



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PTERJİYUM ETYOPATOGENEZİNDE PLASENTAL BÜYÜME FAKTÖRÜ,  
NÖROPİLİN-1 VE NÖROPİLİN-2 NİN ROLÜ**

DR. ALİ OSMAN GÜNDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PTERJİYUM ETYOPATOGENEZİNDE PLASENTAL BÜYÜME FAKTÖRÜ  
NÖROPİLİN-1 VE NÖROPİLİN-2 NİN ROLÜ**

DR. ALİ OSMAN GÜNDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. REFİK OLTULU

KONYA, 2022

## TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kıymetli zamanını vermekten hiçbir zaman sakınmayan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Refik Oltulu'ya, mesleki tüm tecrübelerini ve cesaretini içtenlikle aktaran yeteneklerini, tavsiyelerini hiçbir zaman esirgemeyen, gerek meslekî gerek paramedikal konularda desteğini her zaman hissettiğimiz başta klinik ana bilim dalı başkanı saygıdeğer Prof. Dr. Ahmet Özkağnıcı'ya, ayrıca Prof. Dr. Mehmet Kemal Gündüz'e, Prof. Dr. Nazmi Zengin'e, Prof. Dr. Mehmet Okka'ya, Prof. Dr. Hürkan Kerimoğlu'na, Prof. Dr. Günhal Şatırtav'a, Doç. Dr. Gülfidan Bitirgen'e, Doktor Öğretim Üyesi Selman Belviranlı'ya, Doktor Öğretim Üyesi Enver Mirza'ya,

Bu çalışmada katkıları olan, bölümde birlikte görev yaptığım, tecrübelerinden yararlandığım değerli meslektaşlarıma, yardımcı sağlık personeline;

Tıp eğitimim boyunca ve ihtisasım boyunca desteklerini esirgemeyen, sürekli yanımda olan biricik aileme,

Daima yanımda olup, beni hep destekleyen sevgili eşim Dr. Kübra Memnune Gündoğan'a ve küçük kızım Zeynep Eslem'e;

Minnet ve şükranlarımı sunarım...

Dr. Ali Osman Gündoğan

Konya, 2022

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Pterijyum Tanımı ve Morfolojisi .....	2
2.2. Pterijyum Epidemiyolojisi .....	4
2.3. Histopatoloji .....	5
2.4. Etiyoloji ve Patogenez.....	6
2.4.1. Herediter faktörler .....	9
2.4.2. Ultraviyole radyasyon .....	9
2.4.3. Oksidatif stres .....	9
2.4.4. DNA tamirindeki defektler .....	10
2.4.5. Hücre siklusu regülasyonu.....	10
2.4.6. Ekstraselülmatriks modülatörleri .....	10
2.4.7. İmmünolojik mekanizmalar .....	11
2.4.8. İnflamasyon, sitokinler ve büyüme faktörleri.....	11
2.4.9. Epitelyal mezenkimal transizyon .....	12
2.4.10. Human papillomavirus / Herpes simplex virüs.....	12
2.4.11. Kolesterol metabolizması değişiklikleri .....	12

2.5. Klinik Bulgular .....	14
2.6. Ayırıcı Tanı.....	15
2.7. Tedavi.....	16
2.8. Anjiyogenez.....	23
2.9. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF).....	24
2.10. Plasental Büyüme Faktörü (PLGF).....	25
2.11. Nöropilin-1 ve Nöropilin-2.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ .....	46
7. KAYNAKLAR .....	47

## **KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ**

- ICAM-1:** İntercellular Adhesion Molecule-1
- VCAM-1:** Vascular Cell Adhesion Molecule-1
- MMC:** Mitomisin C
- 5-FU:** 5-Florourasil
- CsA:** Siklosporin-A
- EGF:** Epidermal growth factor
- TNF-a:** Tümör Nekrosis Faktör-alfa
- TGF-β:** Transforming Growth Faktör-beta
- PDGF:** Platelet-Derived Growth Faktör
- MMP:** Metalloproteinaz Protein
- FGF:** Fibroblast Growth Faktör
- VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- VEGFR:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
- PLGF:** Plasental Büyüme Faktörü
- NP-1:** Nöropilin-1
- NP2:** Nöropilin-2
- EPO:** Eritropoetin
- UV:** Ultraviyole
- ÇST:** Çıplak Sklera Tekniği
- KOT:** Konjonktival Otogreft Tekniği
- COX-2:** Siklo-oksijenaz 2
- HLA:** Human leucocyte antigen
- HPV:** Human papilloma virus
- HSV:** Herpes Simpleks virüsü
- 8-OHdG:** 8-hidroksi-20 deoksiguanozin

- PAF:** Platelet Aktive Edici Faktör
- MİP-4:** Makrofaj İnflamatuvar Protein-4
- a-SMA:** alfa-düz kas aktin
- AMT:** Amnion Membran Transplantasyonu
- LMVD:** Lenfatik Mikrodamar Dansitesi

## **ŞEKİLLER LİSTESİ**

**Şekil 1:** Pterjiyum kısımları

**Şekil 2:** Tip 1 Pterjiyum

**Şekil 3:** Tip 2 Pterjiyum

**Şekil 4:** Tip 3 Pterjiyum

**Şekil 5:** Temporal kadrandan gelen UV-B ışınlarının kornea kurvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle nazal limbus üzerinde odaklanması (Albedo Hipotezi)

**Şekil 6:** Pterjiyum patogeneğinde yer alan mekanizmalar

**Şekil 7:** Çalışma ve kontrol gruplarında PLGF boyanmasında pterjiyum grubunda fark izleniyor (kahverengi sitoplazmik reaksiyon).

**Şekil 8:** Çalışma ve kontrol gruplarında NP-1 boyamasında hafif bir reaksiyon izleniyor.

**Şekil 9:** Çalışma ve kontrol gruplarında NP-2 boyamasında pterjiyum grubunda belirgin fark izleniyor (kahverengi sitoplazmik reaksiyon).

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo 1:** Boyanma Şiddeti Sınıflaması

**Tablo 2:** Demografik Özellikler

**Tablo 3:** PLGF düzeyinin pterjiyum dokusu ile normal konjonktiva epitel, endotel, stroma ve iltihap hücrelerinin yüzdesel boyanma oranı ve boyanma şiddeti olarak karşılaştırılması.

**Tablo 4:** Nöropilin-1 düzeyinin pterjiyum dokusu ile normal konjonktiva epitel, endotel, stroma ve iltihap hücrelerinin yüzdesel boyanma oranı ve boyanma şiddeti olarak karşılaştırılması.

**Tablo 5:** Nöropilin-2 düzeyinin pterjiyum dokusu ile normal konjonktiva epitel, endotel, stroma ve iltihap hücrelerinin yüzdesel boyanma oranı ve boyanma şiddeti olarak karşılaştırılması.

## ÖZET

**Amaç:** Pterjiyum etyopatogenezinde Plasental Büyüme Faktörü (PLGF), Nöropilin-1 (NP-1) ve Nöropilin-2'nin rolünü (NP-2) immunhistokimyasal olarak değerlendirmek.

**Metot:** Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğine başvuran ve daha önce pterjiyum cerrahisi geçirmiş olgular ile konjonktival nevüs eksizyonu yapılan olguların komşu temiz konjonktiva dokularından elde edilen preparatlar ve patolojik bloklar arşivden çıkarıldı. Tüm kesitlere, primer antikorlar olan 1/100 dilüe PLGF (abcam Cambridge Science Park, UK), %1/100 dilüe NP-1 ve NP-2 (abcam Cambridge Science Park, UK) immunhistokimyasal boyaları uygulandı. İmmunhistokimyasal boyama sonrası lamlar ışık mikroskopunda (Olympus BX53) değerlendirildi. Lam üzerindeki tüm pterjiyum doku alanı tarandı. Pterjiyum hücrelerinin epitel, endotel, stroma ve iltihap hücre elemanların boyanma şiddeti skorlaması ve ekspresyon yüzdesi değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen retrospektif olarak incelenen 42 pterjiyum hastasının 19'u erkek, 23'ü kadındı. Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen 20 normal konjonktiva dokusunun 10'u erkek, 10'u kadın hastalardan elde edilmiştir. Gruplar arasında demografik özellikler açısından benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Pterjiyum dokusunda epitel, endotel, stroma ve iltihap hücrelerindeki PLGF ve NP-2 düzeyleri normal konjonktiva dokusundaki aynı katmanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha geniş alanda ( $p < 0.001$ ) ve yoğunluk olarak daha yüksek seviyede boyandığı görüldü ( $p < 0.001$ ). Ancak NP-1 ile boyanan pterjiyum ve normal konjonktiva dokusunun epitel, endotel, stroma ve iltihap hücreleri arasında hem yüzdesel alan olarak ( $p = 0.730, 0.121, 0.524, 0.624$ ) hem de boyanma yoğunluğu olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.716, 0.147, 0.147, 0.780$ ).

**Sonuç:** Pterjiyum dokusunda yüksek düzeyde tespit edilen PLGF ve NP-2 pterjiyum progresyonu ve postoperatif nüksü önlemede gelecekte birer terapötik hedef olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Plasental Büyüme Faktörü, Nöropilin-1, Nöropilin-2, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, Pterjiyum, Kornea, Konjonktiva

## **ABSTRACT**

**Aim:** To evaluate the role of Placental Growth Factor (PLGF), Neuropilin-1 (NP-1) and Neuropilin-2 (NP-2) in the etiopathogenesis of pterygium immunohistochemically.

**Method:** Preparations and pathological blocks obtained from patients applied to Meram Medical Faculty Ophthalmology outpatient clinic who had previously undergone pterygium surgery and conjunctival nevus excision were removed from the archive. Immunohistochemical stains of the primary antibodies 1/100 diluted PLGF (abcam Cambridge Science Park, UK), 1/100% diluted NP-1 and NP-2 (abcam Cambridge Science Park, UK) were applied to all sections. After immunohistochemical staining, the slides were evaluated under an Olympus BX53 light microscope. The entire pterygium tissue area on the slide was scanned. Staining intensity scoring and expression percentage of epithelial, endothelial, stroma and inflammatory cell elements of pterygium cells were evaluated.

**Results:** Of the 42 patients with pterygium included in the study, who were examined retrospectively, 19 were male and 23 were female. Of the 20 normal conjunctival tissues included in the study as the control group, 10 were taken from male and 10 from female patients. Similar results were obtained between the groups in terms of demographic characteristics. PLGF and NP-2 levels in epithelial, endothelial, stroma and inflammatory cells in pterygium tissue were statistically significantly larger ( $p < 0.001$ ) and higher in intensity when compared to the same layers in normal conjunctival tissue ( $p < 0.001$ ). However, no significant difference was found between the epithelium, endothelium, stroma and inflammatory cells of the pterygium and normal conjunctival tissue stained with NP-1, both in terms of percent area ( $p = 0.730, 0.121, 0.524, 0.624$ ) and staining intensity. ( $p = 0.716, 0.147, 0.147, 0.780$ )

**Conclusion:** High levels of PLGF and NP-2 detected in pterygium tissue may be therapeutic targets in the future to prevent pterygium progression and postoperative recurrence.

**Keywords:** Placental Growth Factor, Neuropilin-1, Neuropilin-2, Vascular Endothelial Growth Factor, Pterygium, Cornea, Conjunctiva

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bulbar konjonktivadan köken alan pterijyum, konjonktivanın korneal yüzeye invaze olduğu, dejeneratif ve proliferatif fibrovasküler bir oküler yüzey hastalığıdır (1). Bu anormal yapı klinikte yabancı cisim hissi, yanma, irritasyon, sulanma ve görmede azalma şikayetiyle kendini gösterebilir. Sadece kozmetik şikayetler ile kliniğe başvuran hastalar da mevcut olmakla birlikte hastaların büyük bir kısmında hiçbir şikâyete neden olmadan tamamen asemptomatik olarak seyreder.

Pterijyum dokusunun optik aksa uzanarak veya düzensiz astigmatizmaya neden olarak görmede azalmaya neden olması, kronik irritasyon oluşturması, tekrarlayan inflamasyon, göz hareketlerinde kısıtlılık ve kozmetik sebepler başlıca cerrahi endikasyonları oluşturur (2).

Pterijyum dağılımının coğrafik bölgelere göre farklılık göstermesi ve lezyonun interpalpebral fissürde lokalize olması etiyolojik olarak çevresel faktörlerin önemini göstermektedir. Sıcak hava, kuru ve rüzgârlı atmosferik koşullar, toz ve benzeri çevresel faktörler, lakrimal sekresyonların azalması ve çeşitli kimyasal iritanlar da etiyolojiden sorumlu tutulan, pterijyum oluşmasını tetikleyici faktörler olarak ileri sürülmektedir. Pterijyum gelişimi için diğer olası etiyolojik faktörler arasında; epidermal proliferasyon bozuklukları, ekstraselüler matrikste değişiklikler, antiapoptoz, immün aktivite, oksidatif stres gibi etkenlere ek olarak metabolik hastalıklar, viral etkenler ve kalıtım sıralanmaktadır (3).

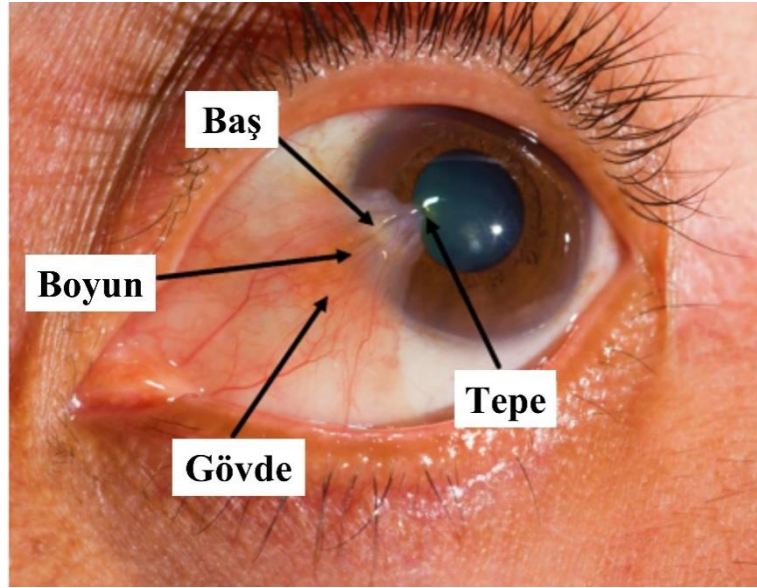
Tüm bunların yanında günümüzde pterijyum oluşumunda anjiyogenez ve lenfanjiyogenezin de etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ile pterijyum arasında ilişki gösterilmiştir (4). Plasental Büyüme Faktörü (PLGF), VEGF'in alt türlerinden biridir. Bunun yanında Nöropilin-1 ve 2 molekülleri ise VEGF reseptör subtipleridir. Çalışmamızda pterijyum dokusunda PLGF, Nöropilin-1 ve 2 moleküllerinin immunhistokimyasal olarak incelenmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pterijyum Tanımı ve Morfolojisi

Pterijyum bulbar konjonktivadan köken alan fibrovasküler dokunun kornea yüzeyini örttüğü yaygın görülen bir oküler yüzey hastalığıdır. Tipik olarak interpalpebral fissürde bulunur ve tepesi kornea santrale bakan bir üçgen şeklindedir. Nadiren temporal kadranda ortaya çıktığı durumlar olsa da çoğunlukla nazal kadranda görülmektedir. Genel olarak tek taraflı görülmekle birlikte, olgularının yaklaşık %25-30'u bilateral olarak karşımıza çıkmaktadır. Pterijyum, tepe, baş ve gövde olmak üzere üç kısımdan oluşur.

**Tepe**; korneaya sıkıca tutunan, avasküler,subepitelyal kısımdır. Kronik pterijyum olgularında bu bölgenin önünde demir birikimine bağlı olarak izlenen korneal birikime Stocker çizgisi adı verilir. **Baş**; globa sıkıca bağlı ve damarlardan oluşan kabarık kısımdır. **Gövde**; konjonktiva üzerinde yer alan hareketli vasküler bölgedir. **Boyun** ise baş ile gövde arasında kalan kısımdır. Pterijyum dokusu limbusta sıkıca yapışıktır (1, 5-7) (Şekil 1).



Şekil 1. Pterijyum kısımları

Pterijyumlar klinik özelliklerine göre 3 tipe ayrılır (8). Bu sınıflandırmada kullanılan kriterler; büyüklük, damarlanma, kornea yüzey yayılımı ve optik zonu tutmasıdır.

**Tip 1:** Korneanın 2 mm'sinden daha azının tutulduğu küçük primer pterijyumu tanımlar. Primer pterijyumun başlangıç düzeyindeki tipidir. Lezyon limbusta sınırlıdır ya da korneayı minimal invaze etmiştir. Semptom yoktur ya da oldukça hafiftir ve progresyonu yavaştır (Şekil 2).



**Şekil 2.** Tip 1 Pterijyum

**Tip 2:** Kornea üzerinde 2-4 mm ilerlemiş primer ya da nüks pterijyumdur. Gövde kısmında dilate kapillerler vaskülarize bir band oluştururlar. İrritasyon ve görmede azalma şikayetleri belirgindir (Şekil 3).



**Şekil 3.** Tip 2 Pterijyum

**Tip 3:** Kornea üzerinde 4 mm'den daha fazla ilerlemiş ve optik aksı kapatan, ileri evre primer ya da nüks pterijyumdur. Kornea kalınlığının %30'undan fazlasını invaze eder.

Semptomların şiddeti genellikle klinik tiplerle orantılıdır. Tip 1'de hafif derecede rahatsızlık gözlenirken Tip 2 ve 3'de hastalar yabancı cisim hissi, yanma, sulanma ve bulanık görme gibi şikayetlerle başvururlar (9) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Tip 3 Pterjyum

Ayrıca pterjyum dokusu episkleral damarların görülebilirlik durumuna göre de farklı derecelere sahiptir. Bu derecelendirme sistemi postoperatif nüksün öngörülebilirliği açısından önemlidir (10).

**Derece 1:** Atrofik pterjyum (en hafif); Episkleral damarlar kolaylıkla görülür.

**Derece 2:** Ara pterjyum; Episkleral damarlar kısmen görülür.

**Derece 3:** Etli pterjyum (en ağır); Episkleral damarlar seçilemez.

Semptomların şiddeti klinik özellikleri ile doğru orantılıdır. Başlangıç lezyonlar tamamen semptomsuz olabilirken, kornea santraline doğru ilerleyen lezyonlar gözyaşı filminde bozulmalara ve irritasyona neden olur. Konjonktival hiperemi ve yabancı cisim hissi gelişir (8). Pterjyum dokusu dönemsel olarak inflame olabilir. Kontakt lens kullanıcılarında lensin kenarını eleve ederek lens uyumsuzluğuna yol açabilir. Kozmetik açıdan rahatsızlık verebilir. Ayrıca irregüler astigmatizma nedeniyle ya da görsel aksı kapatması sonucu görme bozukluğuna, fibrovasküler dokunun kalınlığına bağlı olarak göz hareketlerinde kısıtlılığa neden olabilir.

## **2.2. Pterjyum Epidemiyolojisi**

Popülasyon içerisindeki sıklığı %7–%13 olarak bildirilen pterjyum tüm dünyada görülmekle birlikte güneşli, sıcak, tozlu coğrafyalarda, tropikal iklim kuşağında yeralan bölgelerde daha yaygın olarak görülür (11, 12). Ekvatorun 40° kuzey ve güney enlemleri arasında kalan bölgedeki sıklığı nedeniyle bu bölge “pterjyum enlemi” olarak tanımlanmıştır (13). Ayrıca UV ışınlarının bu bölgelerde toprağa ulaşma açısının pterjyum gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (14).

15 yaş altında nadir görülmekte olup, yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Prevalansı farklı popülasyonlarda %2.8 ile %30.8 arasında değişmekte olup 6. dekatta en yüksek seviyededir. İnsidansı 20-40 yaşları arasında pik yapmaktadır (15, 16). 36-42° enlemler arasında yer almasından dolayı Türkiye pterjyum açısından riskli bir coğrafyada yer alır. Ülkemizin güney illerinden birinde gerçekleştirilen bir çalışmada pterjyum sıklığının %7.8 olduğu gösterilmiştir (17, 18).

Pterjyum görülme sıklığı değişik mesleklerde ve ırklarda da farklılık göstermektedir. Özellikle en riskli meslek grupları kırsal kesimde ve dış ortamda çalışanlar, tarım işçileri, kaynakçılar, marangozlar, demircilerdir. Erkeklerde kadınlara nazaran iki kat daha fazla görülmektedir. Bu cinsiyetler arasındaki farkın nedeni erkeklerin kadınlardan çok daha fazla dış ortamda bulunması olarak tahmin edilmektedir (18, 19). Alkol tüketimi ise pterjyum gelişimi riskini arttıran yaşam tarzı faktörleri arasında yer alır. Alkol kullanımının aksine sigara kullanımında pterjyum sıklığının azaldığı bildirilmiştir (20).

Genel olarak sporadik olarak ortaya çıktığı düşünülen pterjyum olgularının, genetik geçiş gösterdiği de bildirilmektedir. Daha erken yaşta başlayan, inkomplet otozomal dominant kalıtım gösterdiği düşünülen vakalar tanımlanmıştır (21, 22).

### **2.3. Histopatoloji**

Pterjyum yüzey epiteli, normal olabildiği gibi akantotik, hiperkeratotik ya da displastik değişikliklere de neden olabilir (23). Epitelde hiperplastik veya displastik değişiklikler, kalınlaşmış elastik liflerin sayısının artması, substantia propriada kollajenin elastoid dejenerasyonu (elastodisplazi) ve konkresyon gösterilmiştir. Pterjyum içindeki elastik liflerin normal olmadığı kabul edilir.

Patolojisinde, stromal kollajenin parçalanması ve yıkımına bağlı olarak elastotik dejenerasyon adı verilen bazofilik dejenerasyon görülür. İnvaze olan pterjyum dokusu bowman tabakasını tahrip ederek korneal skarlaşmaya neden olur. Pterjyum örneklerinin incelenmesi sonucu epitelindeki histolojik değişiklikler skuamöz hücre metaplazisi, akantozis, diskeratozis, goblet hücre ve mast hücre sayısında artma olarak gösterilmiştir (9).

Bu hastalıkta fibrozis ön plandadır ve pterjyum dokusunda da  $\alpha$  düz kas aktini taşıyan miyofibroblastların varlığı gösterilmiştir (24). Dolaşımdaki CD34, AC133, c-kit eksprese eden kemik iliği kökenli hematopoetik kök hücrelerin ve STRO-1 eksprese eden

kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin pterjiyum miyofibroblastlarına dönüşebileceği, periorbital yağ dokusu içerisinde yer alan miyofibroblastların pterjiyum alanına migrasyon gösterebileceği ya da dokunun kendi stromal fibroblastlarının aktive olarak pterjiyum miyofibroblastlarına dönüşebileceği düşünülmektedir (25). Ayrıca Wnt/ $\beta$ -katenin ve mikroRNA-200 etkisi altında limbal epitele ait hücrelerin epitelyal mezenkimal transizyon göstererek pterjiyum fibroblastlarına dönüşebileceği düşünülmektedir (26).

Pterjiyumun primer cerrahi eksizyondan sonra tekrarlaması rekürren veya sekonder pterjiyum olarak adlandırılır. Bu dokuda fibrovasküler büyüme yüksek derecededir. Histolojik bulgular primer pterjiyumdan farklıdır. Tipik dejeneratif bağ dokusu değişiklikleri yoktur. Cerrahi travmaya bağlı olarak proliferatif fibrovasküler cevap artmaktadır.

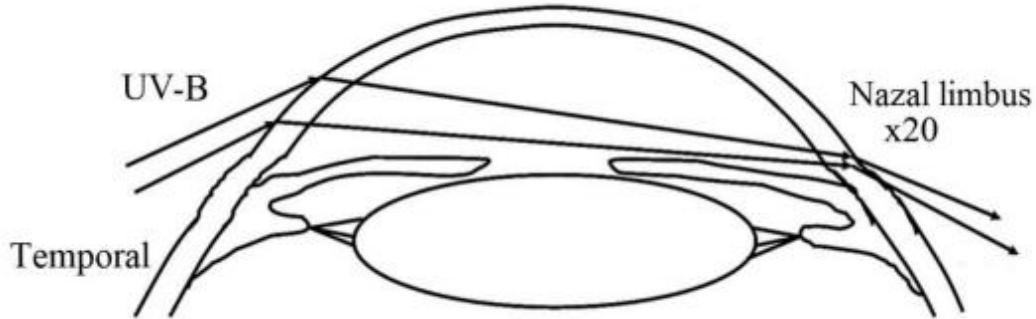
#### **2.4. Etiyoloji ve Patogenez**

Pterjiyum gelişimi, progresyonu ve nüksü ile ilgili olan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu hastalığın etyolojisi hala tartışmalıdır. Başlangıçta pterjiyum gelişiminin kronik bir dejenerasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. Pterjiyumun coğrafik bölgelere göre farklı dağılım göstermesi ve interpalpebral mesafeye yerleşmesi çevresel faktörlerin üzerinde durulmasına neden olmaktadır. Sıcak hava, kuru atmosferik koşullar, rüzgâr, toz vb. faktörler, lakrimal sekresyonların azalması ve kimyasal iritanlar etiyolojide suçlanan tetikleyici faktörlerdir (14, 27).

Yapılan çalışmalarda güneş ışığı ve UV ışığa maruziyetin pterjiyum gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Örneklerden alınan fibroblastlar UV-B radyasyonuna maruz bırakıldıklarında çok daha fazla oranda mutasyon geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca palpebral aralıkta uzun süre güneş ışığına maruz kalan proteinlerin denatüre olarak antijenik özellik kazandığı ve tekrarlayan inflamatuvar sürecin fibrovasküler proliferasyonu stimüle ettiğini görülmüştür. Yüksek mutajenik potansiyele sahip oksidatif stresin yaygın bir belirteci olan 8-hidroksi-20 deoksiguanozin (8-OHdG) molekülü de primer pterjiyum başı epitelinde, sağlıklı konjonktivaya göre 4.7 kat daha yüksek bulunmuştur (19, 28-32).

Pterjiyumun sık olarak görüldüğü Avustralya'da güneş ışığı maruziyetinin pterjiyum gelişimine katkı mekanizmasını açıklamak amacıyla Albedo Hipotezi geliştirmiştir (33). Bu hipoteze göre temporal limbusta 90° açı ile dik olarak gelen UV ışınları, kornea kurvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle doğrudan medial limbus üzerinde odaklanır. Bu etki nedeniyle nazal limbusta odaklanan UV ışınlar temporale göre 20 kat

daha fazladır. Bu hipotez, neden pterijyumun genellikle nazal konjonktivadan kaynaklandığını da açıklamaktadır (Şekil 5).



**Şekil 5:** Temporal kadrandan gelen UV-B ışınlarının kornea kurvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle nazal limbus üzerinde odaklanması (Albedo Hipotezi)

Pterijyum gelişim süreci ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesiyle başlar. Bu durum pterijyum gelişiminin önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalarda UV-B ışınlarına kronik maruziyet sonucu ekstrasellüler matriks modülatörlerde bozulmalar meydana geldiği, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinde ve proinflamatuvar sitokin oluşumunda artış olduğu gözlenmiştir (34). Bu süre zarfında proliferatif hücreler, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisiyle migrasyonu engelleyen kollajen bariyerlerin etkisini ortadan kaldırır ve korneaya doğru invazyon başlar (35-38). Özellikle MMP-1 seviyesinin pterijyum dokusunda UV ışınların etkisine bağlı olarak ileri derecede arttığı saptanmıştır (39).

Pterijyum epitelindeki p53 immünreaktivitesinin yüksek oranda pozitif olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur ve buna bağlı olarak da p53 immünreaktivitesinin pterijyum etiopatogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (40). Diğer bir çalışmada farklı bir tümör supresör gen olan p16 ekspresyonu düzeylerinin pterijyum dokusunda azalmış olduğu gösterilmiştir (41). Pterijyum dokusunda aktif hücre siklusunun belirteçleri olan siklin-D ve Ki67'yi içeren hücre sayısında artış olduğu, hücre siklusu inhibitörü olan p27 içeren hücre sayısının da azaldığı gözlenmiştir (42). Anti-apoptotik olan bcl-2 seviyelerinin de pterijyum epitelinde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu proteinlerin regülasyondaki bozukluklar pterijyum dokusunun kontrolsüz şekilde büyümesine neden

olmaktadır (43). Literatürde pterjiyum preparatlarında tümör hücrelerinin ve premalign hücrelerin bir özelliği olan heterozigosite kaybı ve mikrosatellit instabilitesinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (44). Bu bilgiler ışığında pterjiyum örneklerinde onkoproteinlerin ve neoplastik karakteri olduğu bilinen virüslerin etkisi araştırılmıştır. Onkojenik transformasyona neden olan Herpes simpleks virüslerinin (HSV) pterjiyum dokusunda normal dokuya göre anlamlı derecede pozitifliği bildirilmiştir (45).

Yapılan çalışmalarda DNA tamiri, hücre proliferasyonu ve anjiyogenezisi ile ilgili genlerin pterjiyum gelişimiyle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Kümülatif DNA hasarı pterjiyum gelişimine yol açan önemli faktörlerden biri olabilir. Pterjiyum etyopatogenezinde öne sürülen ama hala tartışmalı olan önemli bir husus da gözyaşı fonksiyonlarındaki bozulmadır. Pterjiyum olgularında gözyaşı fonksiyonlarında bozulma olduğunu gösteren birçok çalışma olduğu gibi normal olduğunu ifade eden çalışmalar da vardır (2, 46, 47).

İmmünolojik mekanizmalar da etiyojide önemli bir sebep olarak öne sürülmüştür. Pterjiyum örneklerinde IgE, IgG, plazma hücresi infiltrasyonu ve mast hücrelerinde artış görülebildiği için, tip I, tip III ve tip IV immün reaksiyonların patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir (48).

Pterjiyum gelişimi, progresyonu ve postoperatif nüksü ile ilgili olan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Daha önce belirttiğimiz gibi pterjiyum patogenezinde inflamasyon, dejenerasyon ve fibrovasküler proliferasyon yer almaktadır.

UV ışınlarına kronik maruziyetin yol açtığı değişiklikler, maruz kalınan UV ışınlarının kümülatif dozu ile doğru orantılı olarak artmaktadır (49). Bu süreç içerisinde ilk saptanan bulgular göz yaşı film tabakasındaki değişikliklerdir. Uzun dönemde internal dehidratasyon ve eksternal evaporasyon (buharlaşma) sonucu göz yaşı filmindeki aköz oranı azalmaktadır. UV ışınlarının kronik maruziyeti sonucu goblet hücreleri de hasar görmekte ve göz yaşı filminde müsin oranı da azalmaktadır. İçeriği değişen göz yaşı film tabakasının fonksiyon bozukluğu sonucu, oküler yüzeyde açıkta kalan bölgeler oluşmakta oküler yüzey irritasyona karşı daha duyarlı hale gelmekte ve erozyonlar oluşmaktadır.

Oküler yüzeyde oluşan erozyonlar neticesinde subepitelyal hücreler açığa çıkar ve yeni bir inflamatuvar süreç başlar. Ekstrasellüler matriks sentezi ve fibroblast proliferasyonu artar. UV radyasyon gibi çevresel iritanların antijenik uyarısı sonucu gelişen konjonktival

inflamasyon ile mast hücrelerinden platelet aktive edici faktör (PAF), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi reaktif mediyatörlerin salınımı artar. Antijenik faktörlerin ve proinflamatuvar hücrelerin salınması sonucunda bu yapı pterjiyum dokusuna dönüşmektedir. Subkonjonktival dokuda inflamasyon daha da ilerler ve fibroblastlar aktive olur. Bu süreç korneal epitele doğru ilerler ve Bowman membranı süreç içerisinde zamanla hasar görür. Sonuç olarak hem subkonjonktival dokuda hem de korneada fibrozis gelişir (50).

Son yıllarda VEGF ve eritropoetin (EPO) gibi anjiyogenezde görevli ajanların pterjiyum etyopatogenezindeki rolü araştırılmış ve birçok çalışmada pterjiyum epiteli ve damar endotelinde VEGF protein ve eritroprotein aşırı salınımı saptanmıştır (51). Özellikle anti-VEGF ajanların pterjiyum tedavisindeki kullanımına bağlı cevap farklılıklarının VEGF gen polimorfizmi nedeniyle olduğu bilinmektedir (52). Sonuç olarak pterjiyum gelişim süreci UV-B ışınlarının kronik etkisi altında, genetik yatkınlığı olan bireylerde, proinflamatuvar, anjiyogenik ve fibrotik mekanizmaların bir arada yer aldığı bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### **2.4.1. Herediter faktörler**

Pterjiyum gelişiminde kalıtsal faktörlerin yeri tam olarak anlaşılamamıştır. Pozitif aile öyküsü artmış bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmasına rağmen henüz genetik bir geçiş paterni tanımlanamamıştır (53). Bir başka çalışma ise ailesel pterjiyumun geçiş paternininin komplet penetranslı otozomal dominant kalıtım olabileceğini bildirmiştir (3). Son yayınlarda DNA tamiri, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogenez ile ilgili genlerin pterjiyum gelişimiyle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (54).

#### **2.4.2. Ultraviyole radyasyon**

Solar ultraviyole ışınlarından oküler yüzeye ulaşan UV-A ve UV-B'dir. Özellikle kronik UV-B ışını maruziyeti pterjiyum gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörlerindedir (14).Avustralya'da geliştirilen Albedo hipotezine göre temporal limbusta 90° açı ile dik olarak gelen UV ışık, kornea kürvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle doğrudan medial limbus üzerinde odaklanır (13). Bu kırıcı etki nedeniyle nazal limbusta odaklanan ultraviyole radyasyon temporale göre 20 kat daha fazladır.

#### **2.4.3. Oksidatif stres**

Reaktif oksijen türleri gibi kararsız serbest radikaller oksidatif hasar gelişiminden sorumludur. UV-B maruziyeti oksidatif stres gelişimine neden olur. Oksidatif hasarın bir

göstergesi olan 8-hidroksi-deoksiganosin'in pterjiyum dokusundaki varlığı ve 8-hidroksi-deoksiganosin'i metabolize eden insan 8-oksoguanin-glukosilaz-1 enziminin pterjiyum dokusundaki upregulasyonu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (55).

#### **2.4.4. DNA tamirindeki defektler**

Kümülatif DNA hasarı pterjiyum gelişimine yol açan önemli faktörlerden biri olabilir. Bu durum, defektif nükleotid eksizyon onarımı ile karakterize kalıtsal bir hastalık olan kseroderma pigmentozumlu bireylerde bilateral pterjiyum insidansının artması ile de doğrulanmaktadır (56). Literatürde, insan 8-oksoguanin-glikozilaz I Ser326Cys polimorfizmi, glutasyon S-transferaz M1 null genotipi ve Ku70 promotörü T-991C polimorfizmi gibi DNA tamir mekanizmasındaki genetik farklılıkların artmış pterjiyum gelişimi riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (57, 58).

#### **2.4.5. Hücre siklusu regülasyonu**

Ultraviyole radyasyon sonucu hasarlanan hücrelerin birçoğunda, hücresel bir stres düzenleyicisi olan p53'ün aşırı ekspresyonu olur ve immünohistokimyasal olarak saptanabilir. Önemli bir tümör supressör gen olan p53, hücre siklusunu düzenler, DNA onarımı ve sentezi, hücre farklılaşması ve apoptoz sürecinde fonksiyon görür. P53 mutasyonları, neoplastik süreçlerin en yaygın genetik belirteçidir. Anormal p53 ekspresyonunun pterjiyum gelişim sürecinde de yer aldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kontrol örneklerinde pozitif p53 boyanması gözlenmezken, pterjiyum doku örneklerinde anormal p53 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (59).

Diğer bir tümör supresör gen olan p16'nın promotor bölgesinin hipermetilasyonu sonucu pterjiyum dokusunda azalmış p16 ekspresyonu bildirilmiştir (41). Ayrıca bir onkogen olan Ki-ras'ın 12. kodonunda gelişen bir mutasyon da tanımlanmıştır (60). Ek olarak pterjiyum dokusunda aktif hücre siklusunun belirteçleri olan siklin-D ve Ki67'yi içeren anlamlı derecede daha fazla hücre olduğu gösterilmişken, hücre siklusu inhibitörü olan p27'yi daha az hücrenin içerdiği izlenmiştir (42). Anti-apoptotik bcl-2 de pterjiyum epitelinde saptanmıştır (43).

#### **2.4.6. Ekstraselüler matriks modülatörleri**

Pterjiyumda, ekstraselüler matriks yeniden biçimlenmesi meydana gelir ve hastalığın önemli bir özelliği olarak karşımıza çıkar (34). Bu süreçte, proliferatif hücreler farklı büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisi altında hücrenin migrasyonunu önleyen kollajen bariyerlerini kırar ve korneaya doğru ilerler.

Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesinden MMP-1 (kollajenaz), MMP-2 (jelatinaz A), MMP-3 (stromelizin 1), MMP-7 (matrilizin) ve MMP-9'un (jelatinaz B) ekspresyon düzeylerinin, kornea yüzeyindeki migrasyonun ve proliferasyonun esas bölgesi olan pterjyum dokusunun baş kısmında arttığı bulunmuştur. Özellikle MMP-1'in pterjyum dokusunda UV maruziyetine bağlı artabildiği belirtilmiştir (36-39). Ek olarak doku MMP inhibitörlerinin de pterjyum dokusunda artmış ekspresyon gösterdiği bulunmuştur (61). Proteinazların ve proteinaz inhibitörlerinin ekspresyon seviyeleri arasındaki denge, pterjyum oluşum ve büyüme hızında belirleyici olabilir.

#### **2.4.7. İmmünolojik mekanizmalar**

Pterjyum dokusunda vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve insan lökosit antijeni-DR (HLADR) dahil olmak üzere immünolojik aktivite belirteçlerinin artan seviyeleri bildirilmiştir (62). Pterjyum örneklerinde, lenfosit, plazma hücresi, mast hücresi, dentritik hücre, CD4+ ve CD8+ T hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Makrofaj inflamatuvar protein-4 (MIP-4) seviyesinin de sağlıklı konjonktivaya göre pterjyumlu olgularda arttığı saptanmıştır (63, 64).

Pterjyum patogenezinin kemik iliği progenitör hücrelerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (65). Kornea stromasında normal şartlarda da bu hücreler vardır (66). Pterjyumun konjonktiva epitelinden mi, korneadan mı köken aldığını inceleyen çalışmalarda pterjyum dokusunda p63- $\alpha$ -13 pozitif epitel hücresi kümelerinin varlığının histopatolojik olarak gösterilmiş olması pterjyum dokusunun limbal epitel progenitör hücrelerden gelişim hipotezini desteklemektedir (67). Lee ve ark. pterjyum dokusunda CD34, c-kit, VEGFR-1 ve VEGFR-2-pozitif mononükleer hücreleri tanımlamışlar ve pterjyumlu hastaların dolaşımında da artmış oranda CD34 ve c-kit-pozitif hücreler bulunduğunu bildirmişlerdir (68). Ayrıca bu olgularda hem gözyaşı hem de sistemik subtans P, VEGF seviyelerinde de artış olduğu ve bu mediatörlerin kemik iliği progenitör hücreler için bir sinyal görevinin olabileceğini ortaya atmışlardır.

#### **2.4.8. İnflamasyon, sitokinler ve büyüme faktörleri**

UV-B maruziyeti çeşitli kemokin, sitokin ve büyüme faktörlerinin indüklenmesine ve buna bağlı olarak inflamatuvar hücre birikimi ve neovaskülarizasyona yol açabilmektedir. UV-B maruziyeti sonrası pterjyum dokusunda IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  seviyesi artmaktadır (69). Ayrıca UV- B maruziyetinin pterjyum dokusunda IL-1 seviyesini de arttırdığı ve IL-

1'in de pterjiyum dokusundaki diğer inflamatuvar mediatörlerin ve MMP'lerin upregulasyonuna katkı sağladığı düşünölmektedir. Siklooksijenaz-2 (COX2) de pterjiyumda aşırı eksprese edilir ve COX2 prostaglandin ürünleri oluşturarak inflamatuvar sürecin daha fazla güçlenmesine neden olur (70). İnflamasyon ve hücreyel farklılaşma sürecinde yer alan bir enzim olan fosfolipaz D' de de artış söz konusudur. Ek olarak, bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C, pterjiyumda aşırı eksprese edilir ve pterjiyumlu olguların gözyaşı örneklerinde yüksek miktarda saptanmaktadır (71, 72).

#### **2.4.9. Epitelyal mezenkimal transizyon**

Bir çalışmada immünohistokimyasal olarak bakılan örneklerde, pterjiyum epitelinde e-kaderin downregölasyonu izlenmiş, beta-katenin ve lenfoit artırıcı faktör 1'in de intranökleer birikimi saptanmıştır. Bu çalışmada normal kornea epitelinden farklı olarak, snail&slug transkripsiyon faktörlerinin pterjiyum dokusundaki epitel hücrelerinin nükleuslarında bulunduğu ve sitokeratin 14,  $\alpha$ -düz kas aktin ( $\alpha$ -SMA) ve vimentinin stromaya doğru uzanan epitel hücrelerinde birlikte sentezlendiği gösterilmiştir. Bu da bazal epitel hücrelerindeki epitelyal mezenkimal geçişin, pterjiyum patogenezinde rol alabileceğine dair önemli bir bulgudur (73).

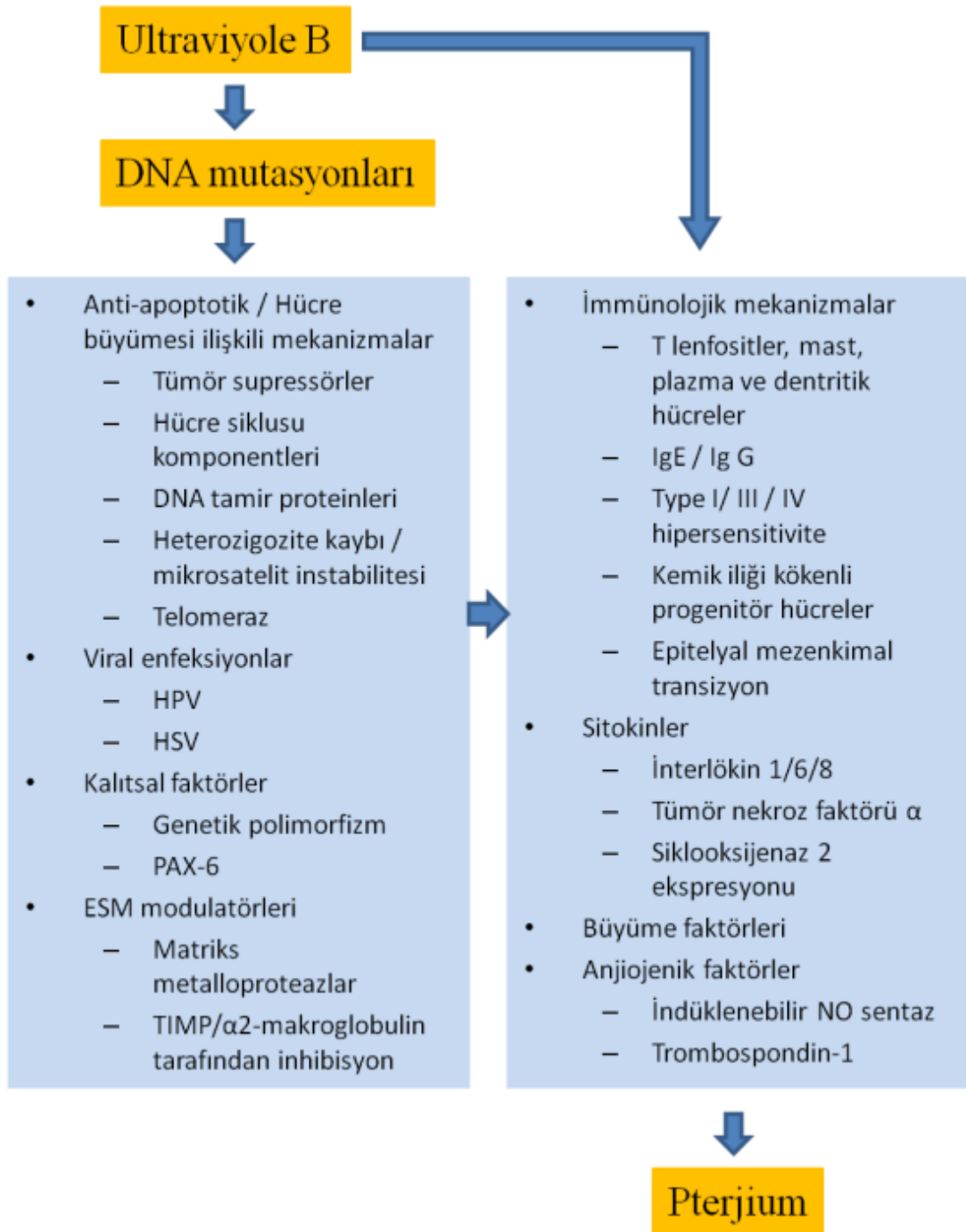
#### **2.4.10. Human papilloma virus / Herpes simplex virüs**

Birçok çalışma human papilloma virus (HPV) enfeksiyonu ve pterjiyum arasındaki ilişkiye odaklanmıştır, ancak sonuçlar çok tartışmalıdır. HPV 16/18'e ait E6' nın p53 inaktivasyonunda kısmen rol oynarak HPV kaynaklı pterjiyum gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (74).

Brezilya'da gerçekleştirilen bir çalışmada pterjiyum dokusundaki HPV DNA sıklığı %58,3 (74) gibi yüksek oranda bildirilirken, Danimarkada gerçekleştirilen başka bir çalışmada %4,44 (75) gibi oldukça düşük bir oranda bildirilmiştir. Herpes simplex virüsün de pterjiyum dokusunda varlığının gösterildiği çalışma mevcuttur (45).

#### **2.4.11. Kolesterol metabolizması değişiklikleri**

Pterjiyum dokusuna ait fibroblastlarda kolesterol metabolizmasında da değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Primer pterjiyumu bulunan 4 olgudan izole edilen pterjiyum hücreleri ile yapılan bir çalışmada hücre içi kolesterol metabolizmasında artış gösterilmiştir (76). Pterjiyum fibroblastlarında izole edilen örneklerde hidroksil-metilglutaril-koenzim A-redüktaz (kolesterol biyosentezinin hız sınırlayıcı enzimi) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne ait mRNA seviyeleri yüksek olduğu görölmüştür (77).



**Şekil 6.** Pterijyum patogenezinde yer alan mekanizmalar

## 2.5. Klinik Bulgular

Pterijyum vakaları çoğunlukla semptomsuz olmakla beraber gözlerde kızarıklık, yanma, yaşarma, yabancı cisim hissi ve fotofobi gibi şikayetlerle de karşımıza çıkabilmektedir. Tüm bunların yanı sıra hastaların büyük bir kısmı kozmetik açıdan rahatsız olmaktadır.

Gözyaşı film tabakasının refraktif yüzeyinin bozulmasına ikincil olarak, astigmatizmanın ilerlemesi ile ya da görme aksının kapanması ile görme keskinliği azalabilmektedir (78). Daha hafif olgularda ışık saçılması, kontrast sensitivite bozukluğu, gece görmeye zorlanma gibi şikayetler ortaya çıkmaktadır (79). Astigmatizma derecesini etkileyen faktörler pterijyumun büyüklüğü ve invazyon derecesi, korneal elastisite, mekanik kuvvetlerin gücü ve korneanın bu kuvvetlere karşı direnci olarak gösterilmiştir. Sıklıkla kurala uygun bir astigmatizma oluşmaktadır. Bunun nedeni ise pterijyuma bağlı horizontal eksende korneal düzleşme, dikey eksende ise dikleştirici kontraktür meydana gelmesidir. Yüksek astigmatizma değerleri cerrahi endikasyonlardan biridir. Cerrahi öncesi astigmatizma ne kadar yüksekse, cerrahi sonrası düzelme de o kadar fazladır (80). Çok ileri ve nüks pterijyum olgularında subkonjonktival dokunun medial kantus ve forniks bağ dokusu ile sıkı bağlantılar oluşturması semblefara ve bazen medial rektusa kadar ulaşarak adezyonlara, glob hareketlerinde kısıtlılık ve diplopiye neden olmaktadır.

Pterijyum gelişimi lokasyon ve boyutuna göre beş evreye ayrılmıştır.

**Evre I:** İrritasyona bağlı konjonktivit: Belirgin bir lezyonun gözlenmediği, pterijyumun başlangıç düzeyindeki evresidir. Konjonktivit bulguları hakimdir. Konjonktival damarların çapı ve sayısı normalden fazladır. Hastalar kuru göz belirti ve semptomları ile kendini gösterir.

**Evre II:** Konjonktival pinguekula ve pterijyum: Burada belirgin lezyon mevcuttur. Anormal vaskülarizasyon ve inflamasyon mevcuttur. Hastalar batma, yanma, kaşınma gibi iritasyon semptomları ile başvururlar.

**Evre III:** Limbal pterijyum: Burada pterijyum başı genellikle limbustadır. Korneaya minimal yayılım başlamış olabilir. Anormal vaskülarizasyon ve fibroproliferasyon hakimdir.

**Evre IV:** Korneal pterijyum: 2 mm veya daha üzerinde korneal invazyon yapmış pterijyum vakalarıdır. Yoğun vaskülarizasyon mevcuttur ve dejeneratif süreç başlamıştır. Granülasyon dokusu Bowman membranı ile kornea epiteli arasına kadar ilerlemiştir. Stocker çizgisi bu evrede görülebilir, ayrıca korneal ödem ve delen keratopatisi de

izlenebilir. İnfalamasyon nedeniyle veya korneada sinir uçlarına etki ettiği için ağrı hissi de eşlik edebilir.

**Evre V:** Birleşik pterjiyum: Lezyon Bowman membranından korneal stromaya doğru ilerlemiştir. Bilateral pterjiyumlarda, kimyasal maddelere maruz kalma ve travma sonrası veya nüks pterjiyumlarda, hızlı progresyon sonucu görülmektedir. Astigmatizmaya bağlı görme bozuklukları daha çoktur, hastaların şikayetleri daha ciddi ve daha sık olmaktadır.

## 2.6. Ayırıcı Tanı

**Psödopterjiyum:** Gerçek pterjiyum, konjonktivanın korneayı aktif olarak invaze ettiği dejeneratif ve hiperplastik bir doku iken; psödopterjiyum travma, kimyasal maruziyet veya cerrahi sonucu oluşabilen fibrovasküler dokudur. Aralarında en önemli fark pterjiyum limbus ve korneaya tamamen yapışık iken, psödopterjiyum limbusu atlayıp direk korneaya tutunur ve altından bir prob rahatlıkla geçebilir. Gerçek pterjiyum sadece palpebral aralığın medial veya lateralinde yer alırken, psödopterjiyum kornea çevresinde herhangi bir lokalizasyonda yerleşebilir.

**Pinguekula:** Kapak aralığında olup, limbusu aşmayan, sarı renkli, oval lezyonlardır. Genellikle asemptomatik olup, cerrahi sonrası nüks etmesi beklenmez.

**Konjonktival hemanjiom:** Subkonjonktival alanda salkım şeklinde kan damarları izlenmektedir.

**Granülom:** Travma veya cerrahi sonrası oluşan yumuşak ve kabarık lezyondur.

**Konjonktival İntraepiteliyal Neoplazi (CIN):** Tek taraflı, papillamatöz, kadife benzeri veya lökoplakik (beyaz), genellikle kabarık, vaskülarize, kanat şeklinde olmayan, jele benzer yapıda bir kitle olarak karşımıza çıkar.

**Limbal dermoid:** Genelde alt temporal limbusta yuvarlak, sarı-beyaz konjenital bir kitledir. Preauriküler cilt katlantıları ve vertebra kemik defektleri ile birlikte Goldenhar sendromunun bir bulgusu olabilir.

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

**Pannus:** Genelde kontakt lens kullanımı, oküler rozasea, herpetik keratit, kronik blefarit, fliktenüler keratit, atopik hastalıklar, trahom ve travma gibi diğer sebeplere bağlı olarak kan damarlarının kornea üzerine yürümesidir. Genellikle Bowman membran seviyesindedir, bazen hafif kabarıklık da yapabilir.

**Fliktenül:** Enfeksiyon sonrası oluşan fibrovasküler lezyonlardır. Damarlar telenjektatik karakterdedir. Lezyonun yüzeyi ülser olabilir ancak kabarıklık beklenmez. Çocuklarda ve infantlarda hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili olabilir.

## 2.7. Tedavi

### Tedavi Endikasyonları

Pterjiyum tedavisinde öncelikli olarak konservatif yaklaşım önerilir. Fakat görme keskinliği azalması, belirgin kozmetik deformasyon, medikal tedaviyle azalmayan şikayetler, sekonder oküler motilitede kısıtlılık, görme aksına doğru progresif büyüme söz konusu ise cerrahi tedavi gerekir. Rekürren pterjiyum olgularının sıklığı yüksek olup daha agresif seyirli olmaktadır. Bu yüzden cerrahi öncesi primer eksizyon için gerekli endikasyonlar mutlaka iyi analiz edilmelidir (81).

### Konservatif ve Medikal tedavi

Etiyolojide temel olarak sorumlu tutulan UV ışıklardan korunmak tedavinin en önemli basamaklardan birisidir. UV radyasyondan korunmak için gözlük camları ve lens kaplamaları teknolojisinde yeni gelişmeler mevcuttur. Organik lenslerin mineral camlara göre daha hafif ve dayanıklı olması, UV ışıklarına karşı korumanın daha etkili olması sebebi ile günümüzde kullanımı artmıştır.

Rüzgâr, toz, sigara dumanı, egzoz gazları, yüzme havuzu suyunda bulunan klor gibi kimyasallar, kuru hava gibi diğer çevresel faktörlerin kronik maruziyetinden kaçınılmalıdır. Göz yaşı film tabakasında meydana gelen bozulmalar ile pterjiyum bulguları arasında korelasyon mevcuttur.

Yeterli su alınması, suni göz yaşı kullanımı ile oküler yüzeyin hidrasyonu sağlanmalıdır. Ayrıca alkol alınması dehidratasyonu daha da arttırdığı için negatif etki yapmaktadır. Gerekli vakalarda siklosporin göz yaşı üretimini artırması ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle kullanılabilir (82). Pterjiyum gelişiminin oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve iritanlara kronik maruziyet inflamasyonu artırmaktadır. İnflamasyon kontrolünde, medikal tedavi ve uygun diyet önemlidir.

**Non-streoid antiinflamatuvar ilaçlar:** İndometazin, diklofenak sodyum, ketorolak içeren ilaçların kısa süreli kullanımı pterjiyum medikal tedavisinde uygundur.

**Topikal steroid damlalar:** Loteprednol etabonat, florometalon asetat, deksametazon fosfat içeren ilaçların kullanımı uygundur.

**Topikal dekonjestan damlalar:** Tetrahidrazolin ve nafazolin içeren damlalar vazokonstrüksiyon sağlayarak ve vasküler aktiviteyi azaltarak fayda sağlarlar.

**Diyet:** Omega-6'dan fakir ve omega-3'den zengin beslenmenin vücutta inflamatuvar sitokinleri azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca C vitamininin yara iyileşmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (83, 84).

### **Lazer Tedavisi**

Pterijyum tedavisinde denenmiş olan bazı lazer tedavileri tam olarak klinik pratiğe girmemiş olmakla beraber deneysel olarak yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Genellikle cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalara uygulanmaktadır.

**Argon lazerle yapılan teknikle** oluşturulan ısı ile baş ve gövdedeki damarların fotokoagülasyonu ve obliterasyonu ile lezyonun gerilemesi amaçlanmaktadır. Küçük pterijyumlarda, estetik amaçla, kontakt lens intoleransı olan hastalarda ya da hasta cerrahi istemediğinde alternatif olarak uygulanabilmektedir (85).

**YAG lazer fotokoagülasyonda,** Tsubota'nın oküler dokuları erbium: YAG lazer ile ablasyona uğratmasından yola çıkılarak bu sistemin pterijyum cerrahisinde bir lazer bıçağı şeklinde kullanılabileceğini öne süren uygulamalar olmuştur. Ancak bu teknik, henüz pratikte kabul görmüş değildir (86).

**Excimer lazer fotoablasyon** cerrahi tedaviye adjuvan olarak uygulanan bir yöntemdir. Amaç, pterijyumun başı eksize edildikten sonra fotokratektomi yapmak suretiyle düz, pürüzsüz ve şeffaf bir kornea elde etmektir (87).

**Fotodinamik tedavi** intravenöz verteporfin infüzyonu sonrası 689 nm dalga boylu lazer ile pterijyum dokusundaki vasküler yapılarda fototromboz meydana getirilir. Pterijyum fibroblastlarında LDL reseptör sayısında artış tespit edilmesi üzerine fotodinamik tedavinin uygulanabilirliğinden söz edilmiştir (88).

### **Cerrahi Tedavi**

Pterijyumun tedavisinde ana hedef patolojik dokuların oküler yüzeyden tamamen uzaklaştırılması ve buna bağlı optik ve kozmetik problemlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle asıl tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahin tecrübesine, pterijyumun özelliğine ve hastaya bağlı farklı teknikler uygulanabilir. Kornea yüzeyinde uzanan pterijyum dokusu düz bir planda korneadan limbusa doğru diseke edilerek eksize edilir. Pterijyum

cerrahisindeki en önemli risk yüksek nüks oranları olduğundan birçok farklı teknik uygulanmaya ve geliştirilmeye çalışılmıştır.

#### **Cerrahi tedavi endikasyonları:**

- Görme aksına uzanan veya uzanma ihtimali yüksek olan pterjiyumlar
- Astigmatizmaya neden olması nedeniyle görme kalitesinin düşmesi
- Sık tekrarlayan inflamasyon
- Göz hareketlerinde kısıtlılık
- Atipik görünümde olup displazi riski bulunması
- Kozmetik rahatsızlık

Pterjiyum eksize edildikten sonra geride kalan skarın ne boyutta ve ne derinlikte olacağı önceden anlaşılamayabilir. Özellikle derine penetre olmuş pterjiyumlarda rezidüel skar görme keskinliğini düşürebilir. Bu nedenle pterjiyum dokusunun santral korneaya ilerlemesini beklemeden eksizyon yapılması, geride kalacak olan kornea skarının görme keskinliğini etkileme ihtimalini de azaltacaktır. Eksizyon sonrası oluşan skar irregüler astigmatizmaya yol açtığına veya görme keskinliğini etkilediğinde excimer lazer ile müdahale edilebilir (89).

Seçilecek tedavi yöntemi pterjiyum tipine göre değişmektedir. Düşük derece pterjiyumlarda basit eksizyon yeterliyken, daha yüksek grade olgularda ve nüks vakalarında bariyer cerrahileri daha öncelikli tercih edilen tekniklerdir. Bariyer cerrahisinde amaç limbus bölgesinde biyolojik ya da mekanik bir bariyer oluşturarak nüksü önlemektir. Tüm yöntemlerde pterjiyumun oküler yüzeyden çıkarımı temel olarak aynıdır. Açıkta kalan sklera yüzeyinin kapatılmasında kullanılan yöntemler farklılıkları göstermektedir. Sklera yüzeyinin kapatılmasında, primer konjonktival kapama, konjonktival rotasyon flepleri, konjonktival otogreft, limbal konjonktival otogreft, amniyotik membran transplantasyonu, lameller ve penetran keratoplasti, kültüre edilmiş konjonktival epitel transplantasyonu ve müköz membran grefti uygulanmaktadır (81, 90, 91).

**a. Çıplak Sklera Tekniği (ÇST):** Eksize edilen pterjiyum dokusunun altında kalan sklera açıkta bırakılır, herhangi bir sütürasyon uygulanmaz. Bu teknikte %80 oranında nüks gelişiminin yanında nüks lezyon çoğunlukla başlangıç lezyondan daha agresiftir. Bu nedenle önerilmez. Bu teknikte cerrahi sonrası skleral yatakta küçük doku artıkları kalma

riski nedeniyle tekrar pterjiyum proliferasyonu gelişme riski yüksektir. Bu nedenle çıplak çeşitli adjuvan tedavilerle birlikte uygulanmaktadır (92).

**b. Primer Sütürasyon:** Konjonktivanın serbest kenarları bir araya getirilerek konjonktiva basitçe kapatılır. Sadece konjonktiva defekti çok küçük olduğunda etkilidir. Nüks oranları farklı serilerde %2-60 arasında değişmektedir (93).

**c. Konjonktival Rotasyon Flepleri:** Bu yöntemde pterjiyum başı çıkarıldıktan sonra limbus düzeyinde sadece baş kısmı eksize edilir, daha sonra alt ya da üst bulber konjonktiva üzerinde Z-plasti insizyonları yapılır. Konjonktiva ve tenon diseke edilerek iki flep elde edilir. Normal konjonktivaya sahip periferik flep, limbus kenarına episkleraya sütüre edilir. Pterjiyum gövdesini içeren merkezi flep ise geriye, bulber konjonktivaya yönlendirilir. Bu teknikle nüksü önlemek için hasarlanmış limbus sağlam konjonktiva ile kapatılmaktadır (94). Konjonktival transpozisyonel flepler dokular üzerinde daha az torsiyon sebebiyet verir ve ameliyat sonrası erken ve geç dönemde daha iyi kozmetik sonuçlara sahiptir. Bu teknik, özellikle konjonktiva yetersizliği olan hastalarda öncelikli olarak tercih edilebilecek bir yöntemdir.

**d. Konjonktival Otogreft Tekniği (KOT):** Pterjiyum eksizyonunu takiben açıkta kalan alanı kapatmak için alınan serbest konjonktival otogreftin eksizyon alanına sütüre edilme tekniğidir. Sıklıkla UV ışınlarına en az maruz kalan superior konjonktivadan alınan greft, eksize edilen pterjiyum dokusu sonrası açıkta kalan skleranın üstüne sütüre edilebilir ya da doku yapıştırıcısı ile yapıştırılır. Otogreft hazırlanırken Tenon dokusu korunup sadece konjonktival parça alınır (95).

Konjonktival otogreft bir bariyer özelliği göstermekte ve konjonktivanın tekrardan korneaya doğru olası vaskülarizasyonunu önlemektedir. Konjonktivadan greft alınması, bu bölgede fibrotik değişikliklere ve subkonjonktival yapışıklıklara sebep olabileceği için glokom cerrahisi planlanma ihtimali olan hastalarda üst konjonktival alan korunmalıdır. Konjonktival otogreft tekniğinde nüks oranları cerrahin tecrübesine ve tekniğin uygulanışına göre %2-40 arasında değişmektedir (96).

Konjonktival otogreft, açıkta kalan skleral alana fibrin doku yapıştırıcısı kullanarak uygulanabilir. Fibrin doku yapıştırıcısının kullanılmasının avantajları; sütürasyon süresinin kalkması ile cerrahi sürede azalma, ameliyat sonrası hastalarda yanma, batma, yabancı cisim hissi gibi şikayetlerin azalması, sütüre bağlı inflamasyonun olmaması olarak sıralanabilir. Dezavantajlarından bahsederek yüksek maliyetli olması, sığır

komponentlerine bağlı prion geçişi ve viral (özellikle HPV B19) enfeksiyonların geçişini gösterebiliriz (97).

**e. Limbal Konjonktival Otogreft:** Konjonktival otogreftten farklı olarak limbal konjonktival otogreft kullanılan durumlarda alınan konjonktival otogreft limbuslar karşılık gelecek şekilde sütünre edilir. Limbusta korneal epitelyal kök hücreler yer almaktadır. Bu durum pterjiyum eksizyonu sırasında hasar görmüş kornea epiteli hücrelerinin rejenerasyonuna yardımcı olur ve olası konjonktival invazyona karşı bariyer görevi görür. Yapılan çalışmalarda primer pterjiyum için konjonktival ve limbal konjonktival otogreft tekniklerinin ikisinin de başarılı olduğu; ancak nüks pterjiyumlar için limbal konjonktival otogreft tekniğinin nüks oranlarının daha düşük olduğu görölmüştür (98).

**f. Amniyon Membran Transplantasyonu (AMT):** Amniyon membranı, plasentanın en iç tarafında yer alan bir katmandır. Bazal membranı kalındır, stroması ise tip 1,3,4,5 kollajen, laminin ve proteoglikanlar içeren avasküler yapıdadır. Amniyon membran adezyon, migrasyon ve differensasyonu artırarak epitelizasyonu hızlandırmaktadır. Ayrıca inflamasyonu azalttığı, neovaskülarizasyonu ve fibrozisi baskıladığı da bildirilmiştir (99). Amniyon membranında HLA I ve HLA II antijen ekspresyonu bulunmaz. Bu nedenle uygulama sonrası immünsüpresif tedavi ihtiyacı yoktur.

Geniş nüks veya çift başlı pterjiyumlarda oluşan geniş doku defektlerinde konjonktival otogreftin yeterli olmadığı olgularda, ilerde filtrasyon cerrahisi gerekebilecek olgularda, daha önce konjonktival otogreft yapılmış nüks pterjiyumda ve skarlı bulber konjonktivası olan gözlerde AMT özellikle yararlıdır. Nüks pterjiyumda daha önce geçirilen cerrahiler nedeniyle çevrede skarlaşmamış normal konjonktiva dokusu azdır, forniks kısalmış olabilir, semblefaron ve hareket kısıtlılığı bulunabilir. Bu olgularda konjonktival otogreft AMT ile kombine kullanılabilir.

**g. Lamellar Keratoplasti:** Lamellar keratoplasti ileri evre ve nüks pterjiyum vakalarında, geniş ve derin keratektomi sonrasında, incelmış korneanın güçlendirilmesi ve limbusta mekanik bir bariyerin oluşturulması amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Pterjiyum eksizyonunu takiben trepanasyon yapılarak keratektomi yapılır ve donör greft bu alana naylon sütünrlerle fikse edilir. Bu teknik özellikle optik aksı kapatan ileri pterjiyum olgularında uygundur. Teknik olarak zorluğu, pahalı olması, grefte bağlı komplikasyonlar ve enfeksiyon riskinin yüksek olması dezavantajlarıdır. Lamellar keratoplasti tekniğinde nüks oranları %6-30 arasında değişmektedir (100).

## **Adjuvan Tedavi**

Daha önce bahsedilen tüm bu cerrahi tedavi seçeneklerine nüks oranlarını azaltmak amacıyla eklenen çeşitli ajanlar adjuvan tedaviler içerisinde yer almaktadır.

**Kortikosteroid:** Pterijyum tedavisinde inflamasyonu baskılamak amacıyla cerrahi sırasında ve cerrahi sonrası kullanılmaktadır.

**Mitomisin C (MMC):** DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonu yapan bir antineoplastik ajandır. TGF- $\beta$ , VEGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin inhibisyonunu sağlayarak, pterijyum nükslerinin önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

MMC uygulanan bazı çalışmalarda nüks oranı %0'a kadar düşerken, özellikle çıplak sklera tekniği ile birlikte uygulandığında literatürde %40'a varan nüks oranları belirtilmektedir (101). Ancak MMC'nin topikal kullanımına bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar skleral ülser, nekrotizan sklerit, perforasyon, iridosiklit, katarakt, enfeksiyon, glokom gibi birçok hastalığı içine alır. Bu komplikasyonlar çok erken dönemde görülebileceği gibi ameliyattan yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir.

MMC hem cerrahi sırasında hem de cerrahi sonrası kullanılabilir. Yan etkileri göz önüne alınarak en düşük dozda kullanılması uygundur. Yaygın olan kullanım şekli %0.02 (0.2 mg /mL) konsantrasyonda 3 dakikalık uygulamadır (102). Tüm bu etkiler göz önüne alındığında MMC kullanılarak uygulanan cerrahiler sonrası hastaların uzun dönem yakın takibi gerektiğinden MMC kullanımını özellikle nüks vakalara saklamak daha uygun olacaktır.

**5-Florourasil (5-FU):** Bir pirimidin analogu antimetabolit olan 5-FU, Timidilat sentetazı inhibe eder ve kornea epitelyal hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu önler. Literatürde çeşitli teknikler ile birlikte kullanımında %5 ile %25 arasında değişen nüks oranları bildirilmiştir. 25-50 mg/ml konsantrasyonunda 3-5 dakika intraoperatif kullanımı MMC kullanımına göre daha az maliyetlidir. Fakat tedavi sonrası izlemlerde MMC kadar etkili olmadığı görülmüştür(103).

Pterijyum cerrahisinde intraoperatif 5-FU kullanımından sonra sadece küçük veya geçici yan etkiler bildirilmiştir. Daha yüksek dozda kullanıldığı glokom cerrahilerinden sonra skatrisyel ektropiyon, punktal-kanaliküler darlık, persistan epitel defektleri, spontan bleb rüptürü ve bakteriyel ülserasyonlar gibi ciddi yan etkiler gözlenebilmektedir.

**Siklosporin A(CsA):** Siklosporin-A T hücre regülasyonu ile anti-inflamatuar ve immünsüpresif etki gösteren ve cerrahi sonrası dönemde kullanıldığında pterjiyum rekürrensini anlamlı şekilde azaltabilen bir ajandır (103). Ek olarak, Siklosporin A, VEGF tarafından tetiklenen anjiyogenezi de inhibe eder. Bu iki yolun inhibisyonu ile cerrahi sonrası nüksün önlenmesinde etkili bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır (104). Yapılan birçok çalışmada cerrahi sonrası dönemde kullanılan CsA tedavisi ile nüks oranlarında 2-7 kat azalma saptanmıştır. Zhang Qing ve ark. tarafından yapılan 7 çalışmayı içeren meta analizde, topikal siklosporin A'nın tüm cerrahi teknikler ile kombine edilmesi sonucu nüks oranlarında azalma olduğu görülmüştür.

**Anti Vasküler endotelyal growth faktör (Anti-VEGF):** VEGF'nin tekrarlayan pterjiyumlarda aşırı eksprese edildiği ve pterjiyum nüksünde anjiyogenez ve neovaskülarizasyonun önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (105). Alınan pterjiyum dokusunda bakılan VEGF düzeylerinin normal konjonktival dokudan alınan örneklerdeki VEGF düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun üzerine anti-VEGF'lerin cerrahi sonrası dönemde nüksleri önlemek amacıyla subkonjonktival veya topikal olarak kullanımı konusunda çok sayıda çalışmalar yapılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (106).

Ameliyat sonrası subkonjonktival bevacizumabın tek bir uygulaması iyi tolere edilse ve kornea kan damarlarının sayısını ve kalibresini düşürse bile, bu etki yetersiz ve geçicidir. Ameliyattan sonraki ilk yılda tekrarlanan enjeksiyonlar, yüksek nüks oranını önlemeye yardımcı olabilir; bununla birlikte, çoklu veya artan dozların yan etkileri, ilacın yüksek maliyeti gözönünde bulundurulmalıdır.

**Radyoterapi:** Pterjiyumun tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılan en eski yöntemlerden birisidir. Arteriyollerin obliterasyonu ve fibroblastların proliferasyonunu baskılayarak etki gösterir. Hemen her zaman çıplak sklera tekniği ile birlikte kullanılır (107). Radyoterapi sonrası konjonktival skar, korneal opasite ve katarakt gelişmesi, skleral atrofi, skleral ülser ve semblefaron oluşumu gibi olası ciddi yan etkileri ortaya çıkabilir. Uygulamadaki zorluklar, yüksek maliyet ve olası ciddi komplikasyonlar göz önüne alındığında, yaygın olarak tercih edilmemektedir.

### **Pterjiyum Cerrahisi Komplikasyonları**

**Cerrahi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar:** Pterjiyum başının eksizyonuna bağlı korneal veya skleral incelme, iç rektus kasının yaralanması ve konjonktival otogreft tekniği uygulananlarda greftin ters dönmesi olarak gösterilebilir.

**Cerrahi sonrası erken dönem komplikasyonlar:** Greft altında hemoraji, hematoma, greft ödemi, greft kaybı, tenon kisti, konjonktival kemozis ve kornea epitel defekti gibi komplikasyonlar görülmektedir.

**Cerrahi sonrası geç dönem komplikasyonlar:** En önemlisi nüks gelişimi ve özellikle açık sklera tekniğinde görülen skleral ülserasyonlardır. Ototogreft kullanılan olgularda greft nekrozu da görülebilmektedir.

Sonuç olarak, pterijyum cerrahisi basit ve hafife alınacak bir cerrahi değildir. Çıplak sklera tekniği hem nüks riski yüksek olduğundan hem de komplikasyon riski nedeniyle günümüzde zaten terk edilmiştir. Cerrahinin her aşamasında azami dikkat gösterilmeli, nüksü önlemek amacıyla uygulanacak adjuvan tedavilerin yol açabileceği, uzun dönem komplikasyonlar dikkate alınmalıdır. İntraoperatif antimitotik ajan kullanımı mümkün olduğunca seçilmiş olgulara saklanmalı, aşırı koterizasyon uygulanmasından ve skatrizasyonu tetikleyebilecek olan geniş cerrahi diseksiyonlardan kaçınılmalıdır.

## **2.8. Anjiyogenez**

Anjiyogenez, vaskülogenez sonucu oluşan primitif damarlardan yeni kılcal damarların oluşması olarak tanımlanır. Anjiyogenez; patolojik ve fizyolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Fizyolojik anjiyogenez; üreme, mensturasyon, yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumlarda görülürken, patolojik anjiyogenez; romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kanser gibi patolojik durumlarda görülmektedir. Anjiyogenez oluşumu hipoksi ve inflamasyon gibi durumlarda da görülür. Anjiyogenetik ve antianjiyogenetik faktörler hücre homeostazında koordineli bir şekilde görev alırlar ve bir denge sağlanır. Bu stabilizasyonun bozulması sonucu patolojik sorunlar görülür.

Morfolojik olarak anjiyogenez, önceden var olan damarlardan yeni damarların gelişmesi ve yenilenmesi anlamına gelir. Çok yavaşlamış olmakla birlikte, fizyolojik anjiyogenez yetişkinlerde de devam eder ve yara iyileşmesi, menstrüel siklus ve gebelik sırasında görülür (108).

Bu süreç, mezodermal kökenli hücrelerden endotel hücrelerinin farklılaşması ve endotel hücrelerinden tübül (damar) oluşumunu kapsar. Anjiyogenez sırasında endotel hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu, migrasyonu, ekstraselüler matrikse yayılması, bazal membranların degradasyonu ve kapiller lümen oluşumu gibi bir dizi olay gerçekleşir. Anjiyogenez oluşumunda sırasıyla; proteazlar tarafından hücre dışı matriksin ve bazal membranın yıkılması, endotel hücrelerinin anjiyogenik stimülasyon, migrasyonu ve lümen

oluşumu, endotel hücrelerin sayıca hızlı bir şekilde artması ve maturasyonu ile gerçekleşen kompleks bir süreç gözlenir (109).

Son yıllarda, aşırı, yetersiz veya anormal anjiyogenezin birçok hastalığın patogeneze katkıda bulunduğu giderek daha belirgin hale gelmiştir. Anjiyogenez düzensiz olduğunda, yeni kan damarlarının oluşumu çok sayıda kanser, iskemi, inflamatuvar hastalıklar ve bağışıklık bozukluklarına katkıda bulunmaktadır. Patolojik olarak anjiyogenez çoğunlukla tümör oluşumunda olmakla birlikte koroidal neovaskülarizasyonları, romatoid artrit ve psöriazis gibi hastalıklarda da görülmektedir. Patolojik anjiyogenezde düzensiz mikrodamarlarla, kısmi endotelyal oluşum, parça parça bazal membran oluşumu ve yüksek mikrovasküler permeabilite gözlenir. Hipoksi ile tetiklenen anjiyogenez, kanser hücreleri tarafından HIF (Hipoksi ile indüklenen faktör) yoluyla anjiyogenezin oluşumunu sağlar ve tümör hücrelerinin oksijen ve besin ihtiyacı bu şekilde karşılanarak patolojik anjiyogenez oluşumu görülür (109).

Anjiyogenik faktörler; anjiyogenezi stimüle eden, proanjiyogenikler ve inhibe eden antianjiyogenikler olarak gruplandırılır. Bu faktörler hücrel hemostazda rol alırlar.

## **2.9. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü**

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, damar endotel hücreleri için özel mitojen özellik gösteren, endotel hücreleri reseptörlerine bağlanan büyüme faktörüdür. VEGF normal ve patolojik anjiyogenezde rol oynar (110). VEGF'in pterjiyum epitel, stroma ve vasküler endotel hücreleri tarafından normal konjonktivaya göre daha fazla salındığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (111). Pterjiyum oluşmasında inflamasyonun rolü olması nedeniyle pterjiyum stromasındaki makrofajlarda VEGF'in fazla salındığını gösteren çalışmalar yanında normal konjonktiva ile arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Fibroblastlar pterjiyum gelişmesinde çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak yeni damar oluşmasında etkilidir. Ancak yapılan çalışmalarda pterjiyum ile normal konjonktiva fibroblastları arasında VEGF salınımı yönünden anlamlı fark gösterilememiştir (112). VEGF, pterjiyum dokusunda epitel ve vasküler endotel hücrelerinde fazla üretilirken normal konjonktivada, epitel ve stromada yüksek seviyede üretildiği gösterilmiştir. VEGF'in endotel hücrelerinde fazla üretilmesi neovaskülarizasyondan sorumlu iken stroma ve epitelde fazla olması VEGF'in fizyolojik salgılanması olarak değerlendirilmiştir. Fizyolojik anjiyogenezin yanısıra, inflamasyon, diyabetik retinopati, ateroskleroz, tümör oluşumu gibi çeşitli olaylarda patolojik anjiyogenez de görülebilmektedir. Anjiyogenez

sürecinde büyümeyi başlatan ve büyümeyi önleyen faktörler arasındaki denge çok önemlidir. Anjiyogenezin ana düzenleyicilerinden biri VEGF'dir. VEGF sinyal yolağının fizyolojik anjiyogenezde hız kısıtlayıcı olduğu kabul edilmektedir.

VEGF ailesi, glikoprotein yapısında olan 7 üyeden oluşmuştur. Memelilerde bulunan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, plasental büyüme faktörü (PLGF), parapoxvirüslerinde bulunan VEGF-E, yılan zehirinde bulunan ve svVEGF olarak da adlandırılan VEGF-F bunlar arasında sayılabilir (113).

VEGF ailesinin üyeleri özel reseptörlere bağlanarak biyolojik etkilerini göstermektedir. Bu reseptörler transmembran tirozin kinaz reseptörleridir ve VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ve nöropilinler (NP-1 ve NP-2) olarak adlandırılırlar. Özgün ligandların reseptörlere bağlanmasıyla dimerizasyon gerçekleşir ve reseptörün hücre içinde bulunan tirozin kinaz bölümü otofosforilasyonla aktiflenir. Tirozin kinaz bölümünün aktivasyonu hücre içinde birçok mekanizmayı tetikler.

## **2.10. Plasental Büyüme Faktörü (PLGF)**

İlk kez plasental dokudan izole edilen PLGF, kalp ve akciğerlerde de üretilmektedir (114). 14. kromozomda (14q24) bulunan PLGF geni yedi ekzondan oluşmuştur ve PLGF-1 (PLGF131), PLGF-2 (PLGF152), PLGF-3 (PLGF203) ve PLGF-4 (PLGF224) olmak üzere dört izoformun sentezlenmesinden sorumludur. PLGF, homodimer oluşturur ve VEGFR-1 ile NP-1'e bağlanır.

Ayrıca VEGF-A ile birlikte heterodimerler oluşturabilir (115). PLGF sentezlenemediğinde, anjiyogenez ile damarlarda kollateral oluşumu bozulur, yara iyileşmesi gecikir ve iskemi gelişir (116). Fazla miktarlarda PLGF sentezlendiğinde ise anjiyogenezle seyreden inflamasyon, ödem, tümör oluşumu gibi çeşitli patolojiler görülmektedir (117).

Literatürde birçok çalışma PLGF ve koreseptörlerinin aktive ettiği yolakların proliferatif diyabetik retinopati, yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve koroidal neovasküler membran (KNVM) oluşumu gibi retinal patolojilerde rolü olduğunu göstermiştir (118, 119). Bunlara ek olarak PLGF birçok patolojide inflamasyonun indüksiyonuyla ilişkilidir ve bu büyüme faktörüne cevap olarak monosit ve makrofaj cevaplarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (120-122). PLGF-VEGFR1 sinyal yolağı aterosklerotik plaklarda makrofaj birikimini arttırdığı, romatoid artritte proinflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca dış retina

katmanında yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalığının patogeneğinde makrofaj ve mikroglia hücreleri birikir ve RPE atrofisine ve KNVM'ye neden olan inflamatuvar ve anjiogenik faktörlerin salınımına yol açar. PLGF-VEGFR1 yolağı bu hücreler üzerinden potent kemoatraktan olarak görev yapar (123).

### **2.11. Nöropilinler (NP-1 VE NP-2)**

NP-1 ve NP-2 reseptörlerinin hücre içi tirozin kinaz bölümü yoktur. Bu reseptörler, nöron ve akson gelişimi için gerekli olan semaforinlere bağlanırlar. VEGF-A, VEGF-B ve PLGF ligandları NP-1'e, VEGF-A, VEGF-C ve PLGF ise NP-2'ye bağlanır (116, 124). Yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki, NP-1 primer olarak arteryel endotel hücrelerinde, NP-2 ise venöz ve lenfatik endotel hücreleri üzerinde yer almaktadır (125).

Embriyonel gelişim sırasında NP-1 reseptörü sinir, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemleri için gereklidir (126). Yetişkinlerde ise bu reseptör endotel, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, kemik iliğı ve tümör hücrelerinde üretilmektedir. NP-1 gibi, NP-2 de benzer dokularda sentezlenir. NP-1 geni 10. kromozomda, NP-2 ise 2. kromozomda bulunur, her iki gen de 17 ekzon içerir. Nöropilinler tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşir ve bu nedenle koreseptör olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda pterjiyum dokusunda sadece kan damarlarında artış değil, lenfatik damarlarda da açık bir şekilde artış gösterilmiştir (127). Ling ve ark tarafından yapılan bir çalışmada lenfatik mikrodamar dansitesi (LMVD) pterjiyum rekürrensi için bağımsız bir risk faktörü ve değerli bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda Fukuhara ve ark.tarafından bir başka çalışmada ise VEGF-C ve VEGF-C reseptör sinyal yolağının lenfanjiyogeneze giden süreci aktiflediğı ve pterjiyum gelişimiyle bağlantılı olduğunu ispat etmiştir (128).

NP-2 reseptörü NP-1'den farklı olarak VEGF-C ile koreseptör olarak davranır. Son zamanlarda birçok çalışma NP-2'nin tümör ilişkili lenfanjiyogenez ve lenfatik metastaza olan etkisi üzerinde durmuştur (129).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında 2018 – 2020 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında pterjyum cerrahisi uygulanan hastaların dosya kayıtları ve muayene bulguları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, sistemik hastalıklar vb.) ve muayene bulguları dosyalarında mevcuttu. Hastalara klinikte oftalmolojik muayene kapsamında yapılan; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayeneleri incelendi. Primer nazal pterjyum tanısı ile otogreftli pterjyum cerrahisi uygulanan hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Aynı dönemde konjonktival nevüs eksizyonu yapılan hastaların dosya kayıtları ve muayene bulguları retrospektif olarak tarandı ve çalışma kriterlerine uyan hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Her iki grupta yer alan olgulara ait patolojik blok ve preparatlar arşivden çıkarıldı. Çalışma grubunda yer alan olguların pterjyum dokusundan elde edilen preparatlar ve kontrol grubunda yer alan olguların nevüse komşu temiz konjonktiva dokularından elde edilen preparatlar immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.11.2020 tarihli 2020/1492 karar sayısı ile alındı.

Çalışmaya kimyasal veya termal oküler yaralanma öyküsü olan, geçmişte refraktif cerrahiler de dahil oküler veya peri-oküler cerrahi öyküsü olan, kontakt lens kullanan, oküler yüzey hastalığı olan, üveit, glokom gibi eşlik eden oküler patolojisi olan, sistemik otoimmün veya bağ dokusu hastalığı olan ve topikal oküler ilaç kullanan hastalar dahil edilmedi. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların sadece primer nazal pterjyum mevcut olup, temporal pterjyum ve rekürren pterjyum olguları dahil edilmedi.

#### **Patolojik İnceleme**

Preparatlar %10'luk nötral tamponlu formalinde tespit edildi. Rutin doku takibi sonrası parafin bloklara gömülü bloklardan hazırlanan 5 mikrometre kalınlığında ve hematoksilin-eozin boyalı preparatlar tekrar incelendi. İmmünohistokimyasal boyama Avidin-Biyotin kompleks sistemi kullanılarak yapıldı. Bu yöntem için seçilen bloklardan mikrotom cihazıyla (LeicaBiosystems RM2245 Semi Automated Microtome) hazırlanan 5 mikrometre kalınlığındaki kesitler poly-L-lysin kaplı lamlara alınarak oda ısısında bekletildi.

Tüm kesitlere, primer antikorlar olan 1/100 dilüe PLGF (abcam Cambridge Science Park, UK), 1/100 dilüe NP-1 ve NP-2 (Abcam Cambridge Science Park, UK) immunhistokimyasal boyaları uygulandı. Kontrol grubu ise konjonktival nevüs eksizyonu sırasında lezyon kenarından eksize edilerek normal konjonktiva dokusundan oluşturuldu. Elde edilen bu doku aynı yöntemle immunhistokimyasal olarak boyanarak kontrol grubu oluşturuldu.

İmmunhistokimyasal boyama sonrası lamalar ışık mikroskopunda (Olympus BX53) değerlendirildi. Lam üzerindeki tüm pterjiyum doku alanı tarandı. Pterjiyum hücrelerinin epitel, endotel, stroma ve iltihap hücre elemanların boyanma şiddeti skorlaması ve ekspresyon yüzdesi uzman bir patolog tarafından yapıldı.

### **İmmunhistokimyasal Boyama**

1. Poly-L-lysin kaplı lama alınan kesitler bir gece 37 C° etüvde bekletildi.
2. Preperatlar 30 dakika 56 C° etüvde bulunan ksilolde ve 15 dakika da oda sıcaklığında deparafinize edildi.
3. Azalan oranlarda alkol serilerinde rehidrate edildi.
4. Kesitler önceden hazırlanmış olan ve pH'ı 7.2 olan "phosphate-buffer-saline"(PBS) solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
5. Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilebilmesi için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit damlatılarak 5 dakika bekletildi.
6. Kesitler 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
7. "Sitrat Buffer" (pH:6.0) solüsyon dolu kaplara yerleştirilerek mikrodalga fırında 750 watt'da 5 dakika, 500 watt'da 2x5 dakika süre ile inkübasyon işlemi yapıldı. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlandı.
8. Kaynatmadan sonra kesitler oda ısısında soğumaya bırakıldı.
9. Kesitler 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
10. Her bir kesitin üzerine primer antikor solüsyonu dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve 1 saat bekletildi.
11. Kesitler 5 dakika PBS solüsyonunda yıkanarak bağlanmış antikorlar uzaklaştırıldı.
12. Biotine bağlayıcı sekonder antikor eklendi ve 10 dakika bekletildi.

13. Kesitler 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
14. Kesitlere “streptovidin peroksidaz” solüsyonu damlatılarak 10 dakika beklendi.
15. Kesitler 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
16. Renk verecek görüntüyü sağlamak için “diaminobenzidin tetraklorid” damlatıldı ve kahverengi renk gözlenene kadar bekletildi.
17. Çeşme suyunda 5 dakika yıkandı.
18. Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyama yapıldı.
19. Çeşme suyunda 5 dakika yıkandı.
20. Dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kaplandı.
21. Boyanma aşamasından sonra kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX53, Tokyo, Japan) altında 4, 10, 20 ve 40’lık büyütme oranlarında, uzman bir patolog tarafından, klinik bilgilere kör olarak incelendi.
22. Buna göre yüzey epitelinde, epitel altı damar endotelinde, stromada ve epitel altı stromadaki makrofaj ve iltihap hücrelerinin sitoplazmalarındaki kahverenkli reaksiyon pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi. Bu reaksiyonun kuvveti 0-3 arası gruplandırıldı (Tablo-1). Pterjiyum dokusunun tüm alanlarındaki boyanan epitel, endotel, stroma ve iltihap hücresi oranları da ayrıca yüzde olarak tespit edildi.

**Tablo 1.** Boyanma Şiddeti Sınıflaması

<b>Skor</b>	<b>Boyanma Şiddeti</b>
0	Boyanma yok
1	Zayıf boyanma
2	Orta derece boyanma
3	Güçlü boyanma

## **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için IBM SPSS istatistik yazılımının 20.0 versiyonu (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. İki grup arasında normal dağılıma uyan ve uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için sırasıyla bağımsız örneklem – t testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. İki grup arasında kategorik verilerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi kullanıldı. İki yönlü  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

##### DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen retrospektif olarak incelenen 42 pterjiyum hastasının 19'u erkek, 23'ü kadın idi. Hastaların yaş ortalaması  $55.36 \pm 14.7$  yıl idi. Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan 20 hastanın 10'u erkek, 10'u kadın ve yaş ortalaması  $50.10 \pm 12.08$  yıl idi (Tablo 2). Tüm pterjiyum olguları nazal yerleşimli primer pterjiyuma sahip olup tamamı ilk kez pterjiyum cerrahisi uygulanan olgulardı.

**Tablo 2.** Demografik Özellikler

	<b>Pterjiyum Grubu</b> (n=42)	<b>Kontrol Grubu</b> (n=20)	<b>P</b>
<b>Yaş (Yıl) (ort±SS)</b>	55.36±14.72	50.10±12.08	0.300*
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek (n, %)</b>	19, %45.2	10, %50	0.786**
<b>Kadın (n, %)</b>	23, %54.8	10, %50	

\*Bağımsız örneklem – t testinde istatistiksel anlamlılık

\*\* Pearson Ki-kare testinde istatistiksel anlamlılık

42 pterjiyum ve 20 normal konjonktiva dokusundan alınan örneklerin boyanması sonucu elde edilen veriler;

##### PLGF

Epitel hücrelerindeki boyanma yüzdesi pterjiyum dokusunda ortalama  $\%26.88 \pm 20.98$ , kontrol grubunda  $\%2.00 \pm 2.31$  oranında idi. Pterjiyum epitelindeki boyanma yüzdesi normal konjonktiva epiteline göre anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 1'inde ( $\%2.4$ ) grade 0, 21'inde ( $\%50$ ) grade 1, 17'sinde ( $\%40.5$ ) grade 2, 3'ünde ( $\%7.1$ ) grade 3 olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise 10 preparatta ( $\%50$ ) grade 0, 10 preparatta ( $\%50$ ) grade 1 olarak tespit

edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $1.52 \pm 0.67$ , kontrol grubunda grade  $0.50 \pm 0.53$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

Endotel hücrelerindeki boyanma yüzdesi pterjiyum dokusunda ortalama  $\%34.45 \pm 24.02$ , kontrol grubunda  $\%1.40 \pm 2.01$  oranında idi. Pterjiyum endotelindeki boyanma yüzdesi normal konjonktiva epitelindekinden anlamlı olarak daha fazla tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarında grade 0 hiç yokken, 21’inde ( $\%50$ ) grade 1, 20’sinde ( $\%47.6$ ) grade 2, 1’inde ( $\%2.4$ ) grade 3 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise 10 preparatta ( $\%50$ ) grade 0, 10 preparatta ( $\%50$ ) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $1.52 \pm 0.55$ , kontrol grubunda grade  $0.50 \pm 0.53$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

Stroma hücrelerindeki boyanma yüzdesi pterjiyum dokusunda ortalama  $\%14.79 \pm 15.94$ , kontrol grubunda  $\%0.60 \pm 0.84$  oranında idi. Pterjiyum stromasındaki boyanma yüzdesi normal konjonktiva epitelindekinden anlamlı olarak fazla tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 8’inde ( $\%19$ ) grade 0 iken, 22’sinde ( $\%52.4$ ) grade 1, 11’inde ( $\%26.2$ ) grade 2, 1’inde ( $\%2.4$ ) grade 3 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise 12 preparatta ( $\%60$ ) grade 0, 8 preparatta ( $\%40$ ) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $1.12 \pm 0.74$ , kontrol grubunda grade  $0.40 \pm 0.52$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.005$ ).

İltihap hücrelerindeki boyanma yüzdesi pterjiyum dokusunda ortalama  $\%42.57 \pm 31.78$ , kontrol grubunda  $\%1.00 \pm 1.56$  oranında idi. Pterjiyum dokusundaki iltihap hücresi boyanma yüzdesi normal konjonktivadaki iltihap hücrelerinden anlamlı olarak fazla tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 3’ünde ( $\%7.1$ ) grade 0, 15’inde ( $\%35.7$ ) grade 1, 15’inde ( $\%35.7$ ) grade 2, 9’unda ( $\%21.4$ ) grade 3 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise 10 preparatta ( $\%50$ ) grade 0, 10 preparatta ( $\%50$ ) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama

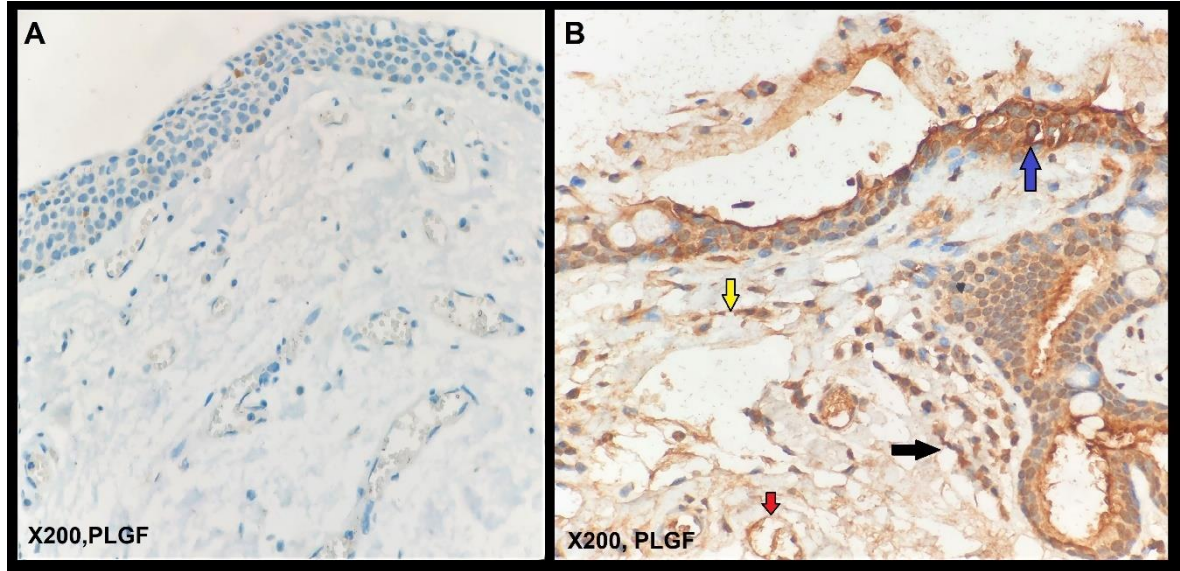
yoğunluk grade  $1.71\pm 0.89$ , kontrol grubunda grade  $0.50\pm 0.53$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ).

**Tablo 3.** PLGF düzeyinin pterjiyum dokusu ile normal konjonktiva epitel, endotel, stroma ve iltihap hücrelerinin yüzdesel boyanma oranı ve boyanma şiddeti olarak karşılaştırılması

	<b>Pterjiyum Grubu</b> (n=42)	<b>Kontrol Grubu</b> (n=20)	<b>P*</b>
<b>PLGF Epitel Yüzdesi (ort±SS)</b>	26.88±20.98	2.00±2.31	<b>&lt;0.001</b>
<b>PLGF Epitel Grade (ort±SS)</b>	1.52±0.67	0.50±0.53	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	1, %2.4	10, %50	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	21, %50	10, %50	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	17, %40.5	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	3, %7.1	0, %0	
<b>PLGF Endotel Yüzdesi (ort±SS)</b>	34.45±24.02	1.40±2.01	<b>&lt;0.001</b>
<b>PLGF Endotel Grade (ort±SS)</b>	1.52±0.55	0.50±0.53	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	0, %0	10, %50	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	21, %50	10, %50	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	20, %47.6	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	1, %2.4	0, %0	
<b>PLGF Stroma Yüzdesi (ort±SS)</b>	14.79±15.94	0.60±0.84	<b>0.001</b>
<b>PLGF Stroma Grade (ort±SS)</b>	1.12±0.74	0.40±0.52	<b>0.005</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	8, %19	12, %60	

<b>Grade 1 (n, %)</b>	22, %52.4	8, %40	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	11, %26.2	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	1, %2.4	0, %0	
<b>PLGF İltihap Yüzdesi (ort±SS)</b>	42.57±31.78	1.00±1.56	<b>&lt;0.001</b>
<b>PLGF İltihap Grade (ort±SS)</b>	1.71±0.89	0.50±0.53	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	3, %7.1	10, %50	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	15, %35.7	10, %50	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	15, %35.7	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	9, %21.4	0, %0	

*\*Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık*



**Şekil 7.** Çalışma ve kontrol gruplarında PLGF boyanmasında pterijyum grubunda fark izleniyor (kahverengi sitoplazmik reaksiyon). Mavi ok: epitel, siyah ok: iltihap hücresi, kırmızı ok: damar, sarı ok: stroma hücresi (A: Kontrol Grubu, B: Çalışma Grubu)

## NÖROPİLİN-1

Epitel hücrelerindeki boyanma yüzdesi ortalama pterjiyum dokusunda  $3.43 \pm 4.96$ , kontrol grubunda  $2.30 \pm 1.70$  oranında idi. Heriki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.730$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 16'sında (%38.1) grade 0, 20'sinde (%47.6) grade 1, 6'sında (%14.3) grade 2 iken grade 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Kontrol grubunda ise 10 preparatta (%50) grade 0, 10 preparatta (%50) grade 1 olarak bulunmuş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $0.76 \pm 0.69$ , kontrol grubunda grade  $0.80 \pm 0.69$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.716$ ).

Endotel hücrelerindeki boyanma yüzdesi ortalama pterjiyum dokusunda  $3.67 \pm 8.76$ , kontrol grubunda  $2.50 \pm 1.90$  oranında idi. Heriki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.121$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 21'inde (%50) grade 0, 19'unda (%45.2) grade 1, 2'sinde (%4.8) grade 2 iken grade 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Kontrol grubunda ise 4 preparatta (%20) grade 0, 16 preparatta (%80) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $0.55 \pm 0.59$ , kontrol grubunda grade  $0.80 \pm 0.42$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.147$ ).

Stroma hücrelerindeki boyanma yüzdesi pterjiyum dokusunda ortalama  $3.69 \pm 7.78$ , kontrol grubunda  $0.80 \pm 0.79$  oranında idi. Heriki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.524$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 28'inde (%66.7) grade 0 iken, 13'ünde (%31) grade 1, 1'inde (%2.4) grade 2 olarak tespit edilmiş olup grade 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Kontrol grubunda ise 8 preparatta (%40) grade 0, 16 preparatta (%60) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $0.36 \pm 0.53$ , kontrol grubunda grade  $0.60 \pm 0.52$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.147$ ).

İltihap hücrelerindeki boyanma yüzdesi pterjiyum dokusunda ortalama  $9.60 \pm 16.34$ , kontrol grubunda  $2.10 \pm 2.08$  oranında idi. Heriki grup arasındaki fark

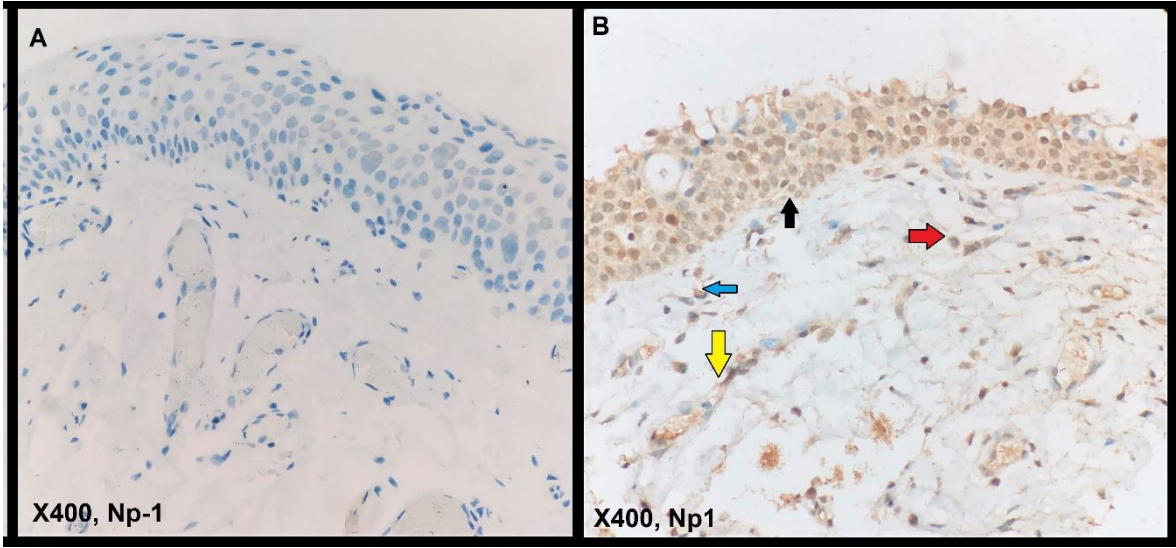
istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.624$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 17'sinde (%40.5) grade 0 iken, 17'sinde (%40.5) grade 1, 7'sinde (%16.7) grade 2, 1'inde grade 3 (%2.4) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise 4 preparatta (%20) grade 0, 16 preparatta (%80) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $0.81\pm 0.80$ , kontrol grubunda grade  $0.80\pm 0.42$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.780$ ).

**Tablo 4.** Nöropilin-1 düzeyinin pterjiyum dokusu ile normal konjonktiva epitel, endotel, stroma ve iltihap hücrelerinin yüzdesel boyanma oranı ve boyanma şiddeti olarak karşılaştırılması

	<b>Pterjiyum Grubu</b> (n=42)	<b>Kontrol Grubu</b> (n=20)	<b>P*</b>
<b>NP1 Epitel Yüzdesi (ort±SS)</b>	3.43±4.96	2.30±1.70	0.730
<b>NP1 Epitel Grade (ort±SS)</b>	0.76±0.69	0.80±0.42	0.716
<b>Grade 0 (n, %)</b>	16, %38.1	4, %20	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	20, %47.6	16, %80	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	6, %14.3	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	0, %0	0, %0	
<b>NP1 Endotel Yüzdesi (ort±SS)</b>	3.67±8.76	2.50±1.90	0.121
<b>NP1 Endotel Grade (ort±SS)</b>	0.55±0.59	0.80±0.42	0.147
<b>Grade 0 (n, %)</b>	21, %50	4, %20	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	19, %45.2	16, %80	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	2, %4.8	0, %0	

<b>Grade 3 (n, %)</b>	0, %0	0, %0	
<b>NP1 Stroma Yüzdesi (ort±SS)</b>	3.69±7.78	0.80±0.79	0.524
<b>NP1 Stroma Grade (ort±SS)</b>	0.36±0.53	0.60±0.52	0.147
<b>Grade 0 (n, %)</b>	28, %66.7	8, %40	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	13, %31	12, %60	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	1, %2.4	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	0, %0	0, %0	
<b>NP1 İltihap Yüzdesi (ort±SS)</b>	9.60±16.34	2.10±2.08	0.624
<b>NP1 İltihap Grade (ort±SS)</b>	0.81±0.80	0.80±0.42	0.780
<b>Grade 0 (n, %)</b>	17, %40.5	4, %20	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	17, %40.5	16, %80	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	7, %16.7	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	1, %2.4	0, %0	

*\*Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık*



**Şekil 8.** Çalışma ve kontrol gruplarında NP-1 boyamasında hafif bir reaksiyon izleniyor. Siyah ok: epitel, kırmızı ok: iltihap hücresi, sarı ok: damar, mavi ok: stroma hücresi (A: Kontrol Grubu, B: Çalışma Grubu)

## NÖROPİLİN-2

Epitel hücrelerindeki boyanma yüzdesi pterjiyum dokusunda ortalama  $35.98 \pm 26.66$ , kontrol grubunda  $2.40 \pm 2.32$  oranında idi. Pterjiyum epitelindeki boyanma yüzdesi normal konjonktiva epiteline göre anlamlı olarak fazla tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 21'inde (%50) grade 1, 17'sinde (%40.5) grade 2, 4'ünde (%9.5) grade 3 olarak tespit edilirken hiçbir olguda grade 0 yoğunluğa rastlanılmadı. Kontrol grubunda ise 6 preparatta (%30) grade 0, 14 preparatta (%70) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjiyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $1.60 \pm 0.66$ , kontrol grubunda grade  $0.70 \pm 0.48$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

Endotel hücrelerindeki boyanma yüzdesi ortalama pterjiyum dokusunda  $70.48 \pm 22.71$ , kontrol grubunda  $2.30 \pm 2.11$  oranında idi. Pterjiyum endotelindeki boyanma yüzdesi normal konjonktiva endoteline göre anlamlı olarak fazla tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjiyum preparatlarından 13'ünde (%31) grade 1, 21'inde (%50) grade 2, 8'inde (%19) grade 3 olarak tespit edilirken hiçbir dokuda grade 0'a rastlanılmadı. Kontrol grubunda ise 6 preparatta (%30) grade 0, 14 preparatta (%70)

grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $1.88 \pm 0.71$ , kontrol grubunda grade  $0.70 \pm 0.48$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

Stroma hücrelerindeki boyanma yüzdesi ortalama pterjyum dokusunda  $\%51.55 \pm 30.59$ , kontrol grubunda  $\%0.90 \pm 0.88$  oranında idi. Pterjyum stromasındaki boyanma yüzdesi normal konjonktiva stromasından anlamlı olarak fazla tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjyum preparatlarından 2'sinde ( $\%4.8$ ) grade 0 iken, 21'inde ( $\%50.0$ ) grade 1, 19'unda ( $\%45.2$ ) grade 2 iken hiçbir dokuda grade 3 yoğunluğa rastlanılmadı. Kontrol grubunda ise 8 preparatta ( $\%40.0$ ) grade 0, 6 preparatta ( $\%30.0$ ) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, 6 preparatta ( $\%30.0$ ) grade 2 olarak bulundu. Grade 3 boyanma ise hiçbir konjonktiva stromasında izlenmedi. Boyanma yoğunluğu ortalamasına baktığımızda pterjyum dokusunda ortalama yoğunluk grade  $1.40 \pm 0.59$ , kontrol grubunda grade  $0.60 \pm 0.52$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

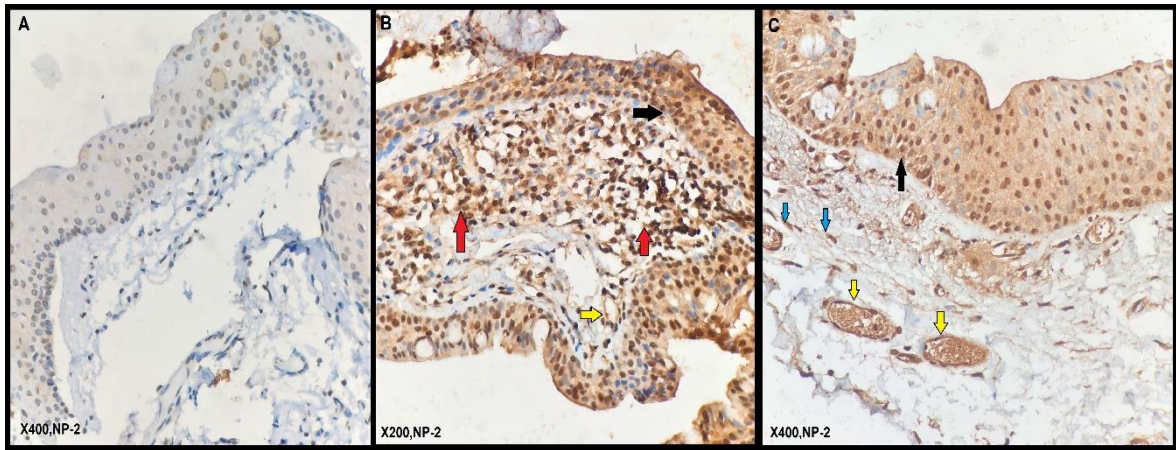
İltihap hücrelerindeki boyanma yüzdesi ortalama pterjyum dokusunda  $\%64.88 \pm 27.42$ , kontrol grubunda  $\%2.50 \pm 2.27$  oranında idi. Pterjyum iltihap hücrelerindeki boyanma yüzdesi normal konjonktiva iltihap hücrelerine göre anlamlı olarak daha fazla tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Boyanma yoğunluğu ise pterjyum preparatlarından 14'ünde ( $\%33.3$ ) grade 1, 12'sinde ( $\%28.6$ ) grade 2, 16'sında ( $\%38.1$ ) grade 3 olarak tespit edilirken hiçbir olguda grade 0 yoğunluğa rastlanılmadı. Kontrol grubunda ise 6 preparatta ( $\%30$ ) grade 0, 14 preparatta ( $\%70$ ) grade 1 olarak tespit edilmiş olup, grade 2 ve 3 yoğunluğa hiçbir dokuda rastlanılmadı. Her iki grup boyanma yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında pterjyum grubunda ortalama yoğunluk grade  $2.05 \pm 0.67$ , kontrol grubunda grade  $0.70 \pm 0.48$  olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 5.** Nöropilin-2 düzeyinin pterjiyum dokusu ile normal konjonktiva epitel, endotel, stroma ve iltihap hücrelerinin yüzdesel boyanma oranı ve boyanma şiddeti olarak karşılaştırılması

	<b>Pterjiyum Grubu</b> (n=42)	<b>Kontrol Grubu</b> (n=20)	<b>P*</b>
<b>NP2 Epitel Yüzdesi (ort±SS)</b>	35.98±26.66	2.40±2.32	<b>&lt;0.001</b>
<b>NP2 Epitel Grade (ort±SS)</b>	1.60±0.66	0.70±0.48	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	0, %0	6, %30	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	21, %50	14, %70	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	17, %40.5	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	4, %9.5	0, %0	
<b>NP2 Endotel Yüzdesi (ort±SS)</b>	70.48±22.71	2.30±2.11	<b>&lt;0.001</b>
<b>NP2 Endotel Grade (ort±SS)</b>	1.88±0.71	0.70±0.48	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	0, %0	6, %30	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	13, %31	14, %70	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	21, %50	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	8, %19	0, %0	
<b>NP2 Stroma Yüzdesi (ort±SS)</b>	51.55±30.59	0.90±0.88	<b>&lt;0.001</b>
<b>NP2 Stroma Grade (ort±SS)</b>	1.40±0.59	0.60±0.52	<b>0.001</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	2, %4.8	8, %40	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	21, %50	6, %30	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	19, %45.2	6, %30	

<b>Grade 3 (n, %)</b>	0, %0	0, %0	
<b>NP2 İltihap Yüzdesi (ort±SS)</b>	64.88±27.42	2.50±2.27	<b>&lt;0.001</b>
<b>NP2 İltihap Grade (ort±SS)</b>	2.05±0.85	0.70±0.48	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grade 0 (n, %)</b>	0, %0	6, %30	
<b>Grade 1 (n, %)</b>	14, %33.3	14, %70	
<b>Grade 2 (n, %)</b>	12, %28.6	0, %0	
<b>Grade 3 (n, %)</b>	16, %38.1	0, %0	

*\*Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık*



**Şekil 9.** Çalışma ve kontrol gruplarında NP-2 boyamasında pterijyum grubunda belirgin fark izleniyor (kahverengi sitoplazmik reaksiyon). Siyah ok: epitel, Kırmızı ok: iltihap hücresi, sarı ok: damar, mavi ok: stroma hücresi (A: Kontrol Grubu, B-C: Çalışma Grubu)

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda pterjiyum dokusunda Plasental Büyüme Faktörü, Nöropilin-1 ve Nöropilin-2 düzeylerini immünhistokimyasal olarak incelendi. PLGF ve NP-2 düzeylerini normal konjonktiva hücrelerine göre pterjiyum dokusu epitel, endotel, stromal ve iltihap hücrelerinde anlamlı olarak yüksek olarak tespit ettik. Ancak NP-1 düzeylerinde her iki doku arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Pterjiyum patogenezinde önemli etkenlerden biri de anjiyogenezdir. Buna göre anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasında var olan dengenin bozulmasıyla neovaskülarizasyon oluşmaktadır. Pterjiyum gelişimi de bu neovaskülarizasyona bağımlı bir prosestir. Yani pterjiyum gelişiminde anjiyogenik stimülatörler ile inhibitör faktörlerin değişimleri önemli rol oynamaktadır. Seifert ve Sekunda 26 pterjiyum olgusunun 11'inde (%42.3) intraepitelyal kapiller damarları tanımlamışlardır ve pterjiyum patogenezindeki neovaskülarizasyonu tespit etmişlerdir (130). Literatürde pterjiyum dokusunda en çok çalışılan ve hastalıkla ilişkisi gösterilmiş molekül VEGF'dir. Bu molekül neovaskülarizasyonda rol alan en önemli potent anjiyogenik faktördür (131, 132). Birçok çalışmada pterjiyum örneklerinin immünhistokimyasal olarak boyanmasıyla VEGF analizi yapılmıştır. Marcovich ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pterjiyum epitel, endotel ve stroma hücrelerinde normal konjonktivaya göre VEGF'in aşırı ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (133). Lee ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada hem immünhistokimyasal yöntemle hem de ELİSA yöntemiyle pterjiyum dokusu incelendiğinde pterjiyum epitelinde yüksek konsantrasyonda VEGF düzeylerine rastlanılmıştır (4). Jin J ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pterjiyum dokusunda endojen anjiyogenik inhibitör olan pigment epiteli derive faktörün (PEDF) azaldığı, VEGF'in ise artmış olduğu gösterilmiştir (134). Başka bir çalışmada ise pterjiyum dokusunda yüksek oranda proliferasyon olduğu, VEGF-A, Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), eritropoetin reseptör oranlarının normal konjonktiva dokusuna göre yüksek miktarda olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerin yüksekliği de pterjiyum dokusunun korneal uzanımı ve yüksek oranda vasküler yapılanmasını (anjiyogenez) açıklamaktadır (42, 135-137). VEGF monoklonal antikoru olan Bevacizumab'ın neovaskülarizasyonu baskılayarak pterjiyum progresyonu ve nüksünü önlemede etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (106, 138). Ayrıca inflamatuvar ve anjiyogenetik proseslerde rolü olan matriks metalloproteinazlar da pterjiyum dokusunda tespit edilmiştir (139).

Pterjiyum gelişiminde inflamasyonun da anahtar role sahip olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir. UV-B radyasyona bağlı olarak IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi sitokinlerin pterjiyum dokusunda artmış ekspresyonu gösterilmiştir (140, 141). Chiang ve ark. pterjiyum dokusunda artmış COX-2 düzeylerini tespit etmiş ve pterjiyum gelişim sürecinde rol alan inflamatuvar kaskadın stimülasyonundan sorumlu tutmuşlardır (70). Ayrıca normal konjonktiva dokusuyla karşılaştırıldığında pterjiyum dokusunda artmış CD4 ve CD8 T lenfosit infiltrasyonunu tespit eden çalışmalar da mevcuttur (142, 143).

PLGF; VEGF ailesinin bir üyesidir ve anjiyogenezden sorumludur. Ayrıca ekstraselüler matriks proliferasyonundan ve migrasyonundan da sorumlu olduğu bildirilmiştir (144). Yarışmalı olarak VEGFR-1'e bağlanır ve VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanmasını ve aktivasyonunu artırır. Bu özellikleriyle güçlü bir anjiyogenik faktör olduğu belirtilmiştir (115). Bunların yanında VEGFR sinyal yolağından bağımsız bir şekilde PLGF nöropilin reseptörlerine de bağlanarak anjiyogenezi hızlandırdığı ve endotelial sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (145).

Literatürde birçok çalışmada PLGF ve koreseptörlerinin aktive ettiği yolakların proliferatif diyabetik retinopati, YBMD ve KNVM oluşumu gibi retinal patolojilerde rolü olduğu gösterilmiştir (118, 119). Bu özelliklerinden dolayı PLGF molekülü retinal patolojilerde terapötik bir hedef olabilir. Günümüzde halen devam etmekte olan bir çalışmada diyabetik makula ödeminde rekombinan insan anti-PLGF antikoru (Oxuran) denenmektedir (146).

Bunlara ek olarak PLGF birçok patolojide inflamasyonun indüksiyonuyla ilişkilidir ve bu büyüme faktörüne cevap olarak monosit ve makrofaj cevaplarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. PLGF-VEGFR1 sinyal yolağı aterosklerotik plaklarda makrofaj birikimini arttırdığı, romatoid artrit proinflamatuvar mediatörlerinin salınımına yol açtığı bildirilmiştir (120-122,147). Perelman ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada PLGF'nin monosit ve makrofaj aktivasyonunu regüle ederek; IL-1 $\beta$ , IL-8 ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar kemokinlerin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (148).

Dış retina katmanında YBMD hastalığının patogenezinde makrofaj ve mikroglia hücreleri birikir ve RPE atrofisine ve KNV'ye neden olan inflamatuvar ve anjiyogenik faktörlerin salınımına yol açar. PLGF-VEGFR1 yolağı bu hücreler üzerinden potent kemoatraktan olarak görev yapar. Balser ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PLGF-

VEGFR1 kompleksinin blokajı ile makrofaj infiltrasyonunu azalttığı ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (123). Ayrıca KNV lezyonlarına sahip fare modellerinde yapılan başka bir çalışmada sistemik anti-PLGF tedavisi uygulandığında lezyon kenarındaki makrofaj infiltrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (149).

Yaptığımız bu çalışmada pterjiyumun her katmanındaki PLGF düzeylerinin yüksek bulunması pterjiyum etiyojisinde önemli bir yeri olan anjiyogenezi ve inflamasyonu desteklemektedir. Böylece hem pterjiyum patofizyolojisinde PLGF ile ilgili yeni yollar bulunması adına hem de PLGF molekülüne yönelik yeni tedavi stratejileri bulma adına önemli bir literatür katkısı verdiğimizizi düşünmekteyiz.

Lenfanjiyogenez lenfatik damarların gelişimine verilen addır ve tümör gelişimi, tümör metastazı, inflamatuvar hastalıklar gibi birçok prostesten sorumludur. Son zamanlarda lenfanjiyogenezi hızlandıran birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri VEGF-C ve onun reseptörü olan VEGFR-3'tür. VEGF-C lenfanjiyogenezi indüklemesinin yanında IL-17, IL-1B gibi inflamatuvar sitokinlerin, makrofaj ve mast hücrelerinin up-regulasyonundan sorumludur. Bu hücreler de lenfatik damar gelişimi sırasındaki inflamasyonu stimüle eder. VEGFR-3 çoğunlukla lenfatik endotel hücrelerin yüzeyinde sentezlenir. Paavonen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik yara iyileşme sürecinde VEGFR-3 molekülünün lenfatik damar endotelinde arttığı tespit edilmiştir (150). Maligniteler, inflamasyon ve doku hasarına yol açan patolojik lenfanjiyogenez VEGFR-3 sinyal yolağının bloke edilmesiyle inhibe edilir (151-154). Başka bir çalışmada meme kanserinde intratümöral lenfanjiyogenezden sorumlu faktörün VEGF-C/VEGFR-3 aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (155).

Son yıllarda pterjiyum gelişiminde lenfanjiyogenezin de önemli bir rolünün olduğu üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda pterjiyum dokusunda sadece kan damarlarında artış değil, lenfatik damarlarda da açık bir şekilde artış gösterilmiştir. Lin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lenfatik mikrodamar dansitesinin (LMVD) pterjiyum rekürrensi için bağımsız bir risk faktörü ve değerli bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (104). 96 pterjiyum olgusuyla yapılan bir çalışmada unilateral nazal pterjiyum dokuları incelenmiş, pterjiyum grade'inin şiddeti arttıkça dokulardaki lenfatik mikrodamar yoğunluğunun da arttığı tespit edilmiştir (127). Son zamanlarda Fukuhama ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise VEGF-C ve VEGFR-3 reseptör sinyal yolağının lenfanjiyogeneze giden süreci aktifleştirdiği ve pterjiyum gelişimiyle bağlantılı olduğu ispat edilmiştir. Bahsedilen çalışmada hem VEGF-C hem de VEGFR-3 seviyeleri

pterjiyum dokusunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna dayanarak pterjiyum epitel hücreleri VEGF-C üreterek VEGFR-3 üzerinden lenfanjiyogenezi tetiklediği hipotezini ortaya atmışlardır (128).

Nöropilin-1 ve Nöropilin-2 farklı çeşitlilikte VEGF üyesi ve semoforin ailesi üyeleriyle etkileşim içinde olan reseptörlerdir. VEGF ailesi içinde NP-1 VEGF-A165, VEGF-B, E ve PLGF; NP-2 ise VEGF-A165, VEGF-A145, VEGF-C ve PLGF üzerinde etkilidir. Reseptör etkileşimi düzeyinde baktığımızda NP-2'nin VEGF-C ile ilişkili olan asıl molekül olduğunu söylemek mümkündür. Ayrıca yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki, NP-1 primer olarak arteriyel endotel hücrelerinde, NP-2 ise venöz ve lenfatik endotel hücreleri üzerinde yer aldığı gösterilmiştir (125).

NP-2 reseptörü VEGF-C ile koreseptör olarak davranır (156). Son zamanlarda birçok çalışma NP-2'nin tümör ilişkili lenfanjiyogenez ve lenfatik metastaza olan etkisi üzerinde durmuştur. Kolorektal kanser, pankreatik adenokarsinom ve mide kanseri gibi çeşitli malignitelerde NP-2'nin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Bu artmış ekspresyon tümör progresyonu ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (157-159). Caunt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada erişkinlerde tümör lenfanjiyogenezinin aktive olmasında NP-2'nin sorumlu olduğu ve bu molekülün blokajına yönelik tedavilerin bu alanda fayda sağladığı belirtilmiştir. Tang ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise preoperatif NP-2 blokajının yüksek riskli korneal transplantasyonda greftin ömrünü uzattığı gösterilmiştir (129, 160).

Pterjiyum dokusunu normal konjonktiva ile karşılaştırdığımız çalışmamızda NP-2 molekülünü PLGF gibi tüm katmanlarda hem alansal yüzde hem de yoğunluk olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit ettik. Bu durum pterjiyum patogenezinde en önemli argüman olan anjiyogenezin dışında lenfanjiyogenezin de bir diğer önemli argüman olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta ve kontrol gruplarında yer alan olgu sayılarının az olmasıdır. Daha geniş gruplarla yapılan çalışmalar sonuçların güvenilirliği açısından daha anlamlı olacaktır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak NP-1, NP-2 ve PLGF düzeylerinin pterjiyum dokusunda ilk kez değerlendirildiği alışmamızda, NP-1 düzeyi normal konjonktiva ve pterjiyum dokusu arasında anlamlı bir fark göstermezken, PLGF ve NP-2 düzeyleri hem alansal oran olarak hem de yoğunluk anlamında pterjiyum dokusunda anlamlı derecede daha fazla tespit edilmiştir. Bu durum NP-2 ve PLGF moleküllerinin pterjiyum progresyonu ve postoperatif nüksleri önlemede gelecekte birer terapötik hedef olabileceğini akla getirmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Sir Stewart Duke-Elder. System of Ophthalmology. G. Britain. : The VC Mossy Company ; 1970.
2. Ergin A, Bozdoğan Ö. Study on tear function abnormality in pterygium. Ophthalmologica. 2001;215(3):204-8.
3. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. The ocular surface. 2008;6(1):24-43.
4. Lee DH, Cho HJ, Kim JT, Choi JS, Joo C-K. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. Cornea. 2001;20(7):738-42.
5. Cameron ME. Histology of pterygium: an electron microscopic study. British journal of ophthalmology. 1983;67(9):604-8.
6. Karalezli A. Pterijium ve Tedavisi. In: O'dwyer PA, Akova YA, editors. Temel Göz Hast. 3.Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 227–32.
7. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. 3rd ed. China: Mosby, Elsevier; 2011.
8. Nischal K PA. Conjunctiva. In: Kanskii JJ BB, editor. Clinical ophthalmology : asystematic approach. 7th ed. Edinburg: Elsevier Saunders; 2011. p. 163-4.
9. Skolnick CA GM. Management of pterygium. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editor. Cornea 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2005. p. 1749-61.
10. Tan DT, Chee SP, Dear KB, Lim AS. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. Archives of ophthalmology. 1997;115(10):1235-40.
11. Gazzard G, Saw SM, Farook M, Koh D, Widjaja D, Chia S, et al. Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. British Journal of Ophthalmology. 2002;86(12):1341-6.
12. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SK, Tan DT. The prevalence and risk factors for pterygium in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar survey. American journal of ophthalmology. 2001;131(2):176-83.

13. Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *The British journal of ophthalmology*. 1993;77(11):734.
14. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *British Journal of Ophthalmology*. 1984;68(5):343-6.
15. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Llodes J, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta ophthalmologica*. 2015;93(8):e605-e14.
16. Can ME, Can GD, Cagil N, Cakmak HB, Sungu N. Urgent therapeutic grafting of platelet-rich fibrin membrane in descemetocele. *Cornea*. 2016;35(9):1245-9.
17. Gümüş E, Yaşar İ. Pterjium oluşmasında mesleğin etkileri. *Turk J Ophthalmol*. 2013;43:245-9.
18. Gumus E, Yasar I. The Effects of Job on the Development of pterygium/Pterjium olusmasinda meslegin etkileri. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2013;43(4):245-50.
19. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(3):289-92.
20. Rong SS, Peng Y, Liang YB, Cao D, Jhanji V. Does cigarette smoking alter the risk of pterygium? A systematic review and meta-analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(10):6235-43.
21. Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Survey of ophthalmology*. 2018;63(5):719-35.
22. Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic epidemiology*. 1999;6(3):219-28.
23. Ophthalmic pathology and intraocular tumors. *American Academy of Ophthalmology Basic and clinical science course*. San Francisco, California 2007-2008.
24. Chan CM, Liu YP, Tan DT. Ocular surface changes in pterygium. *Cornea*. 2002;21(1):38-42.

25. Touhami A, Di Pascuale MA, Kawatika T, Del Valle M, Rosa R, Dubovy S, et al. Characterisation of myofibroblasts in fibrovascular tissues of primary and recurrent pterygia. *British journal of ophthalmology*. 2005;89(3):269-74.
26. Kim KW, Park SH, Kim JC. Fibroblast biology in pterygia. *Experimental eye research*. 2016;142:32-9.
27. Karai I, Horiguchi S. Pterygium in welders. *British journal of ophthalmology*. 1984;68(5):347-9.
28. Hilgers JH. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. *American journal of ophthalmology*. 1960;50(4):635-44.
29. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Emmett EA. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Archives of Ophthalmology*. 1989;107(10):1481-4.
30. Wang IJ, Hu FR, Chen PJ, Lin CT. Mechanism of abnormal elastin gene expression in the pinguecular part of pterygia. *The American journal of pathology*. 2000;157(4):1269-76.
31. Taylor HR, West S, Muñoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM. The long-term effects of visible light on the eye. *Archives of ophthalmology*. 1992;110(1):99-104.
32. Chao SC, Hu DN, Yang PY, Lin CY, Nien CW, Yang SF, et al. Ultraviolet-A irradiation upregulated urokinase-type plasminogen activator in pterygium fibroblasts through ERK and JNK pathways. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(2):999-1007.
33. Zhou WP, Zhu YF, Zhang B, Qiu WY, Yao YF. The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia. *Molecular medicine reports*. 2016;14(1):3-15.
34. Cardenas-Cantu E, Zavala J, Valenzuela J, Valdez-García JE. Molecular basis of pterygium development. *Seminars in ophthalmology*. 2016;31(6):567-583.
35. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(13):4142-9.

36. Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Active matrilysin (MMP-7) in human pterygia: potential role in angiogenesis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(9):1963-8.
37. Li DQ, Lee SB, Gunja-Smith Z, Liu Y, Solomon A, Meller D, et al. Overexpression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(1):71-80.
38. Yang SF, Lin CY, Yang PY, Chao SC, Ye YZ, Hu DN. Increased expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) in pterygia and pterygium fibroblasts with disease progression and activation of protein kinase C. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(10):4588-96.
39. Di Girolamo N, Coroneo M, Wakefield D. Epidermal growth factor receptor signaling is partially responsible for the increased matrix metalloproteinase-1 expression in ocular epithelial cells after UVB radiation. *The American journal of pathology*. 2005;167(2):489-503.
40. Dushku N, Hatcher SL, Albert DM, Reid TW. p53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(12):1593-9.
41. Chen PL, Cheng YW, Chiang CC, Tseng SH, Chau PS, Tsai YY. Hypermethylation of the p16 gene promoter in pterygia and its association with the expression of DNA methyltransferase 3b. *Mol Vis*. 2006;12(141):1-1416.
42. Kase S, Takahashi S, Sato I, Nakanishi K, Yoshida K, Ohno S. Expression of p27 (KIP1) and cyclin D1, and cell proliferation in human pterygium. *British journal of ophthalmology*. 2007;91(7):958-61.
43. Tan DT, Tang WY, Liu YP, Goh HS, Smith DR. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(2):212-6.
44. Detorakis E, Sourvinos G, Tsampralakis J, Spandidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82(11):1324-8.
45. Detorakis ET, Sourvinos G, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea*. 2001;20(2):164-7.

46. Ishioka M, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K. Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica*. 2001;215(3):209-11.
47. Goldberg L, David R. Pterygium and its relationship to the dry eye in the Bantu. *British Journal of Ophthalmology*. 1976;60(10):720-1.
48. Nakagami T, Murakami A, Okisaka S, Ebihara N. Mast cells in pterygium: number and phenotype. *Japanese journal of ophthalmology*. 1999;43(2):75-9.
49. Holland, E. J., Mannis, M. J., Lee, W. B. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film*. Elsevier; 2013.
50. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye*. 1989;3(2):218-26.
51. Livezeanu C, Craitoiu MM, Manescu R, Mocanu C, Craitoiu S. Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(3):837-44.
52. Kuwano M, Fukushi J, Okamoto M, Nishie A, Goto H, Ishibashi T, et al. Angiogenesis factors. *Internal medicine*. 2001;40(7):565-72.
53. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(6):2430-7.
54. Riau AK, Wong TT, Finger SN, Chaurasia SS, Hou AH, Chen S, et al. Aberrant DNA methylation of matrix remodeling and cell adhesion related genes in pterygium. *PloS one*. 2011;6(2):e14687.
55. Kau HC, Tsai CC, Lee CF, Kao SC, Hsu WM, Liu JH, et al. Increased oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxy-guanosine, in human pterygium. *Eye*. 2006;20(7):826-31.
56. Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Ophthalmic Literature*. 1995;1(48):50.
57. Kau HC, Tsai CC, Hsu WM, Liu JH, Wei YH. Genetic polymorphism of hOGG1 and risk of pterygium in Chinese. *Eye*. 2004;18(6):635-9.
58. Tsai YY, Lee H, Tseng SH, Cheng YW, Tsai CH, Wu YH, et al. Null type of glutathione S-transferase M1 polymorphism is associated with early onset pterygium. *Mol Vis*. 2004;10:458-61.

59. Tan DT, Lim AS, Goh HS, Smith DR. Abnormal expression of the p53 tumor suppressor gene in the conjunctiva of patients with pterygium. *American journal of ophthalmology*. 1997;123(3):404-5.
60. Detorakis ET, Zafiropoulos A, Arvanitis DA, Spandidos DA. Detection of point mutations at codon 12 of KI-ras in ophthalmic pterygia. *Eye*. 2005;19(2):210-4.
61. Tsai YY, Chiang CC, Yeh KT, Lee H, Cheng YW. Effect of TIMP-1 and MMP in pterygium invasion. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(7):3462-7.
62. Ioachim-Velogianni E, Tsironi E, Agnantis N, Datsaris G, Psilas K. HLA-DR antigen expression in pterygium epithelial cells and lymphocyte subpopulations: an immunohistochemistry study. *German journal of ophthalmology*. 1995;4(2):123-9.
63. Ribatti D, Nico B, Maxia C, Longo V, Murtas D, Mangieri D, et al. Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously in human pterygium. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2007;11(3):585-9.
64. John-Aryankalayil M, Dushku N, Jaworski CJ, Cox CA, Schultz G, Smith JA, et al. Microarray and protein analysis of human pterygium. *Mol Vis*. 2006;12(1):55-64.
65. Ye J, Song YS, Kang SH, Yao K, Kim JC. Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. *Eye*. 2004;18(8):839-43.
66. Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda KH, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, et al. Characterization and distribution of bone marrow-derived cells in mouse cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(2):497-503.
67. Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *The American journal of pathology*. 2011;178(2):817-27.
68. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(3):634-40.
69. Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor- $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pterygium. *Acta histochemica*. 1996;98(2):195-201.

70. Chiang CC, Cheng YW, Lin CL, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, et al. Cyclooxygenase 2 expression in pterygium. *Molecular vision*. 2007;13:635.
71. Tong L, Li J, Chew J, Tan D, Beuerman R. Phospholipase D in the human ocular surface and in pterygium. *Cornea*. 2008;27(6):693-8.
72. Barba-Gallardo LF, Ventura-Juárez J, Stalnikowitz DK, Gutiérrez-Campos R, Torres-Bernal E, Torres-Bernal LF. Over-expression of human cystatin C in pterygium versus healthy conjunctiva. *BMC ophthalmology*. 2013;13(1):1-8.
73. Kato N, Shimmura S, Kawakita T, Miyashita H, Ogawa Y, Yoshida S, et al.  $\beta$ -Catenin activation and epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of pterygium. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(4):1511-7.
74. Tsai YY, Chang CC, Chiang CC, Yeh KT, Chen PL, Chang CH, et al. HPV infection and p53 inactivation in pterygium. *Molecular vision*. 2009;15:1092.
75. Rodrigues FW, Arruda JT, Silva RE, Moura KK. TP53 gene expression, codon 72 polymorphism and human papillomavirus DNA associated with pterygium. *Genet Mol Res*. 2008;7(4):1251-8.
76. Peiretti E, Dessì S, Mulas MF, Abete C, Galantuomo MS, Fossarello M. Fibroblasts isolated from human pterygia exhibit altered lipid metabolism characteristics. *Experimental eye research*. 2006;83(3):536-42.
77. Peiretti E, Dessì S, Putzolu M, Fossarello M. Hyperexpression of low-density lipoprotein receptors and hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A-reductase in human pinguecula and primary pterygium. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(11):3982-5.
78. Anguria P, Kitinya J, Ntuli S, Carmichael T. The role of heredity in pterygium development. *International journal of ophthalmology*. 2014;7(3):563.
79. Julio G, Lluch S, Pujol P, Merindano D. Ocular discomfort in pterygium patients. *Optometry and Vision Science*. 2013;90(3):269-74.
80. Lin A, Stern G. Correlation between pterygium size and induced corneal astigmatism. *Cornea*. 1998;17(1):28-30.
81. Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Current opinion in ophthalmology*. 2007;18(4):308-13.

82. Anduze AL. Surgical and Medical Management of Pterygium. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.,; 2009.
83. Ringsdorf Jr W, Cheraskin E. Vitamin C and human wound healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1982;53(3):231-6.
84. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. *Semin Arthritis Rheum.* 1998 Jun;27(6):366-70.
85. Apaydin KC, Duranoglu Y, Saka O, Demirbas N. Argon laser treatment of pterygium. *Annals of ophthalmology.* 2002;34(1):26-9.
86. Nakamura K, Bissen-Meyajima H, Shimmura S, Tsubota K. Clinical application of Er: YAG laser for the treatment of pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000 Jan-Feb;31(1):8-12.
87. Talu H, Taşindi E, Ciftci F, Yildiz TF. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 1998;24(10):1326-32.
88. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Perra MT, Serra A. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin: a preliminary report. *Cornea.* 2004;23(4):330-8.
89. Tarr KH, Constable IJ. Late complications of pterygium treatment. *British Journal of Ophthalmology.* 1980;64(7):496-505.
90. Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, Cohan JE, Perkins T. *Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology:* Springer; 2008.
91. Hirst LW. The treatment of pterygium. *Survey of ophthalmology.* 2003;48(2):145-80.
92. Akura J, Kaneda S, Matsuura K, Setogawa A, Takeda K, Honda S. Measures for preventing recurrence after pterygium surgery. *Cornea.* 2001;20(7):703-7.
93. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999;106(10):1984-9.
94. Kim DJ, Lee JK, Chuck RS, Park CY. Low recurrence rate of anchored conjunctival rotation flap technique in pterygium surgery. *BMC ophthalmology.* 2017;17(1):1-6.

95. Starck T, Kenyon KR, Serrano F. Conjunctival autograft for primary and recurrent pterygia: surgical technique and problem management. *Cornea*. 1991;10(3):196-202.
96. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*. 1997;104(6):974-85.
97. Kim HH, Mun HJ, Park YJ, Lee KW, Shin JP. Conjunctivolimbal autograft using a fibrin adhesive in pterygium surgery. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2008;22(3):147-54.
98. Özer A, Yıldırım N, Erol N, Yurdakul S. Long-term results of bare sclera, limbal-conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions. *Ophthalmologica*. 2009;223(4):269-73.
99. Kim JC, Tseng S. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea*. 1995;14(5):473-84.
100. Das S, Ramamurthy B, Sangwan VS. Deep lamellar keratoplasty for recurrent advanced pterygium. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2009;40(1):43-5.
101. Altıparmak UE, Katırcıoğlu YA, Yağcı R, Yalnız Z, Duman S. Mitomycin C and conjunctival autograft for recurrent pterygium. *International ophthalmology*. 2007;27(6):339-43.
102. Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea*. 2003;22(6):522-6.
103. Wu H, Chen G. Cyclosporine A and thiotepa in prevention of postoperative recurrence of pterygium. *Yan ke xue bao (2016)*. 1999;15(2):91-2.
104. Lin H, Luo L, Ling S, Chen W, Liu Z, Zhong X, et al. Lymphatic microvessel density as a predictive marker for the recurrence time of pterygium: a three-year follow-up study. *Molecular vision*. 2013;19:166.
105. Khalfaoui T, Mkannez G, Colin D, Imen A, Zbiba W, Errais K, et al. Immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) and p53 expression in pterygium from Tunisian patients. *Pathologie biologique*. 2011;59(3):137-41.

106. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Current eye research*. 2008;33(1):23-8.
107. Şimşek T, Günalp I, Atilla H. Comparative efficacy of  $\beta$ -irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. *European journal of ophthalmology*. 2001;11(2):126-32.
108. Li WW, Hutnik M, Gehr G. Antiangiogenesis in haematological malignancies. *British journal of haematology*. 2008;143(5):622-31.
109. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nature medicine*. 2003;9(6):653-60.
110. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrilas A, Stefaniotou M, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye*. 2007;21(8):1095-101.
111. Liang K, Jiang Z, Zhao B, Shen J, Huang D, Tao L. The expression of vascular endothelial growth factor in mast cells promotes the neovascularisation of human pterygia. *British journal of ophthalmology*. 2012;96(9):1246-51.
112. Hoyama E, Viveiros MM, Shiratori C, Oliveira DE, Padovani CR, Selva D, et al., editors. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in macrophages, fibroblasts, and endothelial cells in pterygium treated with 5-Fluorouracil. *Seminars in ophthalmology*; 2015: Taylor & Francis.
113. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.
114. Velegrakis A, Sfakiotaki M, Sifakis S. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. *Biomedical reports*. 2017;7(2):115-22.
115. Autiero M, Waltenberger J, Communi D, Kranz A, Moons L, Lambrechts D, et al. Role of PlGF in the intra-and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nature medicine*. 2003;9(7):936-43.
116. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nature medicine*. 2001;7(5):575-83.

117. Wei SC, Tsao PN, Yu SC, Shun CT, Tsai-Wu JJ, Wu CH, et al. Placenta growth factor expression is correlated with survival of patients with colorectal cancer. *Gut*. 2005;54(5):666-72.
118. Van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, Moons L, Schlingemann RO, Feyen JHM, et al. The role of placental growth factor (PIGF) and its receptor system in retinal vascular diseases. *Progress in retinal and eye research*. 2019;69:116-36.
119. Van Bergen T, Hu TT, Etienne I, Reyns GE, Moons L, Feyen JHM. Neutralization of placental growth factor as a novel treatment option in diabetic retinopathy. *Experimental eye research*. 2017;165:136-50.
120. Clauss M, Weich H, Breier G, Knies U, Röckl W, Waltenberger J, et al. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities: implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(30):17629-34.
121. Khurana R, Moons L, Shafi S, Luttun A, Collen D, Martin JF, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation. *Circulation*. 2005;111(21):2828-36.
122. Yoo SA, Yoon HJ, Kim HS, Chae CB, De Falco S, Cho CS, et al. Role of placenta growth factor and its receptor flt-1 in rheumatoid inflammation: a link between angiogenesis and inflammation. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(2):345-54.
123. Balsler C, Wolf A, Herb M, Langmann T. Co-inhibition of PGF and VEGF blocks their expression in mononuclear phagocytes and limits neovascularization and leakage in the murine retina. *Journal of neuroinflammation*. 2019;16(1):1-12.
124. Bagri A, Tessier-Lavigne M. Neuropilins as Semaphorin Receptors. *Neuropilin: From Nervous System to Vascular and Tumor Biology*. 2002:13-31.
125. Herzog Y, Kalcheim C, Kahane N, Reshef R, Neufeld G. Differential expression of neuropilin-1 and neuropilin-2 in arteries and veins. *Mechanisms of development*. 2001;109(1):115-9.
126. Miao HQ, Klagsbrun M. Neuropilin is a mediator of angiogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2000;19(1):29-37.

127. Ling S, Liang L, Lin H, Li W, Xu J. Increasing lymphatic microvessel density in primary pterygia. *Archives of ophthalmology*. 2012;130(6):735-42.
128. Fukuhara J, Kase S, Ohashi T, Ando R, Dong Z, Noda K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C in human pterygium. *Histochemistry and cell biology*. 2013;139(2):381-9.
129. Caunt M, Mak J, Liang WC, Stawicki S, Pan Q, Tong RK, et al. Blocking neuropilin-2 function inhibits tumor cell metastasis. *Cancer cell*. 2008;13(4):331-42.
130. Seifert P, Sekundo W. Capillaries in the epithelium of pterygium. *British journal of ophthalmology*. 1998;82(1):77-81.
131. Casey R, Li WW. Factors controlling ocular angiogenesis. *American Journal of Ophthalmology*. 1997;124(4):521-9.
132. Litty GA, McLeod DS, Merges C, Diggs A, Plouët J. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Archives of ophthalmology*. 1996;114(8):971-7.
133. Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Rosner M, Pollack A, et al. Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Current eye research*. 2002;25(1):17-22.
134. Jin J, Guan M, Sima J, Gao G, Zhang M, Liu Z, et al. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea*. 2003;22(5):473-7.
135. Kase S, Osaki M, Sato I, Takahashi S, Nakanishi K, Yoshida K, et al. Immunolocalisation of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in human pterygium. *British journal of ophthalmology*. 2007;91(9):1209-12.
136. Detorakis ET, Zaravinos A, Spandidos DA. Growth factor expression in ophthalmic pterygia and normal conjunctiva. *International journal of molecular medicine*. 2010;25(4):513-6.
137. Kase S, Osaki M, Jin XH, Ohgami K, Yoshida K, Saito W, et al. Increased expression of erythropoietin receptor in human pterygial tissues. *International journal of molecular medicine*. 2007;20(5):699-702.

138. Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Medical hypotheses*. 2007;69(4):925-7.
139. Di Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A, Coroneo MT, Wakefield D. Expression of MMPs and TIMPs in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(3):671-9.
140. Di 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*. 2004;23(2):195-228.
141. Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, Wakefield D. UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(11):3430-7.
142. Awdeh RM, DeStafeno JJ, Blackmon DM, Cummings TJ, Kim T. The presence of T-lymphocyte subpopulations (CD4 and CD8) in pterygia: evaluation of the inflammatory response. *Advances in therapy*. 2008;25(5):479-87.
143. Beden Ü, Irkeç M, Orhan D, Orhan M. The roles of T-lymphocyte subpopulations (CD4 and CD8), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), HLA-DR receptor, and mast cells in etiopathogenesis of pterygium. *Ocular immunology and inflammation*. 2003;11(2):115-22.
144. Ziche M, Maglione D, Ribatti D, Morbidelli L, Lago CT, Battisti M, et al. Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic, and angiogenic. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1997;76(4):517-31.
145. Snuderl M, Batista A, Kirkpatrick ND, de Almodovar CR, Riedemann L, Walsh EC, et al. Targeting placental growth factor/neuropilin 1 pathway inhibits growth and spread of medulloblastoma. *Cell*. 2013;152(5):1065-76.
146. Al Kahtani E, Xu Z, Al Rashaed S, Wu L, Mahale A, Tian J, et al. Vitreous levels of placental growth factor correlate with activity of proliferative diabetic retinopathy and are not influenced by bevacizumab treatment. *Eye*. 2017;31(4):529-36.
147. Selvaraj SK, Giri RK, Perelman N, Johnson C, Malik P, Kalra VK. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood*. 2003;102(4):1515-24.

148. Perelman N, Selvaraj SK, Batra S, Luck LR, Erdreich-Epstein A, Coates TD, et al. Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity. *Blood*. 2003;102(4):1506-14.
149. Van de Veire S, Stalmans I, Heindryckx F, Oura H, Tijeras-Raballand A, Schmidt T, et al. Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PIGF inhibition in cancer and eye disease. *Cell*. 2010;141(1):178-90.
150. Paavonen K, Puolakkainen P, Jussila L, Jahkola T, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor receptor-3 in lymphangiogenesis in wound healing. *The American journal of pathology*. 2000;156(5):1499-504.
151. Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature*. 2005;438(7070):946-53.
152. Mumprecht V, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(8a):1405-16.
153. Chen X, Xie Q, Cheng X, Diao X, Cheng Y, Liu J, et al. Role of interleukin-17 in lymphangiogenesis in non-small-cell lung cancer: Enhanced production of vascular endothelial growth factor C in non-small-cell lung carcinoma cells. *Cancer science*. 2010;101(11):2384-90.
154. Baluk P, Hogmalm A, Bry M, Alitalo K, Bry K, McDonald DM. Transgenic overexpression of interleukin-1 $\beta$  induces persistent lymphangiogenesis but not angiogenesis in mouse airways. *The American journal of pathology*. 2013;182(4):1434-47.
155. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nature medicine*. 2001;7(2):192-8.
156. Favier B, Alam A, Barron P, Bonnin J, Laboudie P, Fons P, et al. Neuropilin-2 interacts with VEGFR-2 and VEGFR-3 and promotes human endothelial cell survival and migration. *Blood*. 2006;108(4):1243-50.
157. Gray MJ, Van Buren G, Dallas NA, Xia L, Wang X, Yang AD, et al. Therapeutic targeting of neuropilin-2 on colorectal carcinoma cells implanted in the murine liver. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(2):109-20.

- 158.** Dallas NA, Gray MJ, Xia L, Fan F, Van Buren G, Gaur P, et al. Neuropilin-2–mediated tumor growth and angiogenesis in pancreatic adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(24):8052-60.
- 159.** Kim WH, Lee SH, Jung MH, Seo JH, Kim J, Kim MA, et al. Neuropilin2 expressed in gastric cancer endothelial cells increases the proliferation and migration of endothelial cells in response to VEGF. *Experimental cell research*. 2009;315(13):2154-64.
- 160.** Tang XL, Sun JF, Wang XY, Du LL, Liu P. Blocking neuropilin-2 enhances corneal allograft survival by selectively inhibiting lymphangiogenesis on vascularized beds. *Molecular vision*. 2010;16:2354.