilgisinden yararlandığım bana her türlü çalışma imkanını hazırlayan ve her konuda desteğini gördüğüm Klinik Şefimiz Sayın Doç. Dr. Osman ÇEKİÇ'e;

Asistanlığım süresince bilgi ve yaklaşımı ile örnek aldığım çalışma azmini bizlere yansıtan, tezimin her aşamasında bana destek olan Klinik Şef Yardımcısı Sayın Doç. Dr. Selim KOCABORA'ya;

Eğitimimde emeği geçen klinik bilgi ve tecrübesini bizlere aktaran manevi desteğini yanımda hissettiğim Başasistan Sayın Op. Dr. Muhittin TAŞKAPILI, Op. Dr. Cemil YILMAZLI, Op. Dr. Gökhan GÜLKILIK, Op. Dr. Mustafa ÖZSÜTÇÜ ve Op. Dr. Hasan KÜÇÜKŞAHİN'e;

Asistanlığım süresince iyi ve kötü günleri birlikte paylaştığımız uyum içinde çalıştığımız, birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Op. Dr. Şahan DURMAZ, Op. Dr. Caner KARAKAYA, Op. Dr. Nilay KANDEMİR, Op. Dr. Erhan GÖÇMEZ, Dr. Kemal Turgay ÖZBİLEN, Dr. Erdem TELLİ, Dr. Kübra ŞEREFİOĞLU, Dr. Derya KULAÇ KARADENİZ, Dr. Zeynep ÖZCAN, Dr. Özlem BAYDEN, Dr. Eda ÖNER ve Dr. Hatun NURÇİN'e;

Yoğun iş temposu içinde daima huzur içinde çalışma fırsatı bulduğum, klinik içinde ve dışında birçok konuda özveriyle bana yardımcı olmuş hemşirelerimiz ve personellerimize;

Yaşamımın her anında olduğu gibi bu süreçte de destekleri, sevgileri ve güvenleri için aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada, kliniğimizde primer pterjiyum tanısı konulan hastalara primer cerrahi sırasında Mitomycin-C veya Anti-VEGF uygulamalarının, nüks oranları üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Temmuz 2007 – Nisan 2008 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve primer pterjiyum tanısı alan 30 hastanın 30 gözü dahil edildi. Glokom, vitreoretinal hastalık (diabetik retinopati vs.), kuru göz gibi göz hastalığı olan ve oküler ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgular rastgele iki gruba ayrılarak ilk grupta ki 15 hastanın 15 gözüne pterjiyum eksizyonu ile intraoperatif 0.2 mg/ml Mitomisin C uygulanırken, diğer gruptaki 15 hastanın 15 gözüne ise pterjiyum eksizyonu ve subkonjonktival 2.5mg/0.1ml Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®) enjeksiyonu yapıldı. Hastalar postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6.ay ve 1. yılda takiplerle değerlendirildi. Bu kontroller sırasında nüks tespit edilmiş olgular ve nüks gelişme zamanları kaydedildi. Olguların demografik ve klinik özelliklerine ve uygulanan pterjiyum cerrahisi türüne göre, rekürrens oranları hesaplandı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İki grup yaş, cinsiyet ve taraf açısından istatistiksel olarak homojen olarak dağılmıştı ($p=0,967-1,00-0,439$). Takip süreleri ortalama $13,9\pm 4,3$ ay idi. MMC grubunda komplikasyon izlenmezken, BVCZMB grubunda 2 hastada yara yeri kontraksiyonu ve 1 hastada sütür reaksiyonu izlendi. MMC grubunda 4 hastada (%26,7) nüks saptanırken BVCZMB grubunda 10 hastada (%66,7) nüks saptandı. BVCZMB grubunda nüks gelişen hastaların yaş ortalamaları istatistiksel olarak düşük idi ($p=0,007$). Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, cinsiyet ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,235-0,58$). Nüks gelişme süreleri; MMC grubunda ortalama $2,5\pm 0,9$ ay iken BVCZMB grubunda ortalama $3,6\pm 1,2$ ay idi.

Sonuç olarak; primer eksizyon + subkonjonktival bevacizumab (PK+BVCZMB) enjeksiyonu uzun vadede nüks açısından bir avantaj sağlamamakla birlikte, yaşlı hastalarda MMC'nin (PK+MMC) ciddi komplikasyon riskinden uzaklaşmak için, PK+BVCZMB tercih edilebilecek bir yöntem olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: pterjiyum, nüks, mitomisin-C, bevacizumab, VEGF

ABSTRACT

In this study, it was aimed to compare the effects on the recurrence rates of primary excision surgery together with Mitomycin-C or Anti-VEGF usage on patients that were diagnosed primary pterygium at our clinic.

30 eyes of 30 patients that came and were diagnosed primary pterygium between July 2007 and April 2008 at our clinic were included to the study. Patients that have been diagnosed any ocular disease like glaucoma, vitreoretinal disease or dry eye syndrome and using any ocular medications were excluded from the study. The cases were randomly divided into two equal groups, 15 eyes of 15 patients that were included in the first group were undergone primary excision surgery with intraoperative 0,2 mg/ml Mitomycin-C usage and the other 15 eyes of 15 patients that were included in the second group were undergone primary excision surgery with subconjunctival 2,5mg/0,1ml Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®) injection. The patients were examined 1.day, 1.week, 1.month, 3.month, 6.month and 1.year after the surgery. During these examinations, the cases with recurrence and time of recurrence were recorded. The recurrence rates were calculated and statistically compared according to the demographic and clinical properties and the type of surgery that was performed.

Statistically homogeneity of two groups was established for age, sexuality and side of the affected eyes ($p=0,967-1,00-0,439$). The average of follow-up time was $13,9\pm 4,3$ months. Any complications were not seen in MMC group, but in BVCZMB group; contraction of wound was seen in 2 patients and suture reaction was seen in 1 patient. Recurrence was seen in 4 patients (%26,7) in MMC group while it was seen in 10 patients (%66,7) in BVCZMB group. The average age of the patients that were seen recurrence in the BVCZMB group was statistically low ($p=0,007$). When the groups were evaluated separately, there was not seen any statistically meaningful difference between the sexuality and the recurrence rates ($p=0,235-0,58$). The average time of recurrence was $2,5\pm 0,9$ months in MMC group while it was $3,6\pm 1,2$ months in BVCZMB group.

As a result; primary excision + subconjunctival bevacizumab (PE+BVCZMB) injection does not supply any advantage for recurrence in a longtime period, however it should not be forgotten that PE + BVCZMB can be a preferred method for older patients to clear off the serious complications of PE + MMC method.

Key words: pterygium, recurrence, mitomycin-C, bevacizumab, VEGF

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Pterjiyum	
2.1.1. Pterjiyum Tanımı	1
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyopatogenez	2
2.1.4. Histopatoloji	4
2.1.5. Belirti ve Bulgular	5
2.1.6. Klinik Sınıflama	6
2.1.7. Pterjiyum Tedavisi	
2.1.7.1. Pterjiyum Tedavisinde Tarihçe	9
2.1.7.2. Günümüzde Pterjiyum Tedavisi	10
2.2. Anjiyogenez	
2.2.1. Giriş	13
2.2.2. VEGF	15
2.3. Korneal Anjiyogenez	
2.3.1. Giriş	18
2.3.2. Pterjiyum ve Anjiyogenez	19
2.3.3. Korneal anjiyogenez ve mediyatörler	19
2.3.4. Korneal anjiyogenez tedavisi	20
2.3.4.1. Ameliyat Metodları	
2.3.4.2. Steroidler	
2.3.4.3. Diğer Yaklaşımlar	
2.3.4.4. Anjiyogenezin Doğal İnhibitörleri	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi	21
3.2. Uygulanan Cerrahi Teknikler	21
3.3. Verilerin Analizi	22
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35
8. ÖZGEÇMİŞ	48

KISALTMALAR

AMT: Amniyotik membran transplantasyonu

BVCZMB: Bevacizumab

FET: Fisher Exact Test

HIF-I: Hypoxia Inducible Factor I

KT: Konjonktiva transplantasyonu

LKT: Limbal konjonktiva transplantasyonu

LKT+AMT: Kombine limbal konjonktiva ve amniyotik membran transplantasyonu

MMC: Mitomisin-C

MMC+KT: Mitomisin C uygulaması ve konjonktiva transplantasyonu

MMC+PK: Mitomisin C uygulaması ve primer kapama

MWU: Mann Whitney U testi

PK: Primer kapama

PK+BVCZMB: Primer kapama ve bevacizumab uygulaması

PDT: Fotodinamik tedavi

PIGF : Plasenta büyüme faktörü

PEDF: Pigment epithelium derived factoe

Sr: Stronsiyum

UV: Ultraviyole

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VPF: Vasculer permeability factor

vWF: Von Willebrand factor

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no:

Sayfa no:

Şekil 1. Tip 1 fibröz pterjiyum	6
Şekil 2. Tip 1 klasik pterjiyum	6
Şekil 3. Tip 2 primer pterjiyum	7
Şekil 4. Tip 3 primer pterjiyum	7
Şekil 5. Vasküler invazyon-Grade 1-2 (1p)	8
Şekil 6. Vasküler invazyon-Grade 3-4 (2p)	8
Şekil 7. Vasküler invazyon-Grade 5 (3p)	8
Şekil 8. Vasküler invazyon-Grade 6 (4p)	8
Şekil 9. Doku yapısı-Düz (1p)	8
Şekil 10. Doku yapısı-Hafif bombe (2p)	8
Şekil 11. Doku yapısı-Bombe (3p)	8
Şekil 12. VEGF reseptörleri	16
Şekil 13. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri	23
Şekil 14. Hastaların gruplara göre klinik özellikleri	25
Şekil 15. Hastalara uygulanan tedavi biçimleri	25
Şekil 16. MMC uygulanan bir hastanın pre-op ve post-op görüntüleri	26
Şekil 17. BVCZMB uygulanan bir hastanın pre-op ve post-op görüntüleri	26
Şekil 18. Hastalarda meydana gelen komplikasyonlar	27
Şekil 19. Hastalarda nüks gelişme süreleri	29

TABLO LİSTESİ

Tablo no:

Sayfa no:

Tablo 1. Proinflamatuvar maddeler	4
Tablo 2. Anjiyogenetik faktörler	15
Tablo 3. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri	24
Tablo 4. Hastaların gruplara göre klinik özellikleri	24
Tablo 5. Hastaların nüks oranlarına göre demografik özellikleri	28
Tablo 6. Nüks gelişmiş hastaların ameliyat gruplamasına göre demografik dağılımlar...	29

1.GİRİŞ

Pterijyum, uzun yıllardır etyolojisi, patogenezi ve tedavisi açısından göz doktorları tarafından ortak bir yaklaşımın oluşamadığı oküler yüzey hastalıklarındandır. Kliniklerde çok sık karşılaşıldığından bilimsel araştırmalara da çokça konu olmuştur ve halen de araştırmalar devam etmektedir.

Kronik irritasyon, kozmetik değişiklik ve görmede azalma şikayetlerinin giderilmesi için göz hekimine başvuran pterijyum hastalarını, cerrahi tedavi sonrası bekleyen en önemli sorun hastalığın nüks etmesidir. Günümüze kadar farklı cerrahi yaklaşımların ortaya konması ve mevcut metodların geliştirilmesi altında yatan en önemli sebep, esas olarak nüksle başa çıkabilmenin yollarını bulmaktır. Uzun yıllardır bu konuda yapılan çok sayıdaki çalışmada oldukça farklı, hatta kimi zaman birbirleriyle çelişen değişik sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlardaki bu farklılıklar, pterijyum nüksünde çok sayıda faktörün rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedendir ki yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesiyle rekürrens oranlarında azalma görülmesine rağmen, her hasta için en iyi sonucu verecek standart bir tedavi şekli günümüzde henüz mevcut değildir.

Bu çalışmada primer pterijyumlu hastalara primer cerrahi sırasında Mitomycin-C ve Anti-VEGF uygulamasının, nüks oranları üzerindeki etkileri ve literatürdeki nüks oranlarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PTERJİYUM

2.1.1. Pterijyum Tanımı

Pterijyum, konjonktivanın kornea üzerine fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Yunancada kanat anlamına gelen “pterygos” sözcüğünden türetilmiştir. Tabanı bulber konjonktivada, tepesi korneada olan bir üçgen şeklinde ve daima interpalpebral aralıkta izlenir. Çoğunlukla nazal yerleşimlidir ve horizontal uzanma eğilimindedir, ancak bazen hem nazal hem temporalde veya yalnız temporalde de görülebilir. Kornea yüzeyinde ilerleyen bu anormal doku, Bowman tabakasına doğru da invazyon göstererek kornea destrüksiyonuna neden olur. Genellikle yavaş ilerler, enflamatuvar episodlar ve inaktif dönemlerle seyreder.

2.1.2. Epidemiyoloji

Pterijyum prevalansına yönelik araştırmalar, populusyon tabanlı olmaktan çok kliniğe başvuran hastalar arasında yapıldığından, toplumda görülme sıklığı konusunda kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Populusyona dayalı olarak yapılan alışamalarda pterijyum prevalansı, %0,3 ile %31 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{1,2,3,4,5} Pterijyumun sıcak, güneşli ve tropikal ülkelerde görülme sıklığı diğer bölgelerle karşılaştırıldığında çok daha fazladır. Ekvatorun 37 derece kuzeyi ve güney enlemlerinde kalan bölgeleri içine alan bir "pterijyum kuşağı" ndan bahsedilmektedir.^{2,3,6} Bu bölgedeki ülkelerin en önemli ortak özelliği güneş işığına maruziyetin fazla olmasıdır. Bu da, Ultraviyole(UV) işınlarının, pterijyum patogenezindeki evrensel boyutta kabul görmüş rolünü desteklemektedir. Bazı meslek gruplarında pterijyum görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Açık alanda çalışılan ve risk faktörleriyle daha fazla karşılaşılan çiftçilik, balığılık, inşaat işçiliği, gemicilik, kaynakçılık bu meslek grupları arasındadır.⁶

Pterijyumun görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Lezyonun başlangığı için ortalama yaş 44 iken, 50 ile 60 yaşlar arasında pik yaptığı bildirilmektedir.⁷ Pterijyum 15 yaş altında nadiren görülür.⁶ Pterijyum erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla izlenmektedir. Bunun nedeni ise erkeklerin dışarıda kalma sürelerinin kadınlardan fazla olması olarak gösterilmiştir. Nitekimkapalı ortamlarda çalışan ve benzer yaşam tarzına sahip kişilerde yapılan çalışmalarda prevalansın eşit olduğu gösterilmiş.⁶

2.1.3. Etyopatogenez

Pterijyumu meydana getiren sebepler ve lezyonun oluş mekanizması, bu konularda uzun süredir ortaya konan çalışmalara rağmen henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bilinen odur ki etyolojide, tek bir faktörden ziyade kişisel ve çevresel bir çok etken söz konusudur. Pterijyumun meydana gelmesi ve ilerlemesinde, çevresel risk faktörlerinin başında UV işınları gelmektedir. Özellikle, insan gözü tarafından algılanamayan, 320- 290 nm dalga boyuna sahip olan UV-B' ye kronik maruziyetin gözde bir takım değişikliklerden sorumlu olduğu dşnlmektedir.^{1,6,8,9,10, 11,12,13} Bazal hücreli karsinom, kseroderma pigmentozum, solar keratoz gibi güneş işığı ile ilişkili diğer lezyonların, pterijyumla birlikte sık grldĞu bildirilmiştir.¹⁴ UV işınların pterijyum mekanizmasındaki rolü hakkında değişik teoriler mevcuttur. Kornea ve konjonktiva tarafından absorbe edilen UV işınları, hüresel zedelenmeyi ve bunu takiben proliferasyonu başlatır. UV işınlarının medial limbusta Langerhans hücrelerini sayıca azaltarak konjonktival hücrelerin, korneo-konjonktival birleşme yerini tanıyamamasına ve kornea üzerine doğru ilerlemesine neden

olduğu öne sürülmüştür.^{15,16} UV' nin direkt fototoksik etkisinin yanında, serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle de hücresele zarara neden olduğu bildirilmiştir. Pterjiyum dokusunda, oksidatif stresin varlığını düşündüren çeşitli moleküller ile DNA, protein ve lipidlerin yıkım ürünleri gösterilmiştir^{2,8,17,18,19} Periferden dağınık olarak gelen güneş ışınları gözün ön segmentine ulaştığında özellikle nazal limbusta yirmi kat daha yoğunlaşarak fokuslanır.²⁰ Nazalden gelen ışınlar burun nedeniyle engellendiği için bu odaklanma, temporalde çok daha düşük konsantrasyonda olur. Bazal epitel hücreleri, yüzey epitel hücrelerinin korumasından mahrum kaldıkları için, arkadan ulaşan bu fokal limbal radyasyon ile değişikliğe uğrarlar. Bu değişiklik kornea kök hücrelerinin hasarına ve limbal bariyerin yıkılmasına neden olur.^{14,20} Genetik faktörler pterjiyum oluşmasından sorumlu tutulan etkenlerden biridir.

Hereditör komponentin, konjonktivanın çevresel stimuluslara anormal doku cevabı vermesine predispozisyon yarattığı düşünülmektedir.^{2,6,10,20} Son yıllarda yapılan araştırmalar, p53 onkogeninin pterjiyum oluşumundan sorumlu tutulabileceğini düşündürmektedir.^{6,10,18,21,22} Kuru gözle pterygium arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir grup yazar gözyaşı film tabakasındaki değişikliklerin, lakrimal film tabakasındaki düzensizliklerin, küçük dellen ve epitelyal mikroülserasyonlara neden olacağını, bunun da subkonjonktival fibrovasküler doku proliferasyonunu başlatan bir stimulus olabileceğini savunmaktadırlar.^{2,7} Rüzgarlı, tozlu ve hava kirliliği olan ortamların pterjiyum oluşumunu tetiklediği, allerjenler, sigara dumanı, kum, zehirli kimyasallar ve diğer toksik ve iritan ajanların da etyolojide rol oynayabileceği bildirilmektedir.^{5,6,23} Vitamin A eksikliği, alkol alımı, mikrobiyal ve viral ajanlar (özellikle Trahom, Human Papilloma Virus ve Herpes Simplex Virus), etyolojide araştırılan ancak etkileri tam bilinmeyen diğer faktörlerdir.^{2,6,10,24,25,26}

Önceleri pterjiyumun dejeneratif bir hastalık olduğu düşünülürken, son yıllarda yapılan araştırmalar yalnızca dejeneratif değil, buna eşlik eden proliferatif bir sürecin varlığını da göstermiştir.^{2,18} Patogenezle ilgili ortaya konan ilk hipotezlerde konjonktival kan damarları ve Bowman membranında başlayan nonenfeksiyöz inflamasyonun protein degradasyonuna neden olduğu, bu protein yıkımı sonucu ortaya çıkan aminoasit karışımının da bir anjiyogenetik faktör etkisi göstererek konjonktival kan damarlarını kornea üzerine doğru çekme özelliği gösterdiği ileri sürülmüştür.²⁷ Bu konjonktivalizasyon kronik bir inflamasyon, hücresele proliferasyon, bağ dokusunda yeniden şekillenme ve yeni damar oluşumlarıyla karakterizedir. Bu aktif ve invazif süreçte vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, konnektif doku büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü, tümör nekrozis

faktör, sitokinler, matriks metalloproteinazları gibi birçok molekül rol oynamaktadır.^{2,8,10,19,20,28,29,30,31,32,33,34,35} Son olarak pterjiyum dokusunda, tümöral dokulara özgü olan kolesterol metabolizmasındaki değişikliği gösteren düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinde ve hidroksi metilglutaril koenzim A redüktazda artış tespit edilmiştir.³⁶

Sitokinler ve Büyüme Faktörleri	Büyüme Faktör Reseptörleri
bFGF	EGF Rec (ErbB2 & ErbB3)
CTGF	FGFR-1
EGF	PDGFR-β
IL-6 & 8	TGF β-rec (TGF-BR1 & 2 & 3)
PDGF	
TNFα	
TGFβ	
VEGF	
IGF-BP	

Tablo 1. Proinflamatuvar Maddeler¹⁰

2.1.4. Histopatoloji

Histolojik olarak pterjiyum, bir epitel ve altındaki stromadan oluşur. Stromada bağ dokusu değişiklikleri görülür. Substansiya propriyadaki aktinik hasara uğramış ve sayıca artmış fibroblastlardan yeni sentezlenen elastik fibril prekürsörlerinin anormal maturasyonunun (elastodisplazi) ve bunların sekonder dejenerasyonunun (elastodistrofi), pterjiyumun patolojik temelini oluşturduğu öne sürülmüştür.^{10,37} Epitelde ise dejeneratif ve proliferatif değişiklikler söz konusudur.¹ İmpresyon sitolojisi ile yapılan çalışmalarda epitel hücrelerinde, goblet hücre yoğunluğunda artış ile seyreden skuamoz metaplazi izlenmiştir. Hücrelerde uzama ve genişleme, nukleusta piknotik değişiklikler, bazı olgularda akantozis ve diskeratozis olduğu görülmüştür.^{1,38} Bazı kaynaklarda Mast hücrelerinin de fazlalığı gösterilmiştir.³⁹

2.1.5. Belirti ve Bulgular

Pterijyum hastaları kiniğe sıklıkla gözlerinde fark ettikleri kozmetik değişiklik, kızarıklık, sulanma, yanma, ışık yansımaları, görmede azalma şikayetleri ile başvururlar. Lezyonun aktivasyon dönemlerinde şikayetlere ağrı da eklenebilir. Çok küçük pterijyumlar çoğunlukla asemptomatik olup muayene sırasında tesadüfen fark edilirler. Kontakt lens takan hastalarda intoleransa neden olabilirler. İrritasyon şikayetleri nonspesifiktir. Göz kırpması sırasında yabancı cisim hissine, özellikle soğuk ve sıcak maruziyeti sonrası yanma ve sulanmaya neden olabilirler. Görme ile ilgili şikayetler ileri pterijyum olgularında ortaya çıkar. Görmede azalmadan önce hastalar glare, gece görmede zorlanma, ışık yayılmalarından bahseder. Küçük boyutlu pterijyumlar bile kontrast sensitivitede azalmaya neden olabilir. Görmede azalma şikayeti iki nedenden ortaya çıkar: pterijyumun indüklediği astigmatizma ve optik aksın kapanması. Başın kornea üzerinde ilerlemesi, kornea kurvatüründe değişikliğe neden olur. Bu değişiklik hem statik hem dinamik güçlerle meydana gelir. Adezyonun olduğu insersiyon bölgesinden oluşturulan vektör güç sabittir. Medial kantüs yapılarıyla güçlü adezyon gösteren olgularda ise bazı bakış yönlerinde ek traksiyonel kuvvetler ortaya çıkar. Bu kuvvetler de glob hareketleriyle değişen yoğunlukta ortaya çıkan dinamik vektör güçler şeklindedir.^{7,40,41} İleri ve özellikle nüks pterijyumlarda, proliferen olan subkonjonktival dokunun forniksine bağ dokusu ile sıkı bağlantılar oluşturması ve medial kantüsü çevrelemesi sonucu semblefaron gelişebilir. Bu durum sıklıkla mükerrer pterijyum cerrahileri sonrası görülür.^{42,43} 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 ektripyonu görülebilir. Pterijyumun biomikroskopik muayenede kolayca ayırt edilen anatomik bölümleri vardır:

Gövde (body): Semilunar katlantıya doğru uzanım gösteren trapezoid şekilli vasküler bölümdür.

Yaka (collarette): Lezyonun limbal kısmıdır.

Baş (apex): Korneayı invaze eden bölümdür.

Başlık (hood): Baş etrafında, kornea epitelinde görülen, gri, avasküler, hilâl şeklindeki kısım. Pterijyum aktifken üzerinde oluşan mikroulserasyonlar 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 epitelyum adacıklarının oluşturduğu mikrokistlerdir. Aktif pterjyum olgularında izlenmez.

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

2.1.6. Klinik Sınıflama

Pterjyuma 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. Pterjyumun boyutu, vaskülarizasyonu, kornea yüzeyine ilerleyişi, optik zon tutulumu ve komplikasyonlar, sınıflamada göz önünde tutulan klinik özelliklerdir.⁷

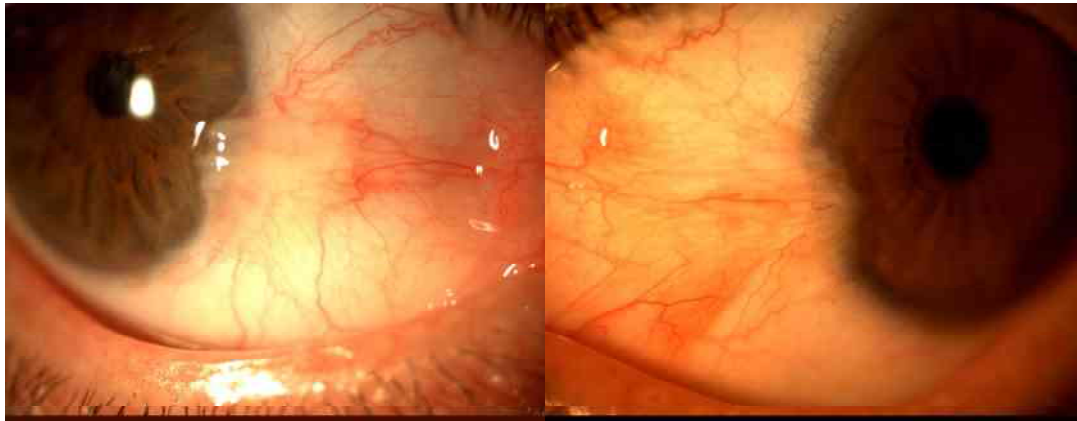
Tip 1: Küçük primer pterjyum;

Primer pterjyumun 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.

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.

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



Şekil 1. Tip 1 fibröz pterjyum

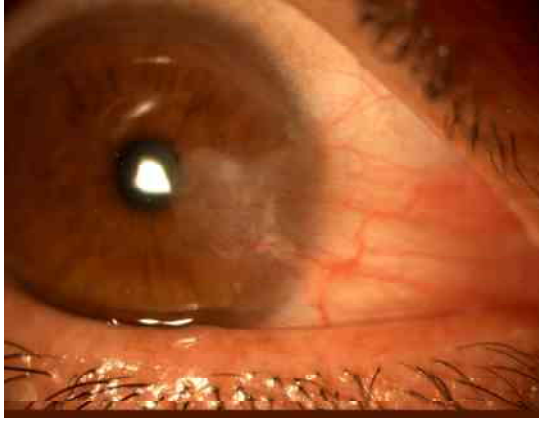
Şekil 2. Tip 1 klasik pterjyum

Tip 2: Optik zon tutulumu olmayan ileri primer veya nüks pterijyum.

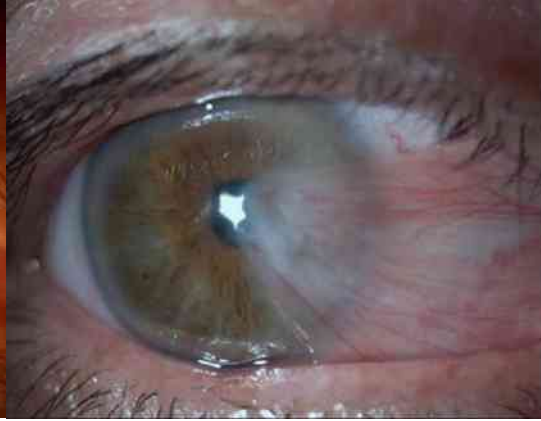
Pterijyumun tüm anatomik yapıları izlenir. Baş kısmı yükselmiş ve limbustan yaklaşık 2-4 mm ilerlemiştir, optik zon açıktır. Beden kısmında dilate kapillerler vaskülarize bir band oluştururlar. İritasyon ve görmede azalma şikayetleri belirgindir.

Tip 3: Optik zonu kapatan ileri primer veya nüks pterijyum.

Pterijyumun 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 semblefara neden olabilir.



Şekil 3. Tip 2 primer pterijyum



Şekil 4. Tip 3 primer pterijyum

S.C. Johnston ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka pterijyum sınıflamasında; pterijyum dokusu, limbusu aşır aşmaması ve pupil sınırıyla limbus arasında veya pupil sınırının üzerinde olmasına göre evrelendirilmiştir (Evre 0-1-2-3-4). Ayrıca vaskülarite (V), konjonktival (C) ve korneal (K) bölgelerdeki dokunun kalınlığı ile kornedaki pigmentasyon (P) da göz önüne alınarak evrelemeye ek değerler katılmıştır.⁴⁴ Ancak bu evreleme sisteminde de ayrıntılı olarak invazyon miktarı numerik olarak ölçülmemiştir.

Maurizio Rolando tarafından yapılan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız sınıflama, S.C. Johnston ve arkadaşlarının yaptıkları sınıflamaya benzemekle birlikte, korneal ve limbal invazyonların objektif ve tekrarlanabilir bir şekilde numerik (mm) olarak değerlendirilmesi, kullanılan parametrelerin puanlama sistemi ile standardizasyonun sağlanması ile diğer sınıflamalardan ayrılmaktadır;⁴

1)Korneal invazyon: (<1mm=1puan, 1-3mm=2puan, >3mm=3puan)

Limbustan kornea merkezine uzanan pterijyum dokusunun “mm” olarak ölçüsüdür.

2)Limbal invazyon: (<2mm=1puan, 2-4mm=2puan, >4mm=3puan)

Limbus boyunca uzanan pterijyum dokusunun genişliğinin “mm” olarak ölçüsüdür.

3)Vasküler invazyon:

Pterijyum dokusunun vaskülaritesinin biyomikroskopik olarak değerlendirilmesidir.

-Evre1-2 (1puan): Damarların tam olarak izlenemediği hafif papiller reaksiyon

-Evre 3-4 (2puan): Normal – hafif artmış konjonktival damarlanma

-Evre 5 (3puan): Orta düzeyde artmış damarlanma ve konjesyon

-Evre 6 (4puan): Yüksek düzeyde artmış damarlanma, konjesyon ve vasküler dilatasyon



Şekil 5. Evre 1-2 (1p)



Şekil 6. Evre 3-4(2p)



Şekil 7. Evre 5(3p)



Şekil 8. Evre 6(4p)

4)Doku yapısı:

-Düz görünümlü, skleral damarlar izleniyor = 1 puan

-Hafif kabarık görünümlü, skleral damarlar zorlukla izlenebiliyor = 2 puan

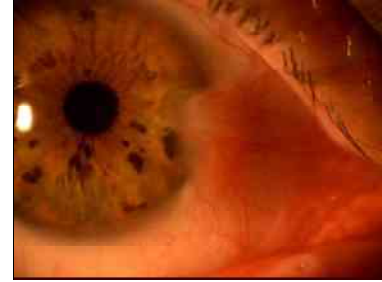
-Kabarık görünümlü, skleral damarlar izlenemiyor = 3 puan



Şekil 9. Düz (1p)



Şekil 10. Hafif kabarık (2p)



Şekil 11. Kabarık (3p)

5)Traksiyon:

- Traksiyon yok = 0 puan

-Sadece dışa bakışta plica semilunare traksiyonu mevcut = 1 puan

-Primer pozisyonda plica semilunare traksiyonu mevcut = 2 puan

STANDARDİZASYON (St): (5 maddeden her birinden aldığı puanların toplamı)

St1= \leq 4p, St2=5-8p, St3=9-12p, St4=13-15p, St5=16p

Pterijyum cerrahisi için endikasyonlar araştırmacılar tarafından sıkça irdelenen konulardan biridir. Operasyon kararı verilirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılan araştırmalar, hekimlerin en çok dikkate aldıkları faktörün, pterijyumun limbusu ne kadar aştığı olduğunu göstermiştir.^{46,47} Beklenen odur ki pterijyum boyutu arttikça hem sebep olduğu astigmatizma artacağından, hem optik aksı kapatacağından görmede azalma şikayeti de artacaktır. Ayrıca pterijyum eksizyonu sonrası korneada kalacak skar dokusu görme eksenine ne kadar yakın olursa operasyon sonrası kalacak astigmatizma o kadar fazla olacaktır.⁴¹

En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin azalması cerrahi için ikinci önemli faktör olmuştur.^{46,47} Bazı araştırmacılar hastanın takibi sırasında görme keskinliğinin mutlaka ölçülmesinin ve görmede hastalığın progresyonunu düşündürecek bir azalma tespit edildiğinde cerrahi müdahalenin gerekli olduğunu öne sürölmektedir. Hastaların bildirdikleri yakınmaların da cerrahi endikasyonu açısından önemli olduğu düşünölmektedir. Kızarıklık, yanma, yabancı cisim hissi, görüntüde dumanlanma ve kozmetik görünümünden rahatsız olma gibi yakınmaların artması, cerrahi tedaviyi gerektirebilir.

2.1.7. Pterijyum Tedavisi

2.1.7.1. Pterijyum Tedavisinde Tarihçe

Pterijyum tanımı ve tedavisi ile ilgili ilk bilgiler, asırlar öncesine kadar uzanmaktadır. Milattan önce (MÖ) 1000 yıllarında Mısır'da yaşayan Susruta, pterijyumun tanımını yapmıştır ve tuz ile tedavisinden bahsetmiş, enflamasyon bulguları ortaya çıktığında lezyonu forceps ile avulsiyeye ederek aldığını anlatmıştır. MÖ 496 yılında Hippocrates kurşun, bakır, çinko, demir, safra sıvısı, idrar ve anne sütü içeren göz damlalarını denemiştir. Çinli araştırmacılar da meyan kökü ve bazı şifalı bitkileri pterijyumun medikal tedavisinde kullanmışlardır.

1800'lü yıllardan sonra cerrahi malzemeler ve tekniğin biraz daha ilerlemesiyle pterijyumun cerrahi tedavisiyle ilgili yenilikler hız kazanmıştır. 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 çıkmıştır. Morax ve Magitot (1911) homolog kornea greftlerini kullanmışlardır. Yine aynı yıl Terson X-ışınları kullanarak ilk kez radyoterapiyi gündeme getirmiştir. Terson 1913 yılında pterijyum olgularına penetran keratoplasti uygulamış ancak bu teknikte 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.

2.1.7.2. Günümüzde Pterijyum Tedavisi

Yirminci yüzyılın ikinci yarısı pterijyum konusundaki yeniliklerin en büyük ivmeyi kazandığı zaman olmuştur ve her geçen gün literatüre, gerek patogenezi gerekse tedavisi konusunda yeni bilgiler eklenmektedir. D'Ombrain (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.⁴⁸

Medikal tedavi: Günümüzde medikal tedavinin etkilerinin oldukça kısıtlı olduğu ve küratif etkisinden çok semptomatik tedavi için kullanılabileceği bilinmektedir. Antienflamatuar ilaçlar ve yapay göz yaşları hastanın iritasyon şikayetlerini azaltır. Steroid yapılı olmayan anti-enflamatuarlardan özellikle indometazinin, pterijyum enflamasyonunu baskılamada başarılı olduğu belirtilmektedir.⁷

Lazer tedavisi: Pterijyum tedavisinde yeni denenmeye başlanmış olan bu teknikler henüz klinik pratiğe geçmiş durumda değildir ve uzun süreli takip gerektirmektedirler.

- **Argon lazer fotokoagülasyon:** Bu teknikte küçük pterijyumlarda, argon laserle oluşturulan ısı ile baş ve gövdedeki damarların fotokoagülasyonu ve obliterasyonu, bunun sonucunda da lezyonun regresyonu amaçlanmaktadır.⁷ Literatürde, bu teknikle yapılmış az sayıdaki çalışmalarda başarılı sonuçlar alındığı ifade edilmiştir.^{46,49,50}

- **YAG lazer fotokoagülasyon:** İlk olarak Tsubota'nın okuler dokuları Erbium:YAG lazer ile ablasyona uğratmasından yola çıkılarak bu sistemin pterijyum cerrahisinde bir lazer bıçağı şeklinde kullanılabileceğini öne süren uygulamalar olmuştur.^{51,52} Ancak bu teknik, henüz pratikte kabul görmüş aşamada değildir.

- **Excimer lazer fotoablasyon:** Aslında cerrahi tedaviye adjuvan olarak uygulanan bir yöntemdir. Amaç, pterijyumun başı eksize edildikten sonra fotokeratektomi yapmak suretiyle düz, pürüzsüz ve şeffaf bir kornea elde etmektir. Bu teknikle ilgili olarak farklı serilerde %4,5 ile %91 arasında değişen nüks oranları bildirilmektedir.^{46,53,54}

- Fotodinamik tedavi (PDT): Pterijyum dokusunda LDL reseptör sayısında artış tespit edilmesi, fotodinamik tedavinin uygulanabilirliğini akla getirmiştir.³⁶ Bu amaçla verteporfin infüzyonu sonrası 689 nm dalga boylu lazer uygulanan pterijyum dokusundaki vasküler yapılarda fototromboz meydana geldiği izlenmiştir. Bu teknikle küçük ve orta boylu pterijyumlarda birkaç seansta başarı sağlanabildiği rapor edilmiştir.^{55,56,57}

Cerrahi tedavi: Pterijyum cerrahi tekniklerinin tümünde esas amaç, pterijyum dokusunu ortadan kaldırarak kozmetik ve optik sorunları gidermektir. Klasik teknikleri modifiye etme ve bu metodlara alternatif teknikler geliştirme arayışı, pterijyum tedavisindeki en büyük problem olan nüks gelişmesini önlemeye yöneliktir. Ayrıca klasik yöntemlerle sağlanamayan doku rekonstrüksiyonunu, en iyi kozmetik sonucu verecek şekilde geliştirmeye çalışmak da bu arayışın bir parçası olmuştur.

- Çıplak sklera tekniği: Pterijyum çıkarılırken nazaldeki bulber konjonktivadan da kısmi eksizyon yapılır, sklera açıkta kalır ve defekt çevredeki konjonktivanın ilerlemesi yoluyla kendiliğinden iyileşmeye bırakılır. Literatürde %88'e kadar yükselen nüks oranları bildirilmiştir.^{46,58,59,60}

- Basit konjonktival kapama: Pterijyum dokusu çıkarıldıktan sonra konjonktiva, yara dudakları birbirine sütüre edilerek, basitçe kapatılır. Bu teknikle ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur ve nüks oranları en düşük %2, en yüksek %69 olarak rapor edilmiştir.^{46,61,62,63,215}

- Konjonktival flep kaydırma: Pterijyum çıkarıldıktan sonra oluşan defekt, superior veya inferior konjonktivadan hazırlanan flebin kaydırılmasıyla kapatılır. Bu teknikle %1,6 ve %15 gibi düşük nüks oranları bildirilmiştir.^{3,46,64,65}

- Konjonktival otogreft: Pterijyum eksizyonu sonrası açıkta kalan sklera, bulber konjonktivadan alınan serbest konjonktiva greftinin bu alana sütüre edilmesi ya da fibrin doku yapıştırıcısı ile yapıştırılması suretiyle kapatılır. Literatürde bu yöntem için nüks oranları en düşük %2 ve en yüksek %39 olarak bildirilmiştir.^{3,18,46,58,59,60,212,213,214,215,219} Fibrin doku yapıştırıcısının kullanılması hem operasyon süresini kısaltır hem de postoperatif hasta konforunu artırır.^{66,67}

- Limbal konjonktival otogreft: Eksizyon sonrası oluşan açıklığın örtülmesinde limbal dokuyu da içine alarak hazırlanan serbest konjonktiva grefti kullanılır. Bu teknikle yapılan çalışmalarda nüks oranları %0 ile %40 arasında değişmektedir.^{46,61,68,69,70,71,72,73,74,18,217,218}

- Amniyotik membran transplantasyonu: Pterijyum alındıktan sonra açığa çıkan sklera, amniyon membranı ile kapatılır. Bu teknikle ilgili yayınlara bakıldığında, nüks oranları %3,8 ile %64 arasında değişmektedir.^{46,69,75,76,77,78,79,80,18,215}

- Lamellar keratoplasti: Özellikle ileri evre pterjiyumlarda, periferik korneada derin ve geniş bir keratektomiden sonra incelmış olan dokunun tektonik olarak güçlendirilmesi ve limbusta mekanik bir bariyer oluşturmak amacıyla uygulanmaktadır. Pterjiyumun eksize edildiği korneal kısım trepanla lamellar olarak çıkarılır ve buraya donör korneasından hazırlanmış lamellar korneal ya da korneaskleral greft suture edilir. Pratik açıdan uygulanabilirliği oldukça güçtür. Yapılan az sayıdaki çalışmada %6 ve %30 gibi değişen nüks oranları bildirilmiştir.^{46,81,82}

- Kombine cerrahi: Yukarıda sayılan cerrahi yöntemlerin kombine olarak tek seansta uygulanması da, rekürrensi azaltma yönündeki çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Örneğin konjonktival ya da limbal konjonktival greft uygulamasıyla amniyon membran transplantasyonu bir arada yapılabilir,^{42,83} hatta bu kombinasyonlara mitomisin gibi kemoadjuvan bir tedavi de eklenebilir.^{43,84}

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

- Mitomisin C: Bu antimetabolit, hücrede DNA sentezini inhibe ederek mitozu ve hücre bölünmesini engeller. Pterjiyum cerrahisinde, subkonjonktival doku proliferasyonuna ve fibrosise neden olan fibroblastik aktiviteyi durdurmak amacıyla kullanılmaktadır.

İntraoperatuar uygulama: Pterjiyum 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.^{46,85,86,87,213} Cerrahi, çıplak sklera tekniği, basit konjonktival kapama veya fibrin doku yapıştırıcısıyla konjonktival kapama ile sonlandırılır.

Postoperatuar uygulama: Operasyon sonrası %0,01- %0,05 konsantrasyonda dilue edilerek damla formuna getirilen mitomisin C, farklı tedavi protokollerine göre günde 2 ya da 4 kez, 5 ile 14 gün arasında göze damlatılır.^{87,88}

Preoperatuar uygulama: Operasyondan yaklaşık 2-4 hafta önce %0,01 - %0,04 konsantrasyonda dilue edilerek subkonjonktival alana 0,05 - 0,1 ml miktarda enjekte edilir.^{89,90}

Mitomisin C kullanılan pterjiyum eksizyonları ile ilgili yayınlara bakıldığında, nüks oranlarının çok farklı olduğu göze çarpmaktadır. Bazı uygulamalarda nüks oranı %0'lara kadar düşerken,^{91,92} özellikle çıplak sklera tekniği ile uygulandığında %40'lara ulaştığını görmekteyiz.^{59,93}

-Daunorubisin ve Doksorubisin: Pterjiyum alındıktan sonra açıkta kalan sklera üzerine %0,02 dilüsyonda solüsyona emdirilmiş sünger parçaları 3 dakika uygulanır ve operasyon çıplak sklera

tekniki ile sonlandırılır. Bu uygulama aynı şartlarda Mitomisin C uygulamasıyla karşılaştırıldığında nüks ve komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.^{85,86}

- Thiotepa (Triethylene thiophosphoramidate): Nitrojen mustardın analogu olan alkilleyici bir ajandır. Hızlı çoğalan dokularda mitozu ve bölünmeyi inhibe eder. Pterijyumun 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.^{46,94,95} 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.⁹⁶

- 5-Fluorourasil: Pirimidin analogu olan bu antimetabolit, timidilat sentetazı inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu engeller. Pterijyum alındıktan sonra genellikle 25 mg/ml'lik dilüsyonda, sünger parçalarına emdirilir ve 3-5 dakika çıplak sklera üzerinde bekletilir. Literatürde %11 ve %25 gibi değişen nüks oranları rapor edilmiştir.^{97,98,99} Mitomisin kadar olmasa da lokal irritan yan etkilerinin olması kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

- Radyoterapi: Yüksek enerjili, beta emisyonlu radyoaktif maddelerin kullanıldığı tedavi şeklidir. Oluşan radyasyon, arteriollerin obliterasyonu ve fibroblast proliferasyonunun baskılanması şeklinde bir etkiye neden olur. Pterijyum tedavisinde kullanılan radyoaktif maddeler Ruthenium 106 ve daha sıklıkla Sr 90'dır. Hemen daima çıplak sklera tekniğiyle birlikte uygulanır. Pterijyum eksize edildikten sonra radyoaktif plak sklera üzerine sütüre edilir ve istenen doza ulaşıncaya kadar bekletilir. Bu yöntem için de önerilen çok sayıda tedavi protokolü ve doz şeması mevcuttur. Genellikle 1000-7000 Gy doz aralığında, tek doz ya da bölünmüş dozlar şeklinde uygulanmaktadır. Literatürdeki rekürrens oranları %0 ve %68 arasındadır.^{81,100,101,102,103} Skleral nekroz, katarakt ve endoftalmi gibi nadir ancak ciddi komplikasyonları olan, pahalı ve ekipmana dayalı, zahmetli bir prosedürdür.^{104,105,106}

2.2. ANJİYOGENEZ

2.2.1. Giriş

Vertebralı embriyoda kardiyovasküler sistem ilk fonksiyonel olan organdır ve kan damarlarının yapıtaşı olan endotelial hücreler ile hemotopoetik hücreler gastrulasyon evresinden kısa süre sonra primitif mezodermden gelişirler. Embriyogenez boyunca vasküler sistemin gelişiminde iki temel oluşum vardır: Vaskülogenez ve anjiyogenez. Vaskülogenez anjiyoplast

olarak adlandırılan mezodermal öncülerden endotelial hücrelerin de novo farklılaşmasıyla oluşur.^{107,108} Anjiyogenez ise çok sayıda proanjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilen, varolan kan damarlarından tomurcuklanarak yeni kan damarı oluşumudur.^{107,109}

Anjiyogenez oldukça karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir. Ekstrasellüler matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri anjiyogenezde temel rol oynar.^{109,110} Erişkin insanlardaki vasküler endotelial hücreler tipik olarak düşük turnover hızında olmalarına rağmen, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler.

Bu süreç, embriyonik gelişim, normal doku büyümesi ve yara iyileşmesi, myokardiyal iskemi, oküler neovasküler hastalıklar, Von- Hippel-Lindau Hastalığı, Heretider Hemorajik Telenjektazi gibi genetik hastalıklar, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ve kadınlarda üreme döngüsü (ovülasyon, menstruasyon ve plasenta gelişimi) içinde olduğu gibi malign neoplazmaların büyüme ve metastatik yayılımlarında da yer almaktadır.^{111,112}

Yeni damar oluşumu aşağıda belirtilen olayları kapsayan çok basamaklı bir süreçtir:

1. Bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması,
2. Endotel hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve göçü,
3. Tübül oluşumu ve olgunlaşma, damar stabilizasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi.

Fizyolojik anjiyogenez kontrollü ve sınırlıdır. Embriyogenez, yara iyileşmesi ve kadın üreme sisteminde görülen anjiyogenez bu gruptadır. Doku onarımı gibi fizyolojik bir olay karşısında başlar. Doku zedelenmesi veya başka bir anjiyogenik uyarı proteazları aktive ederek damar duvarındaki bazal membranın erimesine yol açar. Bu bölgeden kapiller tomurcuklanma meydana gelir ve endotel hücreleri migrasyonu başlar. Anjiyogenik uyarıya doğru yer değiştiren endotel hücreleri tüp şeklinde dizilerek lümen oluştururlar. Bazal membranın tekrar oluşması ile yeni bir damar oluşumu tamamlanmış olur.

Patolojik anjiyogenez ise kontrolsüz ve ilerleyicidir. İnflamatuvar hastalıklar, çeşitli kanserler, oküler neovasküler hastalıklarda görülen anjiyogenez bu gruptadır.

Normalde anjiyogenezde anjiyogenez aktivatörleri ile anjiyogenez inhibitörleri arasında denge vardır. Tümör anjiyogenezinde çevresel ve genetik faktörler çeşitli onkogenlerin aktivasyonuna ve bazı tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna neden olur. Bunun sonucunda anjiyogenez aktivatörlerinin üretimi artarken anjiyogenez inhibitörlerinin üretimi baskılanır ve

tümör hücrelerinde denge anjiyogenez lehine bozularak yeni damar yapımı başlatılır.(Angiogenic Switch)^{112,113} Periferik arter hastalıklarında ve gecikmiş yara iyileşmesinde ise yetersiz anjiyogenez söz konusudur.¹¹⁴

Pro-anjiyogenetik Faktörler		Anti-anjiyogenetik Faktörler	
Angiogenin	VEGF	Angiostatin	CD59 kompleman fragmanı
Angiopoetin-1	FGF	Endostatin	Vaskülostatin
Del-1	G-CSF	Vazostatin	Retinoidler
Follistatin	HGF	Trombospondin-1	PF-4
Leptin	TNF α	Heparin	TIMPs
Proliferin	PGF	IFN α - β - γ	hCG
IL-8	PDGF	IL-12	PAI
	TGF α - β		PRP

Tablo 2. Anjiyogenetik Faktörler¹¹⁵

2.2.2.VEGF

1983 yılında Senger ve arkadaşları kısmen arındırma koşullarında kobay tümör hücrelerinden ciltte vasküler sızıntıya neden olabilecek protein tanımladılar. Bu protein tümör vasküler permeability factor(VPF) olarak isimlendirildi.¹¹⁶ Yazarlar VPF nin tümör kan damarlarının yüksek geçirgenliğine yol açan mediatörü olabileceğini önermişlerdir. Bu çabalar VPF nin izolasyonu ve aminoasit diziliminin bulunması ile sonuçlanmadı. Bundan dolayı VPF birkaç yıl moleküler olarak tanımlanmamıştır.

1989 da bovin pitüiter foliküler hücrelerinden diffüz endotelial mitojen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) izole edilmiştir.¹¹⁷ VEGF in NH2-terminal aminoasit dizilimi bu proteinin bilinen endotelial hücre mitojenlerinden farklı olduğu ve elde edilebilir veritabanındaki bilinen hiçbir protein ile uyumlu olmadığını göstermiştir.¹¹⁷

Connolly ve arkadaşları Senger in çalışmalarını takip etmiş ve VPF¹¹⁸ nin izolasyonunu ve dizilimini yapmışlardır. VEGF ve VPF cDNA klonlaması VEGF ve VPF nin aynı molekül olduğunu ortaya koydu.^{119,120}

VEGF molekülünün yedi üyesi vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve Plasenta büyüme faktörü (PlGF).¹²¹

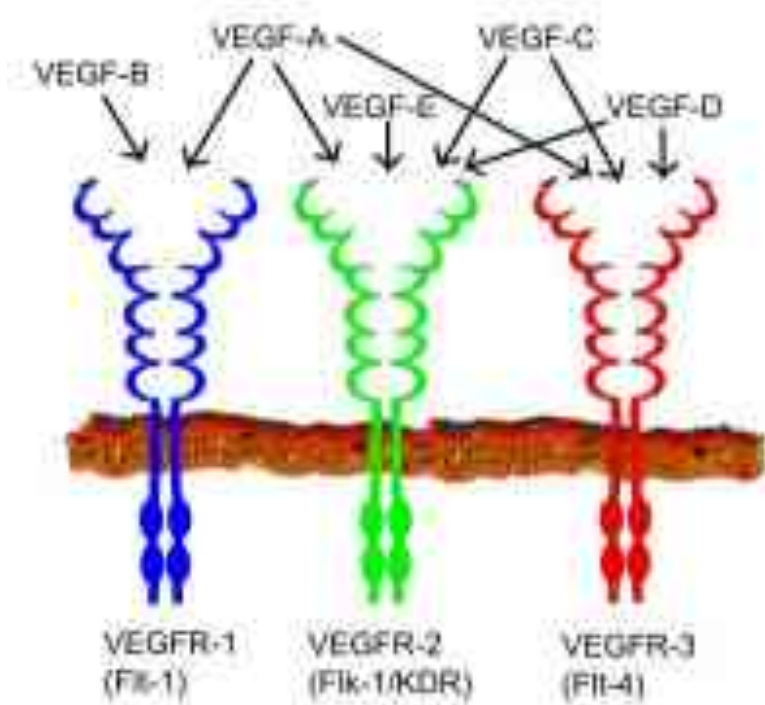
Doğal VEGF 45kDa molekül ağırlığında heparin bağlayıcı homodimerik bir glikoproteindir. VEGF-A, Human-VEGF olarak da isimlendirilir.

VEGF-A geni kromozom 6p21.3'teki lokalizasyonda kodlanmıştır. Şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır: VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅₍₁₆₄₎, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆. İsimlerindeki sayılar içerdikleri amino asit sayılarını göstermektedir. Bu değişik izoformlar değişik fonksiyonlara hizmet etmektedir.^{122,123} Baskın ve en etkin formu VEGF₁₆₅'tir.¹²⁴

Örneğin; VEGF₁₆₅ gözdeki patolojik neovaskularizasyondan sorumlu izoform olarak gözükmekte,^{125,126,127,128,129} VEGF₁₂₁ vücutta normal fizyolojik koşullarda ve retinada normal vasküler fonksiyonlarda yer alır.^{122,130}

Vasküler endotel hücrelerinde VEGF'nin yüksek afinite gösterdiği 3 reseptör gösterilmiştir.^{131,132}

- 1) VEGFR-1/ Flt-1 (fms-like tyrosine kinase-1)
- 2) VEGFR-2/ Flk-KDR (kinase domain region-fetal liver kinase)
- 3) VEGFR-3/ Flt-4 (fms-like tyrosine kinase-4)



Şekil 12. VEGF reseptörleri

Tirozin kinaz reseptör ailesinden olan VEGF reseptörleri içinde anjiyogenez sürecinde en önemli rolü Flk-1/KDR reseptörü oynamaktadır. Alınan sinyali hücre içine ileterek hücre proliferasyonu ve kemotaksise neden olmaktadır. VEGF ailesi kan damarlarının yapılımasını ve damar geçirgenliğini VEGFR-1/Flt-1 ve VEGFR-2/Flk-KDR reseptörleri ile etkileşerek

kontrol ederler.¹³³ VEGFR-1 çözünür durumda olsa bile VEGF için yüksek afiniteye sahiptir. VEGFR-2, VEGF'nin mitojenik ve permeabilite etkisinde en önemli reseptördür. VEGFR-1 patolojik anjiyogenezi negatif yönde etkileyerek VEGFR-2'nin proanjiyojenik etkilerini azaltmaktadır.¹³⁴ VEGFR1 ve FR2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGFR-3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır.^{135,136} VEGF reseptörleri esas olarak endotel hücrelerinde eksprese olur ve hipoksi ve VEGF tarafından üretimi potansiyelize edilir.¹³⁷ VEGFR-1, çözülebilir formda bile hem damarlardan hem de tümör hücrelerinden elde edilebilir.^{138,139} sVEGFR-1, VEGF'nin çok önemli, kendinde var olan bir negatif regülatörü olup, tümör anjiyogenezinde kilit bir rol oynayabilir.¹⁴⁰ Diğer bir VEGF reseptörü Nöropilin-1(NP-1)'dir. NP-1, tirozin kinaz aktivitesi olmayan, transmembran kinaz proteinidir. VEGF165'in VEGFR-2'e bağlanmasını arttırmaktadır.¹²¹

VEGFR-2 bulunmayan farelerin endotel hücrelerinin farklılaşmadığı ve organize kan damarları üretmediklerini, VEGFR-1'den yoksun farelerde ise, endotel hücrelerinin farklılaştığı, ancak damarların büyük ve organize olmadığı gözlenmiştir. Her iki reseptörün eksikliği ise damarlanmayı ve embriyonik gelişimi önlemektedir.¹⁴² VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz ve ras GTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferensiasyonunu sağlar.¹⁴³ VEGF'nin reseptörlerine bağlanmasını, heparan sülfat proteoglikanları düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasını arttırırken, yüksek heparin konsantrasyonun bağlanmayı azalttığı bildirilmiştir.¹⁴⁴

VEGF; fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde temel düzenleyicidir.¹⁴⁵ Anjiyogenezdeki rolünün yanı sıra vasküler geçirgenliği arttırıcı etkisi de vardır ve bu etki histaminin etkisinden 50000 kat daha güçlüdür. Bu etkisi damar duvarından proteinlerin sızmasına, fibrin matriks oluşumuna ve stromal hücrelerin invazyonuna yol açarak tümör hücrelerinin yaşaması için elverişli ortam hazırlar. Ayrıca, bazen tümörlerin etrafında oluşabilen ödem ve bazı kanserlerde oluşan plevral efüzyon ve asit gelişimi de VEGF'nin damar geçirgenliğini arttırmasına bağlanmaktadır.

Endotel hücrelerinde VEGF reseptör aktivasyonunu takiben anjiyogenez ve doku biçimlendirilmesinde rol alan bir grup hücre sel yanıt ortaya çıkar.^{133,146} Endotel hücre göçü için bazal membranın bozulması zorunludur ve bu patofizyolojik anjiyogenezin başlamasını tetikleyen en erken aşamadır. Bu hücre sel yanıt, ürokinaz ve ürokinaz reseptörlerinin uyarılması, doku plazminojen aktivatörleri (tPA) ve inhibitörlerinin yapımı, metalloproteinaz aktivitesi,

vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) yapımı ve heksoz transportu gibi olayları içermektedir.^{147,148} Böylelikle tümörün invazyon ve metastaz yapması da kolaylaşır.¹⁴⁹

Tümör büyümesiyle oluşan hipoksi ve asidoz proanjyogenik molekülleri uyarak anjiyogenezi başlatır. VEGF yapımı PDEGF, EGF, TNF α , TGF- β 1 ve IL- β 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır.¹⁵⁰ Ama bunların arasında hipoksi belki de, VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyen en etkili stimuluslardan biridir. Ayrıca düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stresde VEGF salınımını artırır.¹⁵¹

Hipoksi hem normal hücreler hem de tümör hücrelerinde VEGF üretimine sebep olan en önemli uyarıdır.^{149,152} Hipoksik tümör hücrelerinden salınan bir protein olan “Hypoxia Inducible Factor I (HIF-I)”¹⁵³ VEGF mRNA’sında transkripsiyona yol açarak VEGF üretimini artırır. Hipoksi ile ilişkili diğer mekanizma hipoksik koşullarda ATP yıkılmasıyla artan adenzinin, VEGF gen transkripsiyonunu arttırmasıdır.¹⁵⁴ VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, karbonmonoksit (CO) tarafından inhibe edilmektedir.¹⁵⁵

2.3. KORNEAL ANJİYOGENEZ

2.3.1. Giriş

Korneal neovaskülarizasyon (anjyogenez), korneal kenardaki limbal vasküler yapılardan meydana gelen yeni damar oluşumu ile karakterizedir. Bu yeni damar oluşumları, normalde avasküler olan kornea stromasına farklı seviyelerde invaze olurlar.

Çoğu vakada kornea içindeki damarsal ağ korneal stromaya giren arterler tarafından beslenir. Stromal neovaskülarizasyon klinik olarak incelendiğinde; görülebilen damarların venler olduğu ve kan akımının da periferde doğru olduğu fark edilir. Arterler ise daha ince yapıdadırlar ve çok daha az belirgin olurlar.

Korneal neovaskülarizasyon, korneal greft yetmezliği, pterijyum, lipid keratopati gibi birçok farklı patolojide izlenmektedir. Buradaki neovaskülarizasyon farklı patolojilerde çoğu zaman farklı roller oynamaktadır.

Korneal neovaskülarizasyon ve inflamasyon arasındaki ilişki oldukça komplekstir. Korneadaki inflamasyon çoğu zaman stromal neovaskülarizasyonu tetikleyen stromal ödem ile birlikte. İnflamasyon, stromal ödem ve neovaskülarizasyon üçlüsü korneal netlik ve vizyonu etkilemekte birlikte rol alırlar ve birçok durumda izlenirler.

Güncel veriler incelendiğinde, korneada yeni damar oluşumunu tetikleyen (proanjyogenik) ve engelleyen (antianjiyogenik) birçok maddenin varolduğu düşünülmektedir.

Bu maddeler arası denge ve tabii ki de ödem ve inflamasyon birlikteliği neovaskülarizasyon derecesini ve tipini belirlemektedir.¹⁵⁶

Kavramsal olarak; belirli şartlar altında ve birçok olası faktörün işin içine girmesiyle anjiyogenik fenotipe bir dönüşüm olduğunun kabul edilmesi çok daha anlaşılır olabilir.¹⁵⁷

Vaskülarizasyonun süperfisyel mi yoksa daha derin stromada mı olduğunu anlamamız önemlidir. Süperfisyel olan vaskülarizasyon çoğu zaman korneal konjonktivalizasyonla birlikte oluşmaktadır ve klinisyenler arasında bu duruma “pannus” denmektedir. Bu ayırım tedaviye yaklaşımı etkilediğinden dolayı önemlidir.

2.3.2. Pterijyum ve Anjiyogenez

Korneal vaskülarizasyonun¹⁵⁸ UV ışını^{159,160} ve genetik predizpozisyon^{161,162} ile birlikte pterijyum patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir.¹⁶³

Bir hipoteze göre;¹⁵⁸ UV radyasyon ve diğer iritanlar inflamatuvar hücre göçüne sebep olarak korneal anjiyogenez, bu da klinik olarak “pterijyum” denilen fibrovasküler cevaba neden olmaktadır.

Daha önceleri “Pterijyum Anjiyogenez Faktörü” denilen bir maddenin varlığı¹⁶⁴ ve korneal vaskülarizasyonu engelleyen maddenin yokluğu¹⁶⁵ sonucu pterijyum dokusunun oluştuğu düşünülmekteydi. Daha güncel yaklaşımlarda, VEGF’in “Pterijyum Anjiyogenez Faktörü”ün tamamı veya bir parçası olduğu, inhibitör faktörün de PEDF (pigment epithelium derived factor) olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada da pterijyum dokusunda VEGF’in arttığı, buna karşılık PEDF’in azaldığı gösterilmiştir.¹⁶⁶ Ayrıca dış etkenlerin de etkileri araştırılmaktadır ve UV radyasyonun “Heparin binding epithelial growth factor-like growth factor”ü de arttırdığı izlenmiştir.¹⁶⁷

2.3.3. Korneal anjiyogenez ve mediyatörler

VEGF sitokini ilk olarak 1989’da tanımlanmıştır^{168,169} ve anahtar bir anjiyogenik faktör olduğu anlaşılmıştır.^{170,171,172}

Gözde anjiogenez ile sonuçlanan birçok olayda artmış VEGF seviyeleri gösterilmiştir. VEGF ve reseptörleri “VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (Flt-1/KDR)” keratoplasti sonucu alınan vaskülarize kornealarda gösterilmiştir.¹⁷³

Bilinen 6 izoformu olan VEGF’in; VEGF₁₆₅₍₁₆₄₎ izoformu oküler patolojilerde en çok izlenen izoformudur.^{125,126,127,128, 129}

VEGF korneal vaskülarizasyon oluşumunda önemli bir mediyatördür. Yapılan araştırmalar korneal anjiyogenezde birçok anjiyogenik faktörün rol aldığı ancak bunlardan kilit rolün VEGF’de olduğu gösterilmiştir.^{145,163,174,175,176} Sıçanlarda yapılan bir çalışmada; VEGF’in antikorlarla bloke edilmesiyle korneal yaralanmadaki anjiyogenik cevabın durdurulabildiği gösterilmiştir.¹⁷⁷

2.3.4. Korneal anjiyogenez tedavisi

2.3.4.1. Ameliyat metodları;

i. Peritomi, konjonktivanın limbustan uzaklaştırılması (konjonktival geriletme) ve limbustaki kan damarlarının koterizasyonu.¹⁷⁸

ii. Amniyotik membran greftlemesi (kornea ve limbus); proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu azaltarak neovaskülarizasyon ve fibroze eğilimi azaltır.¹⁷⁹

iii. Lazer tedavisi (argon lazer, PDT); damarları oklüde ederek tedavi sağlar.^{180,181,182,183,184}

2.3.4.2. Steroidler;

i. Kortikosteroidlerin inflamasyon ve korneal ödeme etkileri olduğu gibi, korneal neovaskülarizasyonu da engelledikleri bilinmektedir. Alkali yanık oluşturulan sıçanlarda yapılan bir çalışmada; subkonjonktival enjekte edilen kortikosteroid ile korneal neovaskülarizasyonun durdurulabileceği gösterilmiştir.¹⁸⁵

ii. Anjiyostatik steroidler, anjiyogenik prosesi inhibe ederken, glukokortikoid etki ve yan etkisi olmayan steroidlerdir. 100’den fazla madde incelendikten sonra, 2 tane efektif madde; AL-3789 ve AL-4940, ileri inceleme için değerli bulunmuş.¹⁸⁶

2.3.4.3. Diğer yaklaşımlar;

i. Non-steroidal ajanlar (Nepafenac); topikal uygulama olarak¹⁸⁷

ii. Siklosporin; sistemik uygulama¹⁸⁸

iii. Bazı antibiyotikler (Fumagilin)¹⁸⁹

iv. Anti-VEGF ajanlar (Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib); subkonjonktival (2,5mg/0,1ml) veya topikal (25-5-4 mg/ml) uygulama olarak^{176,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199}

v. Lökosit kemotaksis kontrolü

2.3.4.4. Anjiyogenezin doğal inhibitörleri;

i. Somatostatin²⁰⁰

ii. Combretastatin A-4¹⁷⁰

iii. PEDF,^{201,202} pterijyumda PEDF’in azaldığı gösterilmiştir.¹⁶⁶

iv. Vasostatin²⁰³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya Temmuz 2007 – Nisan 2008 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve primer pterijyum tanısı alan 32 hastanın 32 gözü dahil edildi. Olguların tümünün ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Glokom, vitreoretinal hastalık (diabetik retinopati vs.), kuru göz gibi göz hastalığı olan ve oküler ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgular Maurizio Rolando tarafından yapılan pterijyum sınıflamasına göre korneal invazyon, limbal invazyon, vasküler invazyon, doku yapısı ve traksiyon olmak üzere beş farklı kriter üzerinden puanlandı ve sınıflama sistemine göre standardizasyonları yapıldı. Olgular rastgele iki gruba ayrılarak ilk grupta ki 16 hastanın 16 gözüne pterijyum eksizyonu ile intraoperatif 0.2 mg/ml Mitomisin C uygulanırken, diğer gruptaki 16 hastanın 16 gözüne ise pterijyum eksizyonu ve subkonjonktival 2.5mg/0.1ml Bevacizumab (Avastin®, Altuzan®) enjeksiyonu yapıldı. Olguların hepsine aynı cerrah tarafından ameliyat uygulandı. Tüm gözler cerrahi sonrası 1 gün baskılı bandaj ile kapatıldı. Hastalara yaklaşık 2 hafta süreyle antibiyotikli pomad (%0.3 Tobramisin, Tobrex®)günde 2 kez , kortikosteroidli damla(%0.1 Fluorometholon, FML®), non-steroid antienflamatuarlı damla (%0.1 Diklofenak-Na, Inflased®) ve 1 ay süreyle de prezervan içermeyen suni gözyaşı damlaları (Hidroksipropil metil selüloz, Tears Naturele Free®) günde 4 kez kullanmaları için reçete edildi. Hastalar postoperatif 1.gün, 1.hafta, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda takiplerle değerlendirildi. Olgular; gözdeki inflamasyonun durumu, konjonktivalizasyonun tamamlanması, epitelin kapanması, nüks ve komplikasyonlar açısından izlendi. Bu sürelerde kontrollere gelmeyen 2 hasta çalışmadan çıkarıldı. Limbusu aşarak korneayı en az 1 mm invaze eden fibrovasküler doku gelişimi nüks olarak değerlendirildi. Bu kontroller sırasında nüks tespit edilmiş olgular ve nüks gelişme zamanları kaydedildi. Olguların demografik ve klinik özelliklerine ve uygulanan pterijyum cerrahisi türüne göre, rekürrens oranları hesaplandı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya başlamadan önce hastanemizin etik kurulundan gerekli izin alındı. Hastalar yapılacak ameliyat hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'nde belirlenmiş etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. Uygulanan Cerrahi Teknikler

Operasyonlar ameliyathanede, steril koşullarda gerçekleştirildi. Tüm hastalar ameliyat mikroskopu ile lokal anestezi altında opere edildiler. Göz ve eklerinin lokal temizliği %10'luk

povidon iodin solüsyonu ile sağlandı. Topikal anestetik olarak Proparacaine Hidroklorür %0.5 (Alcaine®) damlatılmasını takiben pterjium sahasına subkonjonktival olarak 0.5-1 ml %2 epinefrin içeren lidokain (Jetokain®) enjeksiyonu uygulandı. Pterjium dokusu limbustan eksize edilerek kornea merkezine doğru diseksiyonu yapıldı. Pterjium başının diseksiyonu sonrasında pterjium gövdesi çevre dokudan ayrılarak eksize edildi. Tüm vakalarda skleraya koter uygulamasından kaçınıldı.

Mitomisin C uygulaması ve primer kapama (MMC+PK): Pterjiyum dokusu çıkarıldıktan sonra, 2mg'lık mitomisin C tozunun 10 ml distile su ile sulandırılmasıyla elde edilen %0,02'lik (0.2mg/ml) mitomisin C solüsyonu emdirilmiş sünger parçaları, çıplak sklera üzerinde 2 dakika bekletildi. Daha sonra bölge 20 ml BSS ile irrije edildi ve konjonktiva 8/0 Vicryl® sütür ile kapatıldı.

Primer kapama ve Bevacizumab uygulanması (PK+BVCZMB): Pterjiyum eksize edildikten sonra geride kalan konjonktiva, tenon ve skleradan disseke edildi. Serbestleşen konjonktiva limbusa kadar kaydırıldı ve yara dudakları, 8/0 Vicryl® ile basit primer sütürasyonu ile kapatıldı. Sonrasında her iki yara dudağına subkonjonktival olarak 1.25 mg/0.05ml (toplamda 2.5mg/0.1ml) bevacizumab enjekte edildi.

3.3. Verilerin Analizi

Elde edilen tüm veriler SPSS versiyon 15 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde, 2 ayrı gruptaki hastaların ve gruplarda nüks gelişen hastaların kendi içlerinde yaş ortalamalarının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ($p=0,967-0,191-0,007$), 2 ayrı gruptaki hastaların cinsiyet, taraf, standardizasyon ve nüks değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Ki-kare testi ($p=1,00-0,439-0,456-0,136-0,028$), komplikasyonlar için ve her bir grubun nüks gelişen hastaları kendi aralarında cinsiyet ve taraf açısından değerlendirilmesinde Fisher's Exact testi ($p=0,224-0,235-0,058-0,011-0,56$) kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

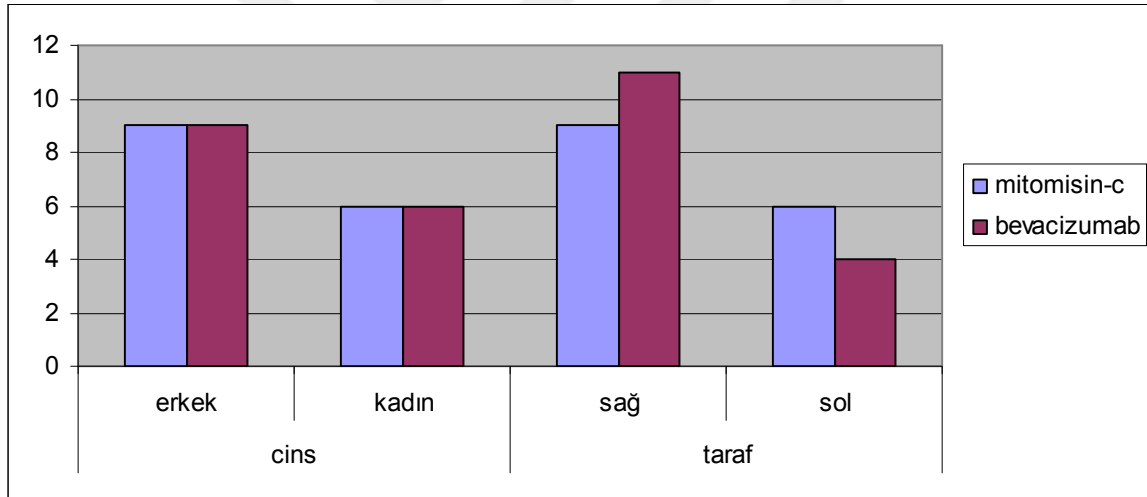
4. BULGULAR

Kliniğimize Temmuz 2007 – Nisan 2008 tarihleri arasında başvuran ve primer pterjiyum tanısı alan 32 hastadan 2 hasta operasyon olmalarına rağmen takiplere gelmedikleri için

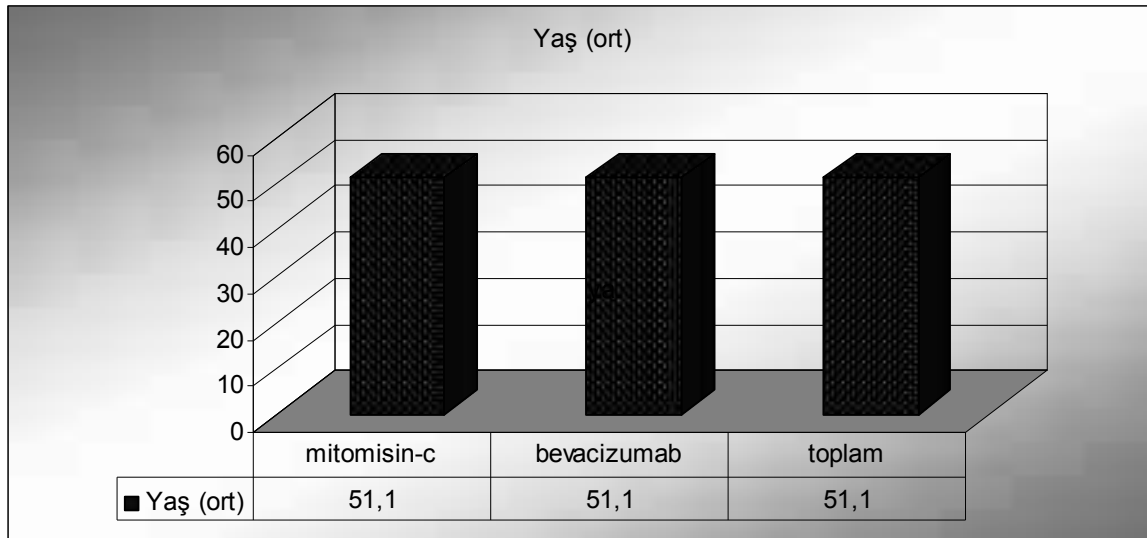
çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $51,1 \pm 11,7$ (31-75) olarak bulundu. Mitomisin-C uygulanan olguların yaş ortalaması $51,1 \pm 10,5$ (34-71) iken, Bevacizumab uygulanan olguların ki $51,1 \pm 13,2$ (31-75) olarak hesaplandı. Hasta yaşları açısından 2 grup homojen olarak dağılmıştı ($p=0,967$). Hastaların 12'si (%40) kadın, 18'i (%60) erkekti. Hastaların cinsiyet açısından gruplara dağılımı incelendiğinde her iki grupta da 6'sı (%40) kadın, 9'u (%60) erkek idi ve cinsiyet açısından da homojenite sağlanmıştı ($p=1,00$). Çalışmaya alınan 30 gözün 20'si (%66,7) sağ, 10'u (%33,3) sol göz idi. Mitomisin-C uygulanan grupta gözlerin 9'u (%60) sağ, 6'sı (%40) sol iken, Bevacizumab uygulanan grupta gözlerin 11'i (%73,3) sağ, 4'ü (%26,7) sol idi. İki grup arasındaki taraf farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,439$). Hastaların demografik özellikleri şekil 13a-13b ve tablo 3'te özetlendi.

Şekil 13a-13b. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri

Şekil 13a.



Şekil 13b.



Tablo 3. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri

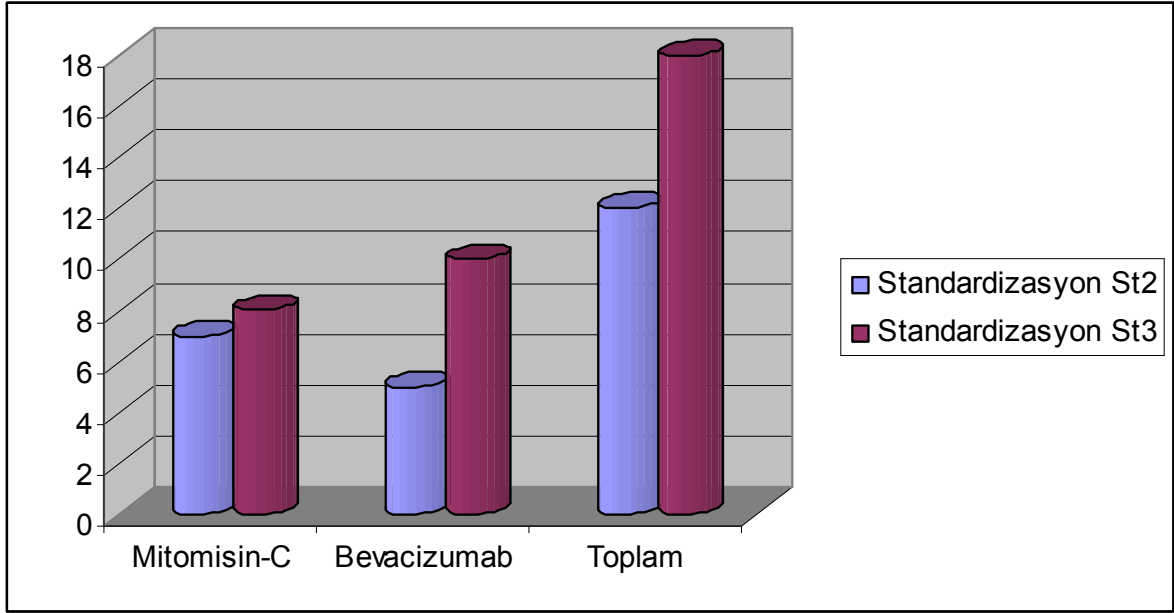
	Mitomisin-C n=15	Bevacizumab n=15	Toplam n=30	P değeri
Yaş (Ort ± SS)	51,1 ± 10,5	51,1 ± 13,2	51,1 ± 11,7	0,967 (MWU)
Cinsiyet				
Kadın	6 (%40)	6 (%40)	12 (%40)	1,00
Erkek	9 (%60)	9 (%60)	18 (%60)	(Ki-kare)
Taraf				
Sağ	9 (%60)	11 (%73,3)	20 (%66,7)	0,439
Sol	6 (%40)	4 (%26,7)	10 (%33,3)	(Ki-kare)

Olguların standardize edilmiş (St1-St5) pterjiyum sınıflama değerlerine bakıldığında, Mitomisin-C grubunda 7 olgu St2 iken, 8 olgu St3 idi. Bevacizumab grubunda ise 5 olgu St2, 10 olgu da St3 idi. Gruplar arasında standardizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,456). Takip süreleri incelendiğinde Mitomisin-C grubu için ortalama 14,1±4,4 (12-24) ay, Bevacizumab grubu içinse 13,6±4,1 (12-24) ay idi. Hastaların klinik özellikleri tablo 4 ve şekil 14’te özetlendi.

Tablo 4. Hastaların gruplara göre klinik özellikleri

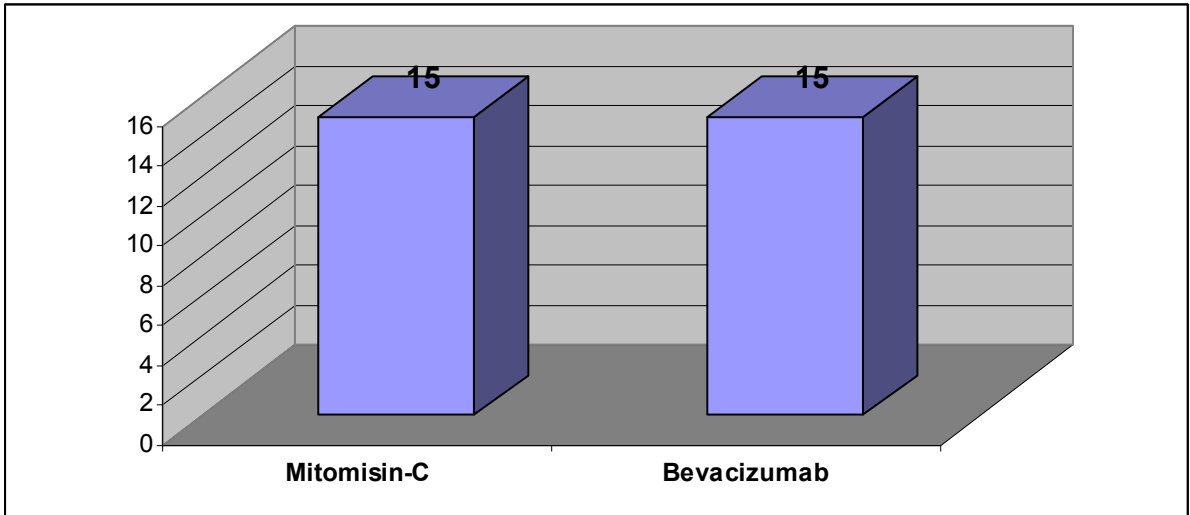
	Mitomisin-C n=15	Bevacizumab n=15	Toplam n=30	P değeri
Standardizasyon				
St2	7 (%58,3)	5 (%41,7)	12 (%40)	0,456
St3	8 (%44,4)	10 (%55,6)	18 (%60)	(Ki-kare)
Takip Süresi (ay ± SS)	14,1±4,4 (12-24)	13,6±4,1 (12-24)	13,9±4,2 (12-24)	

Şekil 14. Hastaların gruplara göre klinik özellikleri



Hastaların 15'ine (%50) Mitomisin C uygulaması ve primer kapama (M+PK) uygulanırken 15'üne (%50) Primer kapama ve Bevacizumab uygulanması (PK+BVCZMB) yapıldı. Hastalara uygulanan tedavi biçimleri şekil 15'te gösterildi.

Şekil 15. Hastalara uygulanan tedavi biçimleri



Şekil 16. MMC uygulanan bir hastanın pre-op ve post-op 1.ay görüntüleri

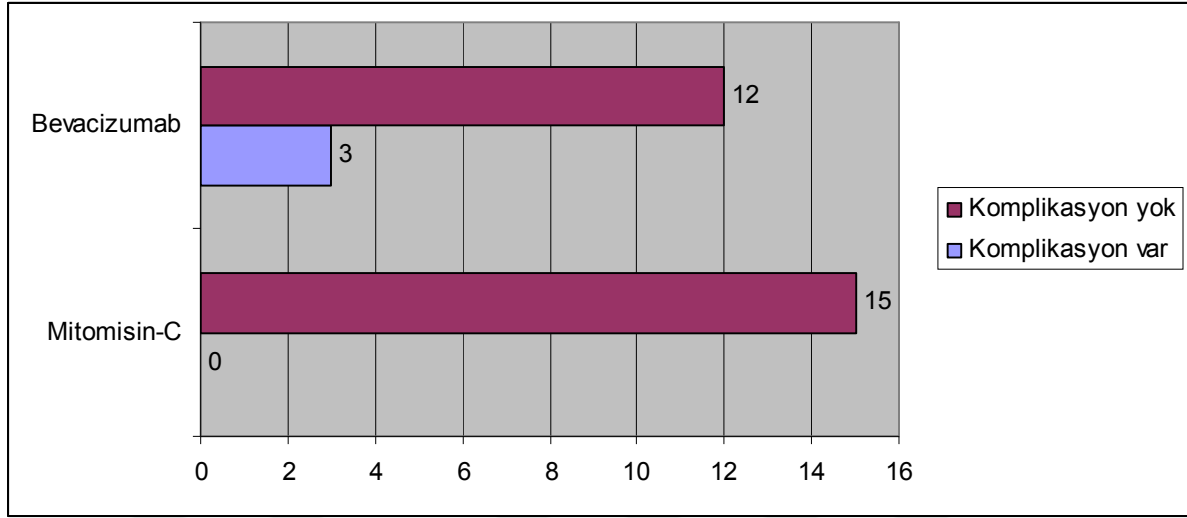


Şekil 17. BVCZMB uygulanan bir hastanın pre-op ve post-op 1.ay görüntüleri



Komplikasyonlar incelendiğinde Mitomisin-C uygulanan grupta komplikasyon görülme oranı 0/15 (%0) iken, Bevacizumab uygulanan hasta grubunda bu oran 3/15 (%20)'dir. Gruplar arasında komplikasyon görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,224$). Bu hastalardan birinde 1.ayda yara yeri açılması ve sonrasında konjonktiva örtmesi operasyonu, bir diğerinde 1.hafta ve 1.ayda yara yeri kontraksiyonu nedeniyle toplamda 2 kez konjonktiva örtmesi operasyonu yapıldı. Diğer hastada ise ikinci bir operasyon gerektirmeyen sütür reaksiyonu izlendi. Hastalarda meydana gelen komplikasyonlar şekil 18'de gösterilmiştir.

Şekil 18. Hastalarda meydana gelen komplikasyonlar



Çalışmaya alınan 30 gözün 3. aydaki kontrollerine kadar hiçbirinde nüks izlenmemiş iken, 3. ayda yapılan kontrollerde 12'sinde (%40), 6. aydaki kontrollerde 14'ünde (%46,7) nüks saptandı. 1. yıldaki kontrollerde ise nüks gelişme sayısı açısından bir farklılık izlenmedi. Hastaların yaşları değerlendirildiğinde; nüks saptanan hastaların yaş ortalamaları $44,6 \pm 8,1$, nüks saptanmayan hastalarınki ise $56,8 \pm 11,6$ idi. Nüks saptanan hastaların yaş ortalamalarının nüks saptanmayan hastaların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,008$). Nüks saptanan hastaların 6'sı (%42,9) erkek, 8'i (%57,1) kadın iken; 8'i (%57,1) sağ göz, 6'sı (%42,9) sol göz idi. İstatistiksel olarak incelendiklerinde cinsiyet veya taraf açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,07$, $p=0,44$). Hastaların yaş, cinsiyet ve lateralite özelliklerine göre nüks oranları tablo 5'te özetlendi.

Mitomisin-C grubunda 15 hastanın 4'ünde (%26,7) nüks saptanırken Bevacizumab grubunda 15 hastanın 10'unda (%66,7) nüks saptandı. Nüks durumuna göre bevacizumab grubundaki hastaların nüks sayısının, Mitomisin-C grubundaki hastaların nüks sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,028$). Yaş ortalamalarına bakıldığında; Mitomisin-C grubunda nüks gelişen hastaların yaş ortalamaları $44,8 \pm 8,1$ iken, nüks gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları $53,4 \pm 10,6$ idi. Bevacizumab grubunda nüks gelişen hastaların yaş ortalamaları ise $44,5 \pm 8,5$ iken, nüks gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları $64,2 \pm 11,1$ idi. İstatistiksel olarak incelendiğinde; Mitomisin-C grubu kendi içerisindeki yaş ortalaması farkları anlamlı olmamakla birlikte ($p=0,191$), Bevacizumab grubunun kendi

içerisindeki yaş ortalaması farkı anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,007$). Cinsiyet ile nüks sayıları arasındaki ilişki incelendiğinde; Mitomisin-C grubunda 3 kadın (%75) ile 1 erkek (%25) hastada, Bevacizumab grubunda ise 5 kadın (%50) ve yine 5 erkek (%50) hastada nüks saptandı. Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, cinsiyet ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,235$, $p=0,58$). Taraflar incelendiğinde ise; Mitomisin-C grubundaki hastaların nüks eden 4 gözünün 4'ü de (%100) sol göz iken, Bevacizumab grubundaki hastaların nüks eden gözlerinden 8'i (%80) sağ göz, 2'si (%20) sol göz idi. Mitomisin-C grubundaki hastaların gözlerinin tarafları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı iken ($p=0,011$), Bevacizumab grubundaki hastaların gözlerinin tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,56$). Nüks gelişmiş hastaların ameliyat gruplamasına göre demografik dağılımları tablo 6'da özetlendi.

Tablo 5. Hastaların nüks oranlarına göre demografik özellikleri

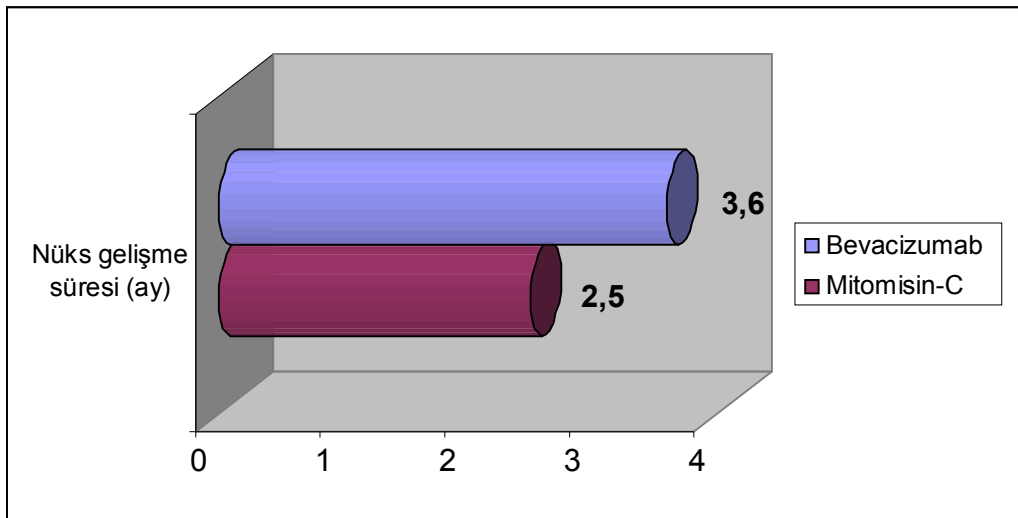
	Nüks		Toplam n=30	P değeri
	Var	Yok		
Yaş (Ort ± SS)	44,6 ± 8,1	56,8 ± 11,6	51,1 ± 11,7	0,008 (MWU)
Cinsiyet				
Kadın	8 (%57,1)	4 (%25)	12 (%40)	0,07
Erkek	6 (%42,9)	12 (%75)	18 (%60)	(Ki-kare)
Taraf				
Sağ	8 (%57,1)	12(%75)	20 (%66,7)	0,44
Sol	6 (%42,9)	4 (%25)	10 (%33,3)	(FET)

Tablo 6. Nüks gelişmiş hastaların ameliyat gruplamasına göre demografik dağılımları

	Mitomisin-C n=4	Bevacizumab n=10	Toplam n=14	P değeri
Yaş (Ort ± SS)	44,8±8,1	44,5±8,5	44,6±8,1	0,191-0,007 (MWU)
Cinsiyet				
Kadın	3 (%75)	5 (%50)	8 (%57,1)	0,235-0,58
Erkek	1 (%25)	5 (%50)	6 (%42,9)	(FET)
Taraf				
Sağ	0 (%0)	8 (%80)	8 (%57,1)	0,011-0,56
Sol	4 (%100)	2 (%20)	6 (%42,9)	(FET)

Hastalardaki nüks gelişme süreleri incelendiğinde; Mitomisin-C grubunda ortalama $2,5 \pm 0,9$ ay (1 hasta;1.ay, 3 hasta;3.ay), Bevacizumab grubunda ise ortalama nüks süresi $3,6 \pm 1,2$ ay (8 hasta;3.ay, 2 hasta;6.ay) olarak izlendi. Hastalarda nüks gelişme süreleri şekil 19’da gösterilmiştir.

Şekil 19. Hastalarda nüks gelişme süreleri



5. TARTIŞMA

Ülkemizin, mevcut iklim koşulları ve çevresel özellikleri bakımından pterijyum etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen birçok faktörü barındırması nedeniyle pterijyum, kliniklerimizde sıklıkla rastlanan önemli bir oküler yüzey hastalığıdır. Hekime çeşitli yakınmalarla başvuran hastalara günümüzdeki rutin yaklaşım cerrahi ile lezyonun eksizyonudur. Operasyon sonrasında hedeflenen, hastanın kızarıklık, sulanma, yanma, batma gibi spesifik olmayan şikayetlerini gidermek, kozmetik olarak kabul edilebilir bir görünüm kazandırmak, görme kalitesini yükseltmek, bakış kısıtlılığı ve diplopi gibi ileri evre komplikasyonlarını düzeltmektir. Günümüzde oldukça gelişmiş olan cerrahi enstrümanlar, materyaller ve teknikler ile tüm bu amaçlananları yerine getirmek mümkün olabilmektedir. Başarılı bir pterijyum cerrahisinin ana hedeflerinden biri de nüksün önlenmesidir. Günümüze kadar nüksle başa çıkabilmenin yollarını bulmak amacıyla çok farklı cerrahi yaklaşımların ortaya konmasına ve mevcut metodların geliştirilmesine rağmen bu konudaki başarı halen kısıtlı kalmaktadır. Pterijyum nüksünde rol oynayan faktörlerin tam olarak bilinmemesi ve nüksün kişisel ve çevresel birçok etkenle ilişkili olması, aynı cerrahi teknikle çok farklı sonuçlar alınmasına neden olmaktadır.

Literatürdeki konuyla ilgili son yirmi yılda yapılan çalışmalar incelendiğinde, pterijyum cerrahisi sonrası görülen nüks oranlarının %0 ile %88 arasında değiştiğini görmekteyiz. Nüks oranları arasındaki bu büyük farklılığın, özellikle aynı cerrahi tekniğin uygulanması durumunda bile karşımıza çıkabiliyor olması, nüksü azaltan en ideal tekniğin bulunması konusunda biz hekimleri zorlamaktadır. Bunun yanında nüksün relatif olarak daha az ya da daha çok görüldüğü bazı teknikler tanımlanmıştır. Örneğin pterijyum cerrahisinde uygulanan tekniklerden biri olan çıplak sklera metodunun değerlendirildiği bir çok araştırma sonucunda nüks oranlarının çok yüksek olduğu ortak sonucuna varılmıştır.^{46,58,213} Hızlı ve kolay olmasına karşın bu teknik bir çok merkez tarafından artık terkedilmiştir^{46,74} ve adjuvan tedavilerle (beta radyasyon, thiotepa, Mitomisin-C) kombine olmaksızın, tek başına uygulanmasının etik açıdan doğru olmadığı düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışma sonucunda da primer eksizyon ve intraoperatif Mitomisin-C uygulamasının yüksek komplikasyon oranına karşılık rekürrens açısından oldukça başarılı bir tedavi yöntemi olduğu ortaya konulmuş ve birçok yeni tedavi girişimleri MMC ile karşılaştırılarak etkinlikleri araştırılmıştır.^{3,46,43,58,61,69,75,85,86,89,88,90,213,218} Son yıllarda pterijyum cerrahisinde, nüks ve komplikasyonları azaltmak, düzgün bir korneal yüzey elde etmek, kolay ve

güvenli bir şekilde cerrahi yapabilmek amacıyla birçok farklı yöntem bildirilmektedir. Pterjium cerrahisinde yara iyileşmesinin modülasyonunda fotodinamik tedaviden yararlanılması, pterjium eksizyonu ile birlikte amnion membran uygulanmasında siyanoakrilat kullanılması, pterjium dokusunun eksizyonunda diseksiyonu kolaylaştırmak için hava uygulanması bu yöntemler arasındadır.^{56,204,205} Nüks sebebinin, cerrahi travma ve cerrahi sonrası inflamasyonun fibroblastları aktive ederek fibroblast proliferasyonunu, vasküler hücreleri ve ekstrasellüler matriksi arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Literatürdeki çeşitli yayınlarda hasta yaşı,⁷⁴ cinsiyeti,⁷⁴ yaşadığı coğrafya,⁷⁴ pterjiumun morfolojisi^{60,79} gibi faktörlerin pterjium rekkürrensinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, hasta yaşının düşük olmasının istatistiksel olarak anlamlı derecede rekürrenste etkili olduğu (p=0,008), ancak cinsiyet veya tarafın (sağ-sol) rekürrense etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır (p=0,07; p=0,44).

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda pterjium etyopatogenezine baktığımızda, birçok faktörün yanında sıklıkla büyüme faktörlerinin de pterjium gelişmesinde etkili olduğu öne sürülmüştür.^{2,10,18,34} Nick Di Girolamo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; pterjium gelişiminde birçok faktörle birlikte proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF α , TGF β , IGF-BP), büyüme faktörlerinin (CTGF, VEGF, bFGF, EGF, PDGF) ve büyüme faktör reseptörlerinin (ErbB2-B3, FGFR-1, PDGFR- β , TGF- β R1-R2-R3) önemli rol oynadıkları gösterilmiştir.¹⁰ Bu çalışmalarda en çok vurgulanan büyüme faktörü ise; VEGF (vascular endothelial growth factor)'dir.^{2,10,28,28,30} Matthias Gebhardt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise; pterjium dokusuyla normal konjonktiva dokusu karşılaştırıldığında, pterjium dokusunda VEGF düzeylerinin artmış olduğu ancak VEGF reseptörlerinin düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir.³⁰ Artmış VEGF düzeylerinin apoptozisi inhibe ettiği,²⁸ korneal neovaskülarizasyonu^{34,163,174,175,206} ve korneal konjonktivalizasyonu¹⁷⁴ tetiklediği ve bu şekilde pterjium oluşumuna neden olduğu öne sürülmüştür. Antonia M. Jousen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; yüksek VEGF düzeylerinin korneal neovaskülarizasyona ve dolayısıyla korneal konjonktivalizasyona neden olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁴ Wolfgang Philipp ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise; yükselmiş VEGF ve VEGF reseptör düzeylerinin korneal neovaskülarizasyona neden olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.¹⁷⁵ Arie L. Marcovich ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma; pterjium dokusundaki yüksek VEGF düzeylerinin ve yine pterjium dokusundaki yeni oluşmuş damarlarda yüksek düzeyde vWF(Von Willebrand factor)'ün bulunmasının pterjium patogenezinde anjiogenezin önemli rol oynadığı sonucunu ortaya

koymuştur.¹⁶³ Bu bilgilerden yola çıkarak da korneal neovaskülarizasyonu ve dolayısıyla pterijyum oluşumunu engellemek veya geriletmek için çeşitli anti-VEGF tedaviler denenmiş ve sonuç olarak da korneal vaskülarizasyonun azaldığı gösterilmiştir.^{176,190,191,192,193,194,195,196,198,199} Christopher C. Teng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; primer pterijyum dokusuna subkonjonktival bevacizumab (1,25/0,05ml) uygulamasının özellikle kısa dönemde vaskülarizasyonu ve irritasyonu azalttığı gösterilmiştir.¹⁹⁵ Bahar Irit ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise; rekürren pterijyum dokusuna subkonjonktival bevacizumab (2,5mg/0,1ml) uygulamasının korneal neovaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir.¹⁹⁴ Hamid Hosseini ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise; topikal ve subkonjonktival bevacizumab uygulamasının korneal neovaskülarizasyonu azalttığı ve pterijyum rekürrensini azalttığı iddia edilmiştir.¹⁷⁶ Biz de çalışmamızda; bu bilgilerden yola çıkarak rekürrensi önlemede çoğu oftalmolojist tarafından etkinliği kabul edilmiş “Mitomisin-C + primer kapama” tedavisi ile “primer kapama + subkonjonktival bevacizumab” uygulamasını nüks ve komplikasyonları açısından değerlendirdik. MMC grubumuzun nüks oranı %26,7 ile literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu idi.^{85,86,87,89} Ancak Bevacizumab grubunun %66,7’lik oldukça yüksek kabul edilebilecek rekürrens değeri istatistiksel olarak da MMC grubundan anlamlı bir şekilde farklıydı (p=0,028).

Rekürrens sürelerine bakıldığında ise 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Bevacizumab grubunda daha fazla gözde rekürrens izlenmekle birlikte (MMC grubu: %53,3 Bevacizumab grubu: %26,7), 6.ayda Bevacizumab grubunun rekürrens oranının %66,7’ye yükseldiği ve rekürrens süresinin ortalama 3,6±1,2 ay olduğu, MMC grubunun rekürrens oranının %26,7’de kaldığı ve rekürrens süresinin ise ortalama 2,5±0,9 ay olduğu görülmüştür. Nüks gelişme süreleri incelendiğinde, bu süre ve oranların literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu bulunmuştur.^{58,61,75,86} 1.yıldaki kontrollerde ise rekürrens oranları sabit kalmıştır.

Rekürrens gelişen hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında; nüks gelişen hastaların daha genç olduğu (p=0,008), gruplar için de aynı şeyin geçerli olmasına rağmen istatistiksel olarak MMC grubunda anlamlı bir fark izlenmemiş (p=0,191), Bevacizumab grubunda ise anlamlı olarak gençlerde sık nüks izlenmiştir (p=0,007). Bunun nedeninin ise MMC grubunda nüks gelişen hasta sayısının az olmasından ve örneklem sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Literatür ile karşılaştırıldığında; nüks gelişimiyle hasta yaşının istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi izlenmedi.^{58,61,85,86} Bizim çalışmamızdaki bu farkın genç hastalarımızın postoperatif medikal tedaviye uyumlarının az olması ve iyileşme süresini tamamlamadan sosyal aktivitelere ve dış etkenlere erkenden maruz kalmaya başlamaları

olabileceği düşünöldü. Cinsiyetin nüks gelişmesinde ne tüm hastalarda ne de grupların kendi içlerinde anlamlı bir fark yaratmadığı da izlenmiştir (p=0,07; p=0,255; p=0,58). Taraflara bakıldığında tüm hastalar arasında anlamlı bir fark izlenmezken (p=0,44); MMC grubunda nüks eden tüm gözlerin sol göz olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görölmüştür (p=0,011). Literatürlerle karşılaştırıldığında tarafın nüksü etkilemediği görölmekte ve MMC grubunda böyle bir farkın izlenmesinin nedeninin cerrahi yetersizlik ile ömeklem sayısının azlığı olduğu düşünölmüştür.⁸⁵ Sonuç olarak veriler değeriendirildiğinde, MMC grubunun hem yaş kriteri hem de taraf olarak hastaların tüm popölasyondan farklı olması, hatta nüks eden gözlerin aynı tarafta olması, ayrıca nüks gelişim riski az olan bir teknik olmasına rağmen nüks oluşum sürelerinin kısa olması tekniğin yetersizliğinden çok cerrahi bir başarısızlık olarak da düşünölebilir.

Komplikasyonlar değeriendirildiğinde; basit eksizyon ve intraoperatif MMC uygulaması yapılan çok sayıdaki çalışmalarda değerişen sıklıklarda hiperemi, ağrı, fotofobi, lakrimasyon, yabancı cisim hissi, subkonjonktival hemoraji, punktat epitelyal defekt gibi hafif komplikasyonların yanı sıra, piyojenik granölom (%20-28), delleri (%8-15), skleral nekroz ve incelme (3-45), enfeksiyöz sklerit, perforasyon ve endoftalmi gibi çok daha ağır komplikasyonlar izlenmiştir.^{3,61,75,85,86,87} Bevacizumab kullanımıyla ilgili komplikasyonları incelediğimizde; ne operasyon yapmadan sadece subkonjonktival bevacizumab enjeksiyonu yapılarak pterjiyum tedavisi denenen çalışmalarda, ne de korneal neovaskölarizasyonu tedavi etmek için denenen topikal bevacizumab uygulamalarında anlamlı herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir.^{176,191,192,193,194,195,196,197,198,199} Bizim çalışmamızda; MMC uygulanan hastalarda hiçbir komplikasyon izlenmemekle birlikte, bevacizumab uygulanan 2 hastada yara yeri kontraksiyonuna sekonder yara yeri açılması, 1 hastada ise spontan rezölösyona bırakılan sütür reaksiyonu izlendi. Yara yeri kontraksiyonu olan 1 hastaya 2 kez konjonktiva örtmesi operasyonu yapıldı.

A. Touhami ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pterjiyum dokusunda kontraktil myofibroblast demetlerinin olduğunu göstermişlerdir.²⁰⁷ Esther J. Kuiper ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda; proliferatif diabetik retinopati hastalardaki VEGF/CTGF dengesinin CTGF lehine kaymasının sonucunda ve herhangi bir hastalıkta göz içindeki CTGF düzeyinde artış olduğu durumda intraoköler fibrozis oluştuğu gösterilmiştir.^{208,209} Bu çalışmalar göz önüne alındığında 2 hastada toplamda 3 kez görölen yara yeri kontraksiyonu ve yara yeri açılmasının nedeninin, Bevacizumab'ın anti-VEGF etkisiyle CTGF düzeyinde rölatif olarak yükselme

yapması sonucunda kontranktil myofibroblastları da içeren fibroz dokusu gelişmesi olarak düşünmekteyiz.^{141,207,208,209}

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tüm bulgular ışığında; yüksek nüks görülme sıklığı olan ve nüksleri önleyici kesin bir operasyon tekniği henüz bulunamamış pterjiyum hastalığının patogenezindeki artmış VEGF düzeylerinden yola çıkarak intraoperatif anti-VEGF bir ajan olan Bevacizumab'ın pterjiyum eksizyon cerrahisiyle kombine edilmesi, bize uzun vadede nüks açısından bir avantaj sağlamamakla birlikte, komplikasyonlarının sıklığı ve hastaların konforunu bozan belki defalarca operasyon geçirmeleri nedeniyle tercih edilecek bir teknik olarak görülmemektedir. Ancak MMC ile çok daha ciddi komplikasyonlar meydana gelebildiği ve nüks eden hastaların genelde genç hasta popülasyonu olduğu düşünüldüğünde, yaşlı hastalarda MMC'nin ciddi komplikasyon riskinden uzaklaşmak için, basit eksizyon ile intraoperatif subkonjonktival bevacizumab enjeksiyonunun tercih edilebilecek bir yöntem olduğu da akılda tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Seifert P, Eckert J, Spitznas M. Topological-histological investigation of the pterygium. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001; 239:288 - 293.
2. Detorakis ET, Spandidos DA. Pathogenetic mechanisms and treatment options for ophthalmic pterygium: Trends and perspectives (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 2009; 23:439 – 447.
3. Ang LPK, Chuaa JLL and Tan DTH. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2007; 18: 308 – 313.
4. Tasman W, Jaeger EA. Duane's Clinical Ophthalmology. *Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia PA*, 2002; 6: 35.
5. Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol*, 1999; 6(3): 219 - 28.
6. Aslankurt M, Yazıcı AT, Astam N. Pterijium etiyojijisi. *Tip Araştırmaları Dergisi*, 2003; 1(2):39 – 42.
7. Buratto L, Phillips RL, Carito G. Pterygium Surgery, *Thorofare: Slack Incorporate*, 2000.
8. Lee D, Cho HJ, Kim J, Choi JS, Joo C. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia PA*, 2001; *Cornea* 20(7): 738 – 742.
9. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *British Journal of Ophthalmology*, 1984; 68: 343 – 346.
10. Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Progress in Retinal and Eye Research*, 23 (2004) 195 – 228.
11. Kosmadaki MG, Yaar M, Arble BL and Gilchrest BA. UV induces VEGF through a TNF- α -independent pathway. *The FASEB Journal express* article 10.1096/fj.02-0379fje, Published online January 22, 2003.
12. Di Girolamo N, Wakefield D and 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; 47: 2430 – 2437.
13. Brauchle M, Funk JO, Kind P and Werner S. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996; Vol. 271, No. 36, Issue of September 6: 21793 – 21797.
14. Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol*, 1993; 77: 734 - 9.
15. Kwok SL, Coroneo MT. A model for pterygium formation. *Cornea*, 1994; 13: 219 - 24.
16. Chandler JW, Cummings M, Gilette TE. Presence of Langerhans cells in central corneas of normal human infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985; 26: 113 - 6.
17. Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Lin CL, Chang KC. Oxidative DNA damage in pterygium. *Mol Vis*, 2005; 11: 71 - 5.
18. Todani A, Melki SA. Pterygium Current Concepts in Pathogenesis and Treatment. *International Ophthalmology Clinics*, 2009; Vol 49, No:1, 21 – 30 Lippincott Williams & Wilkins.
19. Dushku N, John MK, Schultz GS, Reid TW. Pterygia Pathogenesis: Corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119: 695 – 706.

20. Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol*, 1999; 10(4): 282 - 8.
21. Özeç AV, Erdoğan H, Toker Mİ, Özer H, Arıcı MK. Pterijum Etiyopatogenezinde P53 ve Apoptozisin Rolü. *C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008 (30); 2 – 3 - 4: 58 – 67.
22. Tsai YY, Chang KC, Lin CL, Lee H, Tsai FJ, Cheng YW, Tseng SH. P53 expression in pterygium by immunohistochemical analysis. *Cornea*, 2005; 24: 583 - 86.
23. Norm M, Franck C. Long term changes in the outer part of the eye in welders. Prevalence of spheroid degeneration, pinguecula, pterygium and corneal cicatrices. *Acta Ophthalmol(Copenh)*, 1991; 69(3): 382 - 386.
24. Varinli S, Varinli İ, Erkişi M, Doran F. Human papillomavirus in pterygium. *Cent Afr J Med*, 1994; 40: 24 - 26.
25. Piecyk- Sidor M, Polz- Dacewicz M, Zagorski Z, Zarnowski T. Occurrence of human papilloma virus in pterygia. *Acta Ophthalmologica*, 2009; 87: 890 – 895.
26. Piecyk-Sidor M, Polz-Dacewicz M, Zagorski Z, Zarnowski T. Occurrence of human papillomavirus in pterygia. *Acta Ophthalmol.*, 2009; 87: 890 - 895.
27. Wong WW. A hypothesis on the pathogenesis of pterygium. *Ann Ophthalmol*, 1978;10(3):303-308.
28. Van Setten G, 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. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003, 241: 135 – 139.
29. Jin J, Guan M, Sima J, Gao G, Zhang M, Liu Z, Fant J, Ma J. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea*, 2003 22(5): 473 – 477.
30. Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, Pufe T, Recker K, Nölle B, Al-Samir K, Geerling G, Paulsen FP. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1023 –1030 American Academy of Ophthalmology.
31. Di Girolamo, Wakefield, Coroneo MT. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2000; 41: 4142 – 4149.
32. Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A, Coroneo MT, Wakefield D. Expression of mmps and timp3 in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.*, 2000; 41: 671 – 679.
33. Kase S, Osaki M, Sato I, Takahashi S, Nakanishi K, Yoshida K, Ito H, Ohno S. Immunolocalisation of E-cadherin and b-catenin in human pterygium. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91: 1209 – 1212.
34. Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 2006; 104: 264 - 302.
35. 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.*, 2007 Aug; 21(8): 1095 - 1101.
36. Peiretti E, Dessi S, Putzolu M, Fossarello M. Hyperexpression of low-density lipoprotein receptors and hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A-reductase in human pinguecula and primary pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2004; 45(11): 3982 - 3985.

37. Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto I. Elastodysplasia and elastodystrophy, the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmol.*, 1983; 90(1): 96 - 109.
38. Cordelia C, Liu VP, Tan DTH. Ocular surface changes in pterygium. *Cornea*, 2002; 21(1): 38 - 42.
39. Ermiş SS, Aktepe F, İnan Ü, Öztürk F, Dilek H. Pterjium ve mast hücresi. *T. Klin. Oftalmoloji.*, 2003; 12: 92 - 95.
40. Ermiş SS, İnan Ü, Öztürk F. Pterjium büyüklüğü ve astigmatizma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *T. Klin. Oftalmoloji.*, 2001; 10: 171 - 174.
41. Maheshwari S. Pterygium-induced corneal refractive changes. *Indian J. Ophthalmol.*, 2007; 55: 383 - 6.
42. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol*, 1998; 82: 235 - 240.
43. Yao YF, Qiu WY, Zhang YM, Tseng SCG. Mitomycin C, amniotic membrane transplantation and limbal conjunctival autograft for treating multirecurrent pterygia with symblepharon and motility restriction. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006; 244: 232 - 236.
44. Johnston SC, Williams PB, Sheppard JD. A comprehensive system for pterygium classification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45.
45. Rolando M. Chirurgia dello Pterigio. Clinica Oculistica, dipartimento di Neuroscience, oftalmologia e genetica, Università di Genova.
46. Hirst LW. The treatment of pterygium. *Survey of Ophthalmology*, March-April 2003; Vol:48, No: 2: 145 - 180.
47. Twelker JD, Bailey IL, Mannis MJ, Satarino WA. Evaluating pterygium Severity. A survey of corneal specialists. *Cornea.*, 2000; 19(3): 292 - 6.
48. Cionni RJ, Watanabe TM. Historical background. In: Buratto L, Phillips RL, Carito G eds. *Pterygium Surgery*, Thorofare: Slack Incorporated, 2000; 5 - 6.
49. Saifuddin S, Baum KL. Recurrent pterygia- laser therapy: a preliminary report. *Indian J Ophthalmol*, 1993; 41(1): 17 - 9.
50. Apaydın KC, Duranoğlu Y, Saka O, Demirbaş NL. Argon laser treatment of pterygium. *Ann Ophthalmol*, 2002; 34 : 26 - 9.
51. Tsubota K. Application of erbium: YAG laser in ocular ablation. *Ophthalmologica*, 1990; 200: 117 - 122.
52. Nakamura K, Bissen-Miyajima H, Shimmura S, Tsubota K. Clinical application of Er:YAG laser for the treatment of pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000; 31(1): 8 - 12.
53. Talu H, Taşındı E, Çiftçi F, Yıldız TF. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium. *J Cataract Refract Surg*, 1998; 24(10): 1326 - 32.
54. Krag S, Ehlers N. Excimer laser treatment of pterygium. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1992; 70: 530 - 533.
55. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Perra MT and Serra A. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin. *Clinical Science- Cornea*, 2004; 23: 330 - 338.
56. Hueber A, Grisanti S, Diestelhorst M. Photodynamic therapy for wound-healing modulation in pterygium surgery. A clinical pilot study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005; 243: 942 - 946.
57. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Perra MT, Sera A. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin: a preliminary report. *Cornea*, 2004; 23(4): 330 - 338.
58. Alpay A, Uğurbaş SH, Erdogan B. Comparing techniques for pterygium surgery. *Clinical Ophthalmology*, 2009; 3: 69 - 74.

59. Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*, 1995; 120(2): 151 - 60.
60. Tan DT, Chee SP, Dear KB, Lim AS. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrences in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115: 1235 - 1240.
61. Atmaca P, Bekir NA, Bülbül M. Pterijium cerrahisinde farklı tekniklerin karşılaştırılması. *T Klin J Ophthalmol*, 2002; 11: 212 – 218.
62. Anduze AL. Merest sclera technique for primary pterygium surgery. *Ophthalmic Surg*, 1989; 20: 892 - 894.
63. Riordan-Eva P, Kielhorn I, Ficker LA, et al. Conjunctival autografting in the surgical management of pterygium. *Eye*, 1993; 7: 634 - 638.
64. Lei G. Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80(1): 33 - 34.
65. Akura J, Kaneda S, Matsuura K, Setogawa A, Takeda K, Honda S. Measures for preventing recurrence after pterygium surgery. *Cornea*, 2001; 20(7): 703 - 707.
66. Bahar I, Weinberger D, Dan G, and Avisar R. Pterygium surgery - fibrin glue versus vicryl sutures for conjunctival closure. *Clinical Science- Cornea*, 2006; 25: 1168 – 1172.
67. Uğurbaş SH, Kargı Şebnem, Alpay A, Güney T. Pterijium Tedavisinde Sütürsüz Konjonktiva Otogrefti. *T. Oft. Gaz.*, 2007; 37: 333 - 337.
68. Coşkun M, Akal A. Primer pterijium cerrahisinde konjonktival-limbal togreft uygulanması. *Tip Araştırmaları Dergisi*, 2009; 7 (2): 101 – 104.
69. Miyai T, Hara R, Nejima R, Miyata Kazunori, Yonemura T, Amano S. Limbal allograft, amniotic membrane transplantation, and intraoperative mitomycin C for recurrent pterygium. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1263 – 1267.
70. Frau E, Labetoulle M, Lautier-Frau M, Hutchinson S, Offret H. Corneo-conjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004; 82(1): 59 - 63.
71. Al Fayez MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*, 2002; 109(9): 1752-1755.
72. Gris O, Guell JL, del Campo Z. Limbal-conjunctival autograft transplantation for the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmology*, 2000; 107(2): 270 - 273.
73. Young AL, Leung GYS, Wong AKK, Cheng LL, Lam DSC. A randomised trial comparing 0,02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Br J Ophthalmol*, 2004; 88: 995 - 997.
74. Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, Gangopadhyay N, Sridhar MS, Garg P, Aasuri MK, Nutheti R, Rao GN. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years *Eye (Lond)*, 2005; Nov;19(11):1182-90.
75. Bilek B, Keklikçi U, Şakalar YB, Ünlü MK, Çaça İ. Primer pterijium eksizyonunda amnion membran grefti ve intraoperatif mitomisin c yöntemlerinin karşılaştırılması. *Dicle Tip Dergisi*, 2008; Cilt: 35, Sayı:1:44-49.
76. Küçükerdönmez C, Akova YA and Altınörs DD. Vascularization is more delayed in amniotic membrane graft than conjunctival autograft after pterygium excision. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143: 245 – 249.
77. Ma DHK, See LC, Liau SB, Tsai RJF. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84: 973 - 978.

78. Ma DHK, 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; 24: 141 - 150.
79. Essex RW, Snibson GR, Daniell M, Tole DM. Amniotic membrane grafting in the surgical management of primary pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2004; 32(5): 501 - 504.
80. Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea*, 2004; 23(5): 458 - 463.
81. De Kezier RJ, Swart-van den Berg M, Baartse WJ. Results of pterygium excision with Sr 90 irradiation, lamellar keratoplasty and conjunctival flaps. *Doc Ophthalmol*, 1987; 67: 33 - 44.
82. Laughrea PA, Arentsen JJ. Lamellar keratoplasty in the management of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg*, 1986; 17: 106 - 108.
83. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology*, 2003; 110: 119 - 124.
84. Sangwan VS, Murthy SI, Bansal AK, Rao GN. Surgical treatment of chronically recurring pterygium. *Cornea*, 2003; 22(1): 63 - 65.
85. 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; 37: 1 - 6.
86. Alp MN, Demirtaş A, Yarangümeli A, Kural G. Primer pterjiyum cerrahisinde intraoperatif mitomisin- C ve daunorubisin uygulamalarının karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji*, Aralık 2007; Cilt: 14, Sayı:4 : 261 - 265.
87. Oğuz H, Başar E and Gürler B. Intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1999; 77: 147 - 150.
88. Demireller T, Durak İ, Gürsel E, Güven H. Primer ve rekürren pterjiyum tedavisinde mitomycin C. *Ophthalmology*, 1992; 1(4): 329 - 331.
89. Uludoğan G, Bayraktar Ş, Tellioglu Ş, Nohutçu AF. Pterjiyum cerrahisinde basit eksizyon ile basit eksizyon ve ameliyat öncesi subkonjunktival mitomisin- C uygulamalarının karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji*, Mart 2000; Cilt: 7, Sayı:1 : 61 - 64.
90. Tuğcu B, Helvacioğlu F, Yüzbaşıoğlu E, Ağaçhan A. pterjiyum nükslerinin önlenmesinde, preoperatif subkonjunktival mitomisin c uygulanmasının 2 yıllık sonuçları. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2009; 5: 18 - 21.
91. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Long-term follow-up study of mitomycin eye drops as adjunctive treatment of pterygia and its comparison with conjunctival autograft transplantation. *Cornea*, 1990 9: 331 - 334.
92. Anduze AL. Pterygium surgery with mitomycin-C: Ten-year results. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2001; 32: 341 - 345.
93. Lam DS, Wong AK, Fan DS, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30 month follow-up study. *Ophthalmology*, 1998; 105: 901 - 904.
94. Meacham CT. Triethylene thiophosphoramidate. In the prevention of pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol*, 1962; 54: 751 - 753.
95. Ngoy D, Kayembe L. A comparative study of thio-tepa and mitomycine C in the treatment of pterygium. Preliminary results. *J Fr Ophthalmol*, 1998; 21(2): 96 - 102.
96. Farrell PL, Smith RE. Bacterial corneal scleritis complicating pterygium excision. *Am J Ophthalmol*, 1989; 107(5): 515 - 517.
97. Bekibele CO, Baiyeroju AM, Olusanya BA, Ashaye AO and Oluleye TS. Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye*, 2008; 22: 31 - 34.

98. Bekibele CO, Baiyeroju AM, Ajayi BGK. 5-Fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract*, 2004; 58(10): 920 - 923.
99. Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery. *Cornea*, 2003; 22(6): 522 - 526.
100. Pajica B and Greinerb RH. Long term results of non-surgical, exclusive strontium-/yttrium-90 beta-irradiation of pterygia. *Radiotherapy and Oncology*, 2005; 74: 25 – 29.
101. Hurby G, Christie D. Reirradiation for recurrent pterygia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 35: 635.
102. Şimşek T, Günalp İ, Atilla H. Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol*, 2001; 11(2): 126 -132.
103. Amano S, Motoyama Y, Oshika T, Eguchi S, Eguchi K. Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol*, 2001; 85(1): 121.
104. Bahrassa F, Datta R. Postoperative beta radiation treatment of pterygium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9: 679 – 684.
105. Bernstein M, Unger SM. Experiences with surgery and strontium 90 in the treatment of pterygium. *Am J Ophthalmol*, 1960; 49: 1024 – 1029.
106. De Keizer RJW. Pterygium excision with or without postoperative irradiation, a double blind study. *Doc Ophthalmol*, 1982; 52: 309 – 315.
107. Pinedo HM et al. Translational Research: The role of VEGF in tumorangiogenesis. *The Oncologist*, 2000; 5:1-2.
108. Rajkumar SV et al. Review of Angiogenesis and Anti-Angiogenic therapy in Hematologic Malignancies. *J of Hematotherapy&Stem Cell Research*, 2002; 11: 33 - 47.
109. Goodsell DS. The molecular perspective: VEGF and angiogenesis. *Stem Cells*, 2003; 21: 118 – 119.
110. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol*, 1994; 12:157 – 169.
111. Tamanini C, De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim*, 2004; 39: 206 – 216.
112. Tımar J, Döme B, Fazekas K, et al. Angiogenesis-Dependent Disorders And Angiogenesis Therapy. *Path Onco Resea*, 2001; 2: 85 - 94.
113. Bergers G and Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*, 2003; 3:401- 410.
114. Matsui K, Yoshioka T, Murakami Y, et al. Serum Concentrations Of Vascular Endothelial Growth Factor And Monocyte-Colony Stimulating Factor In Peripheral Arterial Disease. *Circ J*, 2003; 67: 660 -662.
115. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.*, 1999; 56: 794 – 814.
116. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS and Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983; 219: 983 – 985.
117. Ferrara N and Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989; 161: 851 – 858.
118. Connolly DT, Olander JV, Heuvelman D, Nelson R, Monsell R, Siegel N, Haymore BL, Leimgruber R and Feder J. Human vascular permeability factor: isolation from U937 cells. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 20017 – 20024.

119. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV and Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 1989; 246: 1306 – 1309.
120. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J and Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*, 1989; 246: 1309 – 1312.
121. Ferrara N et al. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 2003; 9: 669 – 676.
122. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor(VEGF) and their receptors. *J Cell Sci.* 2001; 114: 853 – 865.
123. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptors. *FASEB J.*, 1999; 13: 9 - 22.
124. Zachary I et al. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res*, 2001; 49: 568 – 581.
125. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced. *JExp Med.*, 2003; 44: 290 – 299.
126. McColm JR, Geisen P, Hartnett E. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis Sci.*, 2004; 10: 512 - 520.
127. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2003; 44: 2, 155- 2,162.
128. Yi X, Ogata N, Komada M, et al. Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 1977; 235: 313 - 319.
129. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, et al. VEGF 164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:368–374.
130. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 –mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced. *JExp Med.*, 2003; 44: 290 – 299.
131. Yancopoulos GD et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, 2000; 407: 242 – 248.
132. Nalbandian A et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor receptors during male germ cell differentiation in the mouse. *Biol Reprod*, 2003; 69: 985 – 994.
133. Wollenhaupt K et al. Expression of epidermal growth factor receptor(EGF-R),vascular endothelial growth factor receptor(VEGF-R) and fibroblast growth factor receptor(FGF-R) systems in porcine oviduct and endometrium during the time of implantation. *Reprod Dev.*, 2004; 50: 269 – 278.
134. Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol .*, 2002; 20: 4368 -4380.
135. Stacker SA et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med*, 2001; 7: 186 – 191.
136. Bock F, Onderka J, Dietrich T, Bachmann B, Pytowski B, Cursiefen C. Blockade of VEGFR3-signalling inhibits lymphangiogenesis in inflammatory corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 2008; 246: 115 – 119.
137. Kliche S et al. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUBMB Life*, 2001; 52: 61 – 66.
138. Toi M et al. Significance of vascular endothelial growth factor(VEGF)/ soluble VEGF receptor-1 relationship in breast cancer. *Int J Cancer*, 2002; 98: 51 – 62.

139. Hornig C et al. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest*, 2000; 80: 443 – 454.
140. Hornig C et al. Soluble VEGF receptors. *Angiogenesis*, 1999; 3: 33 – 39.
141. Kuiper J, Hughes JM, Van Geest RJ, Vogels IMC, Goldschmeding R, . Van Noorden CJF, Schlingemann RO and Klaassen I. Effect of VEGF-A on expression of profibrotic growth factor and extracellular matrix genes in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2007; 48: 4267 – 4276.
142. Shibuya M. Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1(Flt-1). *Int J Biochem Cell Biol*, 2001; 33: 409 – 420.
143. Carmeliet P et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 1996; 380: 435 – 439.
144. Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol*, 1995; 146: 1029 – 1039.
145. Amano S, Rohan R, Kuroki M, Tolentino M, Adamis AP. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation- related corneal neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1998; 39: 18 – 22.
146. Neufeld G et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptors. *FASEBJ*, 1999;13:9 – 22.
147. Berman B et al. Glypican-1 is a VEGF-165 binding proteoglycan that acts as an extracellular chaperone for VEGF-165. *J Biol Chem*, 1999; 274: 10816 – 10822.
148. Pepper MS et al. Vascular permeability factor(VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991; 16: 902 – 906.
149. Ferrara N and Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.*, 1997; 18: 4 – 25.
150. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol.*,1997; 181: 257 – 266.
151. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol. Chem.* 1996; 271: 603 - 6.
152. Kimura H et al. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide. *Blood*, 2000; 95: 189 – 197.
153. Forsythe JA et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia inducible factor-1. *Mol Cell Biol.*, 1996; 16: 4604 – 4613.
154. Rak J et al. Mutant trans oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 1995; 55: 4575 – 4580.
155. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology*, 2004; 68: 1017 – 1021.
156. Tombran-Tink J, Barnstable CJ. Therapeutic prospects for PEDF: more than a promising angiogenesis inhibitor. *Trends Mol Med* 2003;9:244–250.
157. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27–31.
158. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989;3:218–226.
159. Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol* 1993;77:734–739.
160. Mackenzie FD, Hirst LW, Battistutta D, Green A. Risk analysis in the development of pterygia. *Ophthalmology* 1992;99:1056–1061.

161. Booth F. Heredity in one hundred patients admitted for excision of pterygia. *Aust N Z J Ophthalmol* 1985;13:59–61.
162. Carmichael TR. Genetic factors in pterygium in South Africans. *S Afr Med J* 2001;91:22.
163. Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Mordechai R, Pollack A, Herbert M, Bar-Dayan Y. Angiogenesis in pterygium: Morphometric and immunohistochemical study. *Current Eye Research*, 2002; Vol.25, No.1: 17 – 22.
164. Wong WW. A hypothesis on the pathogenesis of pterygiums. *Ann Ophthalmol* 1978;10: 303–308.
165. Ashton N, Cook C. Mechanism of corneal vascularization. *Br J Ophthalmol* 1953;37: 193–209.
166. Jin J, Guan M, Sima J, et al. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003;22:473–477.
167. Nolan TM, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Proliferative effects of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor on pterygium epithelial cells and fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:110–113.
168. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989;84:1470–1478.
169. Leung DW, Cachianes G, Kuang W, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306–1309.
170. Campochiaro PA, Hackett SF. Ocular neovascularization: a valuable model system. *Oncogene* 2003;22:6537–6548.
171. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242–248.
172. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480–1487.
173. 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;41:2514–2522.
174. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Stechschulte SU, Kirchhof B, Dartt DA, Fong G, Rudge J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Adamis AP. VEGF- Dependent conjunctivalization of the corneal surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2003; Vol.44, No.1: 117 – 123.
175. Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2000; 41: 2514 – 2522.
176. Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Medical Hypotheses*, 2007.
177. Amano S, Rohan R, Kuroki M, Tolentino M, Adamis AP. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularisation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:18–22.
178. Duke-Elder S, Leigh AG. System of Ophthalmology. Mosby, St. Louis, MO: 1965:676–691.
179. Sippel KC, Ma JJK, Foster CS. Amniotic membrane surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:269–281.
180. Marsh RJ, Marshal J. Treatment of lipid keratopathy with the argon laser. *Br J Ophthalmol* 1982;66:127–135.

181. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Serra A. Photodynamic therapy of corneal neovascularization with verteporphin. *Cornea* 2003;22:485–488.
182. Gordon YJ, Mann RK, Mah TS, Gorin MB. Fluorescein-potentiated argon laser therapy improves symptoms and appearance of corneal neovascularization. *Cornea* 2002;21: 770–773.
183. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Serra A. Photodynamic therapy of corneal neovascularization with verteporphin. *Lippincott Williams & Wilkins, Inc, Philadelphia, 2003; Cornea* 22(5): 485 – 488.
184. Holzer MP, Solomon KD, Vroman DT, Sandoval HP, Margaron P, Kasper TJ, Crosson CE. Photodynamic therapy with verteporphin in a rabbit model of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2003; 44: 2954 – 2958.
185. Jones IS, Meyer K. Inhibition of vascularization of the rabbit cornea by local application of cortisone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;74:102–104.
186. McNatt LG, Weimer L, Gianni J, Clark AF. Angiostatic activity of steroids in the chick embryo CAM and rabbit cornea models of neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:413–423.
187. Takahashi K, Saishin Y, Saishin Y, et al. Topical nepafenac inhibits ocular neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:409–415.
188. Lipman RM, Epstein RJ, Hendricks RL. Suppression of corneal neovascularization with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 1992;110:405–407.
189. Jousen AM, Beecken WD, Moromizato Y, Schwartz A, Kirchhof B, Poulaki V. Inhibition of inflammatory corneal angiogenesis by TNP-470. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2510–2516.
190. Hosseini H, Nejabat M. A potential therapeutic strategy for inhibition of corneal neovascularization with new anti-VEGF agents. *Medical Hypotheses*, 2007; 68: 799 – 801.
191. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim T. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology*, 2008; Jun;115(6):33-8.
192. Habot-Wilner Z, Barequet IS, Ivanir Y, Moisseiev J, Rosner M. The inhibitory effect of different concentrations of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Acta Ophthalmologica*, 2009; Jun 22
193. Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Tura A, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P; Tübingen Bevacizumab Study Group. Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: evaluation of neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmologica*, 2008; 86: 322 - 328.
194. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Current Eye Research*, 2008; 33: 23 – 28.
195. Teng CC, Patel NN, Jacobson L. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium. *Cornea*, 2009; 28: 468 – 470.
196. Wu PC, Kuo HK, Tai MH, Shin SJ. Topical bevacizumab eyedrops for limbal-conjunctival neovascularization in impending recurrent pterygium. *Cornea*, 2009; 28: 103 – 104.
197. Mauro J, Foster CS. Pterygia: Pathogenesis and the role of subconjunctival bevacizumab in treatment. *Seminars in Ophthalmology*, 2009; 24: 130 – 134.
198. Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008; Feb;246(2):281-4.
199. Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007; 245: 1577 – 1579.

200. Wu P-C, Liu C-C, Chen C-H, et al. Inhibition of experimental angiogenesis of cornea by somatostatin. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:63–69.
201. King GL, Suzuma K. Pigment-epithelium-derived factor—a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions. *N Engl J Med* 2000;342:349–351.
202. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*, 1999;285:245–248.
203. Wu PC, Yang LC, Kuo HK, Huang CC, Tsai CL, Lin PR, Wu PC, Shin SJ, Tai MH. Inhibition of corneal angiogenesis by local application of vasostation. *Molecular Vision*, 2005; 11: 28 – 35.
204. Nakamura T, Inatomi T, Sekiyama E, et all. Novel clinical application of sterilized, freeze-dried amniotic membrane to treat patients with pterygium. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:401-405.
205. Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Ozsutcu M. A New Technique for Pterygium Excision: Air-Assisted Dissection. *Ophthalmologica*. 2006;220:307-10.
206. Kuiper EJ, Roestenberg P, Ehlken C, Lambert V, Van Treslong-de Groot HB, Lyons KM, Agostini HT, Rakic JM, Klaassen I, Van Noorden CJF, Goldschmeding R and Schlingemann RO. Angiogenesis is not impaired in connective tissue growth factor (CTGF) knock-out mice. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2007; Volume: 55(11): 1139 – 1147.
207. Touhami A, Di Pascuale MA, Kawatika T, Del Valle M, Rosa Jr RH, Dubovy S, Tseng SCG. Characterisation of myofibroblasts in fibrovascular tissues of primary and recurrent pterygia. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89: 269 – 274.
208. Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, De SMD, Van Meurs JC, Tanck MW, Oliver N, Klaassen I, Van Noorden CJF, Goldschmeding R, Schlingemann RO. The Angio-Fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *Plos one*, July 2008; Volume: 3, Issue: 7 : 1 – 7.
209. Kuiper EJ, de Smet MD, van Meurs JC, Tan HS, Tanck MWT, Oliver N, van Nieuwenhoven FA, Goldschmeding R, Schlingemann RO. Association of connective tissue growth factor with fibrosis in vitreoretinal disorders in the human eye. *Arch Ophthalmol.*, 2006; 124: 1457 – 1462.
210. Lee JK and Kim JC. Progenitor cells in healing after pterygium excision. *Yonsei Medical Journal*, 2007; Vol:48, No:1 : 48 – 57.
211. Ersöz TR, Yağmur M, Hacıyakupoğlu G, Mürşitoğlu M. Nüks pterjiumda otolog konjonktiva transplantasyonu. *XXV. Ulus Türk Oft Kong Bült*, 1991; İstanbul, Cilt: III : 336.
212. Özer A, Yıldırım N, Erol N, Yurdakul S. Results of autografting of marginal conjunctiva in pterygium excision. *Ophthalmologica*, 2002; 216(3): 198 - 202.
213. Yaşar T, Özdemir M, Baranbari İ, Demirok A. Pterjiyum cerrahisinde çıplak sklera ve mitomisin C uygulaması ile konjonktival otogreftleme yönteminin karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji*, 2002; 9(3): 298 - 300.
214. Koç F, Demirbay P, Teke MY, Fırat E. Primer ve rekürrent pterjiumda konjonktival otogreftleme. *T Oft Gaz*, 2002; 32: 583 -588.
215. Elmas K, Katırcıoğlu YA, Aslan BS, Duman S. Primer pterjium rezeksiyonunda amnion grefti, konjonktival otogreft ve primer kapama tekniklerinin karşılaştırılması. *T Oft Gaz*, 2002; 32: 337 - 342.
216. Özcan AA, Ersöz TR, Yağmur M, Öksüz H. Nüks pterjiumda cerrahi: konjonktiva ve amniotik membran transplantasyonu. *MN Oftalmoloji*, 2003; 10(1): 50 - 53.

217. Güler M, Sobacı G, İlker S, Öztürk F, Mutlu FM, Yıldırım E. Limbal conjunctival autograft transplantation cases with recurrent pterygium. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1994; 72(6): 721 - 726.
218. Mutlu FM, Sobacı G, Tatar T, Yıldırım E. A comparative study of recurrent pterygium surgery: limbal conjunctival autograft transplantation versus mitomycin C with conjunctival flap. *Ophthalmology*, 1999; 106(4): 817 - 821.
219. Altıparmak UE, Katırcıoğlu YA, Duman S. Nüks pterijium olgularında intraoperatif düşük doz mitomisin C ile kombine konjonktival otogreft tedavisi. *MN. Oftalmoloji*, 2003; 10(1): 54 – 58.
220. Girolamo ND, Coroneo MT, Wakefield D. Active matrix metalloproteinase (MMP-7) in human pterygia: Potential role in angiogenesis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2001; 42: 1963-1968.
221. Berdugo M, Andrieu-Soler C, Doat M, Courtois Y, BenEzra D, Behar-Cohen F. Downregulation of IRS-1 expression causes inhibition of corneal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46: 4072 – 4078.
222. Tsai YY, Chiang CC, Bau DT, Cheng YW, Lee H, Tseng SH, Tsai FJ. Vascular endothelial growth factor gene 460 polymorphism is associated with pterygium formation in female patients. *Cornea* 2008; 27: 476-479
223. Dzunic B, Jovanovic P, Petrovic A. Comparative analysis of pterygium clinical characteristics. *Acta Fac Med Naiss*, 2009; 26(2): 77 - 83.
224. Tan DTH. Pterygium. Ocular surface disease medical surgical management. *Springer-Verlag New York, Inc.*, 2002; Chapter 6; 65-84

8. ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI: Korhan Fazıl

ADRES: Dilek Sabancı Cad. No:19 Tasarım Kent A-blok D:15 Küçükbakkalköy/Ataşehir/İST

DOĞUM YERİ: BALIKESİR

DOĞUM TARİHİ: 16/12/1979

MEDENİ HALİ: Evli

ÖĞRENİM ÖZGEÇMİŞİ:

1990-1997 Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi

1997-2003 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng.)

2005- devam ediyor. Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

YABANCI DİL: İngilizce

DERNEK ÜYELİKLERİ: Türk Oftalmoloji Derneği

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR: Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği