

*T.C. Sağlık Bakanlığı
Ankara Numune Hastanesi
III. Göz Kliniği
Şef : Op. Dr. Hikmet Hasırcı*

*PTERJİUM CERRAHİSİNDE İNTRAOPERATİF
MITOMİSİN-C VE 5-FLUOROURACİL UYGULAMALARI*

DR. YEŞİM ASLAN ALTAY

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-1997

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
ÖNSÖZ	
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	21
TARTIŞMA	26
ÖZET	31
KAYNAKLAR	32

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, çalışma imkanı sağlayan, eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam Dr. Hikmet Hasırcı'ne, konuyu öneren ve çalışmamda yardımları olan başasistanım Dr. Defne Kalaycı'ya ve güzel bir çalışma ortamı oluşturan tüm 3. Göz Kliniği uzmanları ve asistanlarına, hemşirelerine ve personeline sonsuz teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Pterjium, bulbar konjunktivanın interpalpebral aralıkta kornea üzerine ilerleyen üçgen şeklinde, kabarık, dejeneratif bir lezyonudur.

Pterjiuma yol açan sebepler tam olarak bilinmemekle birlikte patogenezinde, en önemli faktörün ultraviyole ışınları olduğu öne sürülmektedir.

Pterjiumun kesin tedavisi cerrahidir, ancak nükslerin sık görülmesi nedeniyle cerrahi sonrası ek tedavi uygulanmaktadır. Antineoplastik bir ilaç olan mitomisin-C (mmc-C) ve 5-fluorouracil (5-FU) cerrahiye ek olarak kullanılan yöntemlerdendir.

Mmc-C ve 5-FU'nin ameliyat sırasında tek doz uygulamalarının primer ve nüks pterjiumlarda rekürrense etkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

PTERJİUM

M.Ö. 1000 yılından beri bilinen pterjium, adını Yunanca kanat anlamına gelen "pterygion" kelimesinden almıştır. Rapor edilen en eski göz patolojileri arasındadır (1,2).

Pterjium bulbar konjuktivadan saydam korneaya doğru ilerleyen üçgen şeklinde, dejeneratif ve hiperplastik bir lezyondur.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Pterjium tüm dünyada görülür fakat sıcak iklimlerde daha siktir. Coğrafi dağılımdaki değişkenlik, etiolojide sorumlu tutulan çevresel faktörlerle ilgilidir (1,2,3).

Cameron'ın 1965'te hazırladığı Dünya Pterjium prevalans haritasına göre, ekvatora yakınlık ile pterjium prevalansı arasında direkt bir ilişki vardır. Ekvatorial bölgelerde prevalans %22.5 iken, 40. paralelin üzerinde %2'nin altına düşer (1,2,3,4,5).

<u>PREVALANS (%)</u>	<u>YAŞANILAN ENLEM</u>
Düşük (0-1.9)	> 40 °
Orta (2-4.9)	35°-40°
Yüksek (5-9.9)	30°-35°
Çok yüksek (>10)	0°-30°

Bu bölgelerde yaşayanlar (ekvatorial) korneanın primer invazyonu için fotobiyolojik etkili UV-B (320-290 nm) dalga boyuna maruz kalmaktadırlar (7,8).

Birçok ülkede pterjium prevalansı Cameron haritasına uymaktadır. Bazı bölgelerdeki beklenmedik oranlar o bölgenin yüksekliği, sıcaklığı, kuraklığı gibi UV'ye maruz kalmanın dozunu ayarlayan sekonder coğrafik faktörlere bağlıdır (1,2,3).

Kırsal kesimde yaşayanlarda, çiftçi-balıkçı gibi, açık havada çalışanlarda UV'ye maruz kalma nedeniyle insidans yüksektir (9,10).

Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Bunun nedeni birçok araştırmacı tarafından erkeklerin açık havada daha fazla çalışmaları ile açıklanmıştır (2,3).

Yaşla birlikte vakaların birikmesine bağlı, prevalans artar. Ancak en yüksek insidans daha genç grupta (20-40 yaş) görülür. Yirmi yaş altında nadirdir (1,2,3).

İrk ve heredite farklılık gösterirken, düşük penetranslı dominant geçiş bildirilmiştir (2,10,11).

KLİNİK:

Pterjium genellikle interpalpebral zonda sıklıkla nazalde olmak üzere 3, 9 pozisyonlarında ve limbusa komşu olarak gelişir (1,2,3,12). Çift olduğunda temporal lezyon daha sonra oluşur. Nazal bölgede olmaksızın temporal pterjium nadirdir (13). Nazalde sık olması ile ilgili çeşitli görüşler vardır:

1. Üst 2/3 kapak kıvrımı daha fazla olduğundan daha az UV, radyasyon ve iritan ajanlar temporal konjunktivaya temas etmektedir (13).
2. Parsiyel olarak kapatılmış gözde kirpikler tarafından temporal konjunktiva korunurken, medialde daha büyük bir skleral bölge korunmamaktadır (13).
3. Temporal bölgede subkonjunktival bağ dokusu daha seyrek (13).
4. Gözyaşı akımının temporalden nazale doğru olmasıyla bu bölgede toz parçacıklarının mekanik irritasyonu artmaktadır (2,14).

Pterjiumlu hastalar ilk kez doktora başvurduklarında çoğunlukla pterjium tam olarak gelişmiştir. Genellikle 2-3 ayı geçmeyen hızlı bir büyüme hikayesi vardır. Nadiren lezyonun gelişimi izlenebilir. Bu durumda başlangıç lezyon pinguekuladan ayrılamaz (1,3). Bazı araştırmacılara göre pterjium pinguekula alanından başlar (14).

Diğer bir grup araştırmacı ise bu fikri reddeder (9). Pinguekulanın insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artar. Pinguekula her iki cinsde eşit olarak görülür ve pterjiumun nadir görüldüğü bölgelerde de sıktır. Ayrıca pinguekula eksize edilince rekürens eğilimi yoktur (1,9).

Pterjium gelişiminde ilk değişiklik korneada limbus kenarında gri çevrelenmiş opasitelerin görülmesidir. Karşısındaki konjunktivada da bir büzülme görülür. Konjunktivanın korneaya doğru ilerlemesi ile bu küçük gri infiltratlar, büyük adacıklara dönüşür. Pterjium tamamen oluştuğunda tepesi korneada üçgen şeklindedir. Bu aşamada pterjium üç bölüme ayrılabilir: gövde, apex ve cap. Tabanı kantuse doğru olan üçgenin kabarık kısmı gövdedir. Apex, kornea üzerindeki üçgenin tepe kısmıdır. Cap, apexin hemen önünde yaygın şekilde gri-beyaz avasküler zondur ve lezyonun ilerleyen kısmıdır (1,2,3,4,5). Bu çizgi kronikleşmeyi gösterir. Eski durağan lezyonların çoğunda yüzeysel korneada, başlığın (cap) hemen önünde Stocker çizgisi adı verilen yay şeklinde demir birikintisi görülür. Hızlı ilerleyen pterjiumlarda Stocker çizgisi oluşturacak kadar demir pigmenti birikemez (1,2,3,4,5).

Pterjiumun relatif hızlı büyümesine karşılık kornea üzerindeki büyümesi yavaştır ve genellikle pupiller kenara ulaşması için birkaç yıl gerekir. Sıklıkla büyümede ani bir kesilme görülür. Bu, episodik konjesyonların olmaması, gövde kısmında punktate boyanmanın görülmemesi ve apex kısmında büzülme ile karakterizedir. Lezyon birkaç yıl durağan kalabilir ve sonunda involüsyonel değişiklikler görülür (1,3,4,5).

Aktif olarak büyüyen pterjium tipik olarak insidansın en fazla olduğu genç yaş grubunda (20-30 yaş) görülür. Aktif pterjium pupil ortasına kadar büyüyebilir ancak visuel eksen geçmez.

Pterjium 5 gruba ayrılabilir:

1. Aktif olarak büyüyen pterjium
2. Dolgun, etli pterjium
3. Yavaş büyüyen pterjium
4. Durağan pterjium
5. Atrofik pterjium (1,2,3).

Klinikte pratik olarak atrofik, non-inflame ve aktif olarak büyüyen tip olarak sınıflandırılır (15).

Ayırıcı tanıda tumorler ve pseudopterjium akla gelmelidir. Pseudopterjium, bulbar konjunktivanın herhangi bir kadranından kaynaklanan ve korneaya uzanan fibrovasküler bir skar dokusudur. Geçirilmiş eksternal oküler inflamasyona bağlıdır; sıklıkla kimyasal yanıklar, cerrahi, travma, sikatrizan konjunktivit ve periferik kornea ülserasyonu sonrasında görülmektedir. Pseudopterjiumun interpalpebral aralığın dışında da görülmesi, korneal limbusa yapışıklık göstermemesi ve bu nedenle limbusta altından kolaylıkla prob geçirilmesi, gerçek pterjiumdan ayrılmasını sağlamaktadır. Konjunktival carcinoma in situ, konjunktivanın invaziv yassı hücreli karsinomu ve limbal dermoid ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer lezyonlardır.

SEMPATOMATOLOJİ:

Küçük kaldığı sürece herhangi bir semptoma neden olmaz. Aralıklarla konjesyone ataklar olabilir. Bu durumda pterjium hiperemik hale gelir ve fotofobi, sulanma ve yabancı cisim hissine neden olur. Kozmetik kusur her zaman vardır. Kornea kurvatüründe horizontal meridyende düzleşmeye neden olur ve astigmatizma oluşturur. Görme keskinliği bu astigmatizma nedeni ile veya pterjiumun visuel aksı kapaması ile azalabilir (1,2,3,4,5,16)

Ayrıca Snellen eşelinde minimal bir etkilenme varken, pterjiumlu hastalarda görme kalitesi, kontrast duyarlılık ve glare algılama düştüğünden azalmaktadır. Burada

periferal korneal opasite, korneal ışığın saçılmasına neden olarak retinanın background illuminasyonunu arttırmakta, bu da kontrast algılamasını azaltmaktadır (17).

İleri pterjiumlarda sembloforon oluşumu ve oküler rotasyonun kısıtlanması ile diplopi meydana gelebilmektedir (1,3,4,5).

HİSTOLOJİ VE PATOGENEZ:

Pterjium ve pinguekula birçok ortak histolojik özelliği paylaşırlar. Öncelikle dört özellik mevcuttur:

1. Substantia propriadaki subepitelyal konnektif dokunun hyalinizasyonu
2. Eozinofilik granüler materyalin diffüz veya lobüler kolleksiyonu, fibroblast ve diğer hücrelerde artış
3. Hyalinize bölgeye komşu veya hemen altında, elastik boyalarla kuvvetli boyanan artmış miktarda kalınlaşmış ve tortuöz fibriller (Elastotik materyal)
4. Hyalinize ve granüle alanlarda eozinofili ve bazofili gösteren yoğunlaşmalar (1,3,5)

Ultrastrüktürel analizler elastotik materyalin yeni sentezlenen elastik fibril prekürsörleri ve büyük oranda sekonder dejenerasyona giden anormal maturasyon formundaki elastik fibrillerden oluştuğunu göstermiştir. Fibrillerin elastaz ile reaksiyona girmemesinin nedeni enzimin yalnız normal elastin üzerine etkili olmasından ileri gelebilir (3,5).

Transmission EM’de pterjiumun cap bölgesinde Bowman membranını çevreleyen dokuda aktif fibroblastlar gösterilmiştir. Korneal yüzeyde pterjium başının hemen önünde fibroblastlar, kornea epitel bazal membranı ile Bowman katı arasına penetre olurlar. Bu şekilde Bowman katı arkaya itilir ve sonunda fragmente olur. Pterjium başındaki fibrovasküler doku Bowman katının bu fokal kesinti bölgelerinde superfisiyel stromaya sıkıca tutunurlar.

Limbusun posteriorunda, tenon kapsülü pterjiumun gövde kısmına katılır ve vaskülarite ile kitlesel görüntüsünü sağlar. Tenon kapsülü pterjium ve episklera arasında yer aldığından pterjium gövdesi gevşektir ve skleraya yapışık değildir. Pterjium yüzeyinde sıklıkla sekonder epitelyal değişiklikler vardır. Bunlar akantozis, parakeratozis, hiperkeratozis şeklinde olabilir (5,18,19).

Pterjium cerrahi eksizyon sonucu sıklıkla tekrarlar. Klinik olarak eksizyon bölgesinde kabarık, fibrovasküler skar olarak görülür. Subepitelyal dokularda gerçek pterjium için karakteristik dejenere amorf bağ dokusu olmadığından rekürent pterjium terimi doğru bulunmamaktadır. Cerrahi travmaya cevap tipik olarak fibroblastlar ve damarlardan oluşmaktadır.

Morfolojik değişikliklere ek olarak biyokimyasal ve immunolojik değişiklikler de pterjiumda yer alır. Pterjiumdaki non-goblet epitelyal hücreler, anormal mukus glikoproteinleri sentezler. Bunların şeker rezidüleri normal konjunktiva epitel glikoproteinlerinden farklıdır. Pterjiumdaki glikozaminoglikanlar normal konjunktivadakilere göre daha fazla nötral şeker ve sialik asit içerirler. Pterjiumda hidroksiprolin aminoasit miktarı normal konjunktivadan fazladır (3,5).

Pterjium patogeneğinde çevre önemli rol oynar. Özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde polen, rüzgar, duman ve toza maruz kalma, kronik kuruluk ve UV ışınına maruz kalma pterjium patogeneğinde önemli rol oynar (1,2,3,4,5,8,9). Güneş ışığındaki infrared ve UV radyasyonun çoğunu konjunktiva ve kornea absorbe eder, bu da epibulbar dokuda hasara neden olur. Fibroblastlarda DNA değişikliğine yol açarak fibroblast sayısının artmasına ve bunların korneayı istila etmesine neden olur (8,18).

Pterjiumun orijini ve patogenezi üzerine birtakım teoriler ileri sürülmüştür.

Bazı yazarlar tip I hipersensitivite reaksiyonu ile birlikte bir inflamatuvar sürecin pterjium patogenezinde rol aldığını öne sürmüşlerdir. Burada toz partikülleri, polen gibi antijenik materyaller lokal Ig E üretimine neden olmaktadır. Hücreye bağlı IgE-antijen kompleksi mast hücrelerinden aktif farmakolojik mediatörlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu mediatörler de pterjiumun gelişmesine neden olan faktörlerin veya stimulatör büyüme faktörlerinin salınımına neden olur. Bu mediatörlerden birisi Trombosit aktivasyon faktörüdür ve trombosit agregasyonunu indükler. Aktive trombositlerden büyüme faktörü (platelet-derived growth factor) salındığı bilinmektedir. Bunun epidermal ve epitelyal dokuların proliferasyonunu stimüle eden epidermal büyüme faktörü üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Seri halindeki bu etkilerin pterjium formasyonunda etkisi olabileceği düşünülmektedir (19,20). Austin ve ark. ise anormal maturasyon formundaki elastik fibrillerin akumulasyonu ve bunların dejenerasyonunun pterjium formasyonunda etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (19,21).

Ayrıca pterjiumda IgE, IgG ve T-lenfositlerin bulunması pterjium patogenezinde hem humoral, hem de hücreye bağlı (Tip IV) aşırı duyarlılık reaksiyonunun birlikte etkili olabileceğini göstermektedir (10).

TEDAVİ:

I. TIBBİ TEDAVİ:

Küçük pterjiumlardaki hafif injeksiyon ve fotofobi gibi semptomlar, tozlu ortamlardan ve sigara dumanından kaçınılarak hafifletilebilir. Ayrıca prezervatif madde içermeyen lubricantlar, vazokonstriktörler ve potent olmayan ve nonpenetran steroid damlalar da kullanılabilir. Progresyonu önlemek için UV ışınlarını bloke eden gözlükler tavsiye edilebilir (3,5,7).

II. CERRAHİ TEDAVİ:

Pterjium cerrahisine ait ilk rapor bundan 3000 yıl öncesine aittir. Daha sonra pterjium cerrahisi ile ilgili birçok yöntem geliştirilmiştir (5). Ancak tip ve tekniğin büyük boyutlara ulaştığı, mikrocerrahinin çok geliştiği günümüzde bile nüks olasılığını yok eden bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Bazı serilerde cerrahi girişim sonrası %75 oranlarına varan nüks belirtilmiştir (24).

Pterjiumun cerrahi tedavisini gerektiren durumlar şunlardır:

1. Görmeyi azaltan durumlar

- Düzeltilemeyen astigmatizma
- Aktif pterjiumun sürekli ilerleyerek kornea ortasını örtmesi veya örtme tehlikesi bulunması

2. Oküler motilitenin bozulması

3. Kronik irritasyon, kanlanma ve kozmetik nedenler (22,23).

Tüm cerrahi yöntemlerde ilk etap başın korneadan ayrılmasıdır. Bu amaçla konjunktiva altına enjeksiyon ile lokal anesteziden sonra pterjium başı korneadan ayrılır. Bunu cerrahi girişimin değişik yöntemlerinden biri izler. Tüm yöntemlerin amacı nüks oranını azaltmaktır.

Pterjium başının korneadan ayrılmasında dikkat edilecek husus korneanın olabildiğince az zedelenmesi ve artık doku bırakılmadan temizlenmesidir. Pterjiumun yapısal özelliklerine dikkat edildiğinde, pterjiumun en sıkı yapışıklık yapan bölümünün başı olduğu görülür.

Uygulanan yöntemlerden biri ilk kez Yunanlılar tarafından uygulanmış olan ve günümüzde değişik varyasyonları uygulanan Avülsiyon tekniğidir. Bu yöntemle pterjiumun sklera ve kornea ile gevşek ilişkisi olan boyun ve gövde kısmının altından girilerek, buradan merkeze doğru künt bir şekilde baş ayrılmaktadır. Böylece ilişkinin

gevşek olduğu yerlerde pterjium minimal hasar ile korneadan ayrılmaktadır. Girişimden sonra bu alan çok çabuk epitelize olabilmektedir. Ancak bu işlem her zaman başın korneadan artıksız olarak ayrılması için yeterli olmaz, bu gibi durumlarda lamellar keratektomi gereklidir (3,5,22,24).

Bundan sonraki etap kornea yüzeyinin, limbusun ve sklera yüzeyinin temizlenmesi hatta cilalanmasıdır. Pürüzsüz, seviye farkı olmayan yüzey daha çabuk epitelize olmaktadır. Bu işlem sırasında Bowman membranı, sklera ve episklera çok zedelenmemelidir. Kornea derin diseksiyonundan kaçınılır. Çünkü lezyon Bowman membranından derinlere uzanmamaktadır (6).

Pterjium eksizyonundan sonra oluşan defekte değişik yöntemler uygulanabilir. Defekt bare-sklera (çıplak-sklera) tekniğinde olduğu gibi korunabilir. Pterjium başı transplante edilebilir veya otolog konjunktival transplantasyon uygulanabilir.

İlk kez Mac Gavic'in uyguladığı bare-sklera yönteminde, skleranın açık bırakılması özellikle nüks pterjiumlar için önerilmiştir (6,22,23). Daha sonra primer pterjiumlar için de kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre iyileşme dönemi, korneanın yeniden epitelizasyonu ile çıplak skleranın konjunktiva epitelinin uzamasıyla kaplanması arasında bir yarış olarak kabul edilebilir. Eğer konjunktiva limbusa ulaşmadan, kornea epitelizasyonu sağlanabilirse patoloji sona ermiş olacaktır. Ayrıca bare-sklera alanı skar ile doldurulunca bu pterjiumun tekrar büyümesine bir bariyer teşkil edebilir. Bare-sklera tekniği ile rekürens oranları %24-%89 arasında bildirilmektedir (15).

Stocker'ın 1942'de tanımladığı konjunktival Z-plastinin değişik varyasyonları bugün uygulanmaktadır. Burada patolojik doku korneadan uzaklaştırıldıktan sonra normal konjunktival rotasyon flebi pterjium gövdesi ve limbus arasına yerleştirilmektedir. Bu şekilde pterjiumun kornea üzerine ilerlemesine engel olunmuş ve

ayrıca rekürens durumunda konjunktival otogreft için konjunktiva korunmuş olmaktadır (3,25).

Pterjium eksizyon bölgesini kapatmak için daha az UV'ye maruz kalan konjunktiva bölümlerinin kullanılması düşüncesi ile yara yerine komşu superior ve inferior limbusdan kayıcı flepler hazırlanmış ve uygulanmıştır. M. Coombes ve ark. 222 hastaya kayıcı flep uygulamışlar ve 1 yıllık takip sonrası %3.2 rekürens oranı bildirmişlerdir (5,26,27).

Kenyon ve ark. 1985'te pterjium eksizyonundan sonra oluşan skleral yatağın aynı gözden alınan serbest konjunktival greft ile kapatılması yöntemini uygulamışlardır. %80'i rekürent pterjium olan 57 gözde bu yöntem sonrası ortalama 2 yıllık takipte %5.3 rekürens oranı saptanmıştır. Bu yöntemde pterjium eksize edildikten sonra konjunktiva ve tenon künt diseke edilir. Superotemporal konjunktivadan limbusa uzanacak şekilde, olabildiğince ince ve minimal subkonjunktival doku içeren serbest greft hazırlanır. Graft daha sonra skleral yatağa yerleştirilerek 8/0 vicryl ile komşu konjunktiva ve episkleraya sütüre edilir. Donör bölgenin sütürasyonuna gerek yoktur (5,28).

Allan ve ark. 93 göz üzerinde yaptıkları çalışmada konjunktival serbest otogreft sonrası rekürens oranını %6.5 olarak bildirirken (29), Riordon-Eva ve ark. serbest konjunktival otogreft uyguladıkları hasta grubunda %14, kontrol grubunda ise %70 rekürens tespit etmişlerdir. Chen ve ark. ise yaklaşık 1 yıllık takip sonrası konjunktival otogreft uygulanan hasta grubunda %39 rekürens saptamıştır (15,30). Tropikal bölgede yapılan bir çalışmada, konjunktival otogreft sonrası %21 rekürens bulunmuş ve aynı çalışmada yaş ve yaşanan iklimin rekürens oranlarını etkilediği vurgulanmıştır (31).

Konjunktival otogreftin pterjium rekürenslerini azaltması şu faktörlerle açıklanabilir:

1. Transplante edilen konjunktivanın limbal stem cell içermesi
2. Transplante edilen konjunktivanın episkleral doku içermemesi.

Korneal stem hücreler limbusta lokalizedir. Stem hücreler yeni korneal epitel hücreleri oluştururken konjunktival epitelin korneayı invazyonunu da inhibe eder. Rekürent pterjiumlarda limbal stem-cell transplantasyonu etkili olabilir.

Sobacı ve ark. 49 rekürent pterjiumlu hastaya limbal-konjunktival otogreft transplantasyonu uygulamışlar ve 10 aylık takip sonunda %13.3 rekürens oranı saptamışlardır (32).

Rekürent pterjium cerrahisinden sonra anlamlı miktarda korneal rezidüel skar ve incelme görülebilir. Böyle durumlarda lamellar keratoplasti uygulanabilir.

Pterjium tedavisinde lamellar keratoplasti ilk kez 1916 yılında Mogit tarafından tanımlanmıştır (33). Başarılı uygulamalar rapor edilmesine rağmen kompleks bir teknik olduğundan yaygın olarak uygulanmamıştır. Yayınlanmış serilerde rekürent pterjiumu önlemede başarıları %0-%60 arasında bildirilmiştir (3). 1981'de önceden kesilmiş liyofilize doku üretilmiştir. Bu dokunun avantajı, intakt Bowman membranı içermesi, hemen kullanılabilirliği ve iki aya varan bir saklama süresinin olmasıdır. Bunun yanında mali yükü ve zor bir teknik olması dezavantajlarıdır (5,34). Massimo ve ark. 13 gözde liyofilize doku ile lamellar keratoplasti uygulamışlar, 23 aylık takip sonrası sadece bir gözde (%7.7) tekrar eksizyonu gerektirecek rekürens olduğunu ve görme keskinliği ve astigmatizmanın stabil kaldığını bildirmişlerdir (33).

Korneal incelme ve perforasyon ihtimalinde visuel aksdaki skarlarda penetran keratoplasti düşünülmelidir.

KOMBİNE TEDAVİ:

Pterjium cerrahi eksizyonundan sonra rekürens riskini azaltmak için birçok kombine tedavi tanımlanmıştır.

Operasyon sahasında kan damarlarının büyümesinin pterjium rekürensi ile ilgisi bilindiğinden, bazı yazarlar intraoperatif olarak özellikle limbusa fazla miktarda koter uygulamayı önermişlerdir (5,35).

Postoperatif seçilmiş olgularda argon lazer kullanılmış ve %2'den az nüks bildirilmiştir. Erken postoperatif dönemde 50 mikron spot büyüklüğünde neovasküler yapılar üzerine uygulanmakta ve enerji konjunktiva epitelinde meydana gelen yanık ve büzülmeye göre ayarlanmaktadır (3,5,22).

Son yıllarda kullanılmaya başlayan excimer lazer ile pterjium eksizeyonundan sonra kornea yüzeyi pürüzsüz hale getirilmeye çalışılır. Bu şekilde kornea çok daha hızlı epitelize olarak, pterjium rekürensi önlenabilir. Ancak Krog ve Ehlers 22 hastada yaptıkları çalışmada rekürens oranını 1 yıl sonunda %91 olarak bildirmişlerdir (36).

Postoperatif topikal steroid kullanımı da, operasyon bölgesindeki inflamatuvar reaksiyonu ve neovaskülarizasyonu inhibe eder. Bazı kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerinin yanında direkt antianjiogenetik etkileri vardır (5).

Thiotepa antimitotik özellikleri olan alkilleyici bir ajandır. Radiomimetik bir ajandır ve proliferen olan vasküler endotel hücreleri inhibe eder. Uzayan konjunktival hiperemi, irritasyon, allerjik reaksiyon, bakterial korneosklerit ve özellikle esmerlerde kalıcı kapak depigmentasyonu gibi komplikasyonlara neden olduğu rapor edilmiştir. Sistemik toksisitesi bildirilmemesine rağmen bu komplikasyonlar birçok göz hekimini Thiotepa'yı pterjium cerrahisinden sonra kullanmaktan uzaklaştırmıştır (5,22).

MITOMİSİN-C:

Mmc-C antitumor aktivitesi olan bir antibiyotiktir. Streptomyces coespitosus adlı bakteriden izole edilir. Primer olarak GIS karsinomlarda kullanılır. Aköz solusyonlarda asit veya baz, hücre içinde ise sitokrom C redüktaz, ksantin oksidaz veya sitokrom p-450 redüktaz tarafından aktive edilerek alkilleyici bir ajan haline gelir (37).

Aktif halde mmc-C adenin N6 atomundan, guanin O6 ve N2 atomlarından DNA'yı alkiler ve çapraz bağ yapar. Bu çapraz bağlar DNA sentezini inhibe ederek hücrenin ölmesine neden olur. Ayrıca oksijen radikalleri yoluyla lipid peroksidasyonunu indükler (38).

Sistemik uygulamasında kemik iliği depresyonu, renal ve muköz membran toksisitesi gibi etkileri olmasına rağmen topikal kullanımda hematolojik ve renal yan etkilere rastlanmamıştır (39).

Mmc-C pterjium tedavisinde intraoperatif ve postoperatif olarak kullanılabilir. İlk kez 1963'de Kunimoto ve Mori mmc-C'yi topikal olarak pterjium tedavisinde kullanmışlar ve %0.04 konsantrasyonda damla formunu postoperatif günde 3 kez 1-2 hafta uygulama sonucunda hiç rekürens bildirmemişlerdir (8,15,40,41). Çeşitli araştırmalarda mmc-C uygulaması sonucu rekürens oranı %0-%38 arasında bildirilmiştir.

Hayasoko ve ark. 0.4 mg/mL konsantrasyonundaki mmc-C solüsyonunun günde 3 kez 1 hafta uygulanması ile 0.2 mg/mL mmc-C solüsyonunun günde 2 kez 5 gün uygulamasını karşılaştırmışlar ve komplikasyon oranının 0.4 mg/mL grubunda daha fazla olduğu, düşük doz uygulamanın daha güvenli ve etkili olduğu sonucunu bildirmişlerdir (42).

Yamamoto ve ark. in vitro olarak 0.01 mg/mL konsantrasyondaki mmc-C'nin tavşan tenon kapsülü fibroblastları üzerinde 2-7 günlük uygulamadan sonra 14 gün kadar süren inhibitör bir etkisi olduğu göstermişlerdir (43).

Ilsar ve ark. %0.01 ve %0.02 konsantrasyonlarda mmc-C solüsyonlarını pterjium cerrahisinden sonra 5 gün süre ile kullanmışlar ve 15 aylık takipte %0.01'lik grupta hiç komplikasyon görmezken %0.02'lik grupta bir hastada epitelizasyonda gecikme saptanmıştır (48).

Gerek intraoperatif gerekse postoperatif mmc-C kullanımından sonra iritasyon, fotofobi, epitel iyileşmesinde gecikme, sklera ve korneada avaskülarite, sekonder glokom, kornea ödemi, korneada erime ve perforasyon, iritis, ani gelişen katarakt, skleral kalsifikasyon, skleral ülserasyon ve ağrı gibi yan etkiler bildirilmiştir (45,46,47).

Bugün düşük doz mmc-C uygulamasının etkili ve emniyetli bir teknik olduğu vurgulanmaktadır (15,39,40,41,42,48).

β RADYASYON:

Mekanizması vasküler endotel hücrelerinin mitozunu inhibe ederek etki etmek olan betaterapi, cerrahi sonrası %70 gibi yüksek olan nüks oranını etkin biçimde %0-%16 düzeylerine indirmektedir (3,5,22,49).

Strontium-90 aplikatörler pterjium ameliyatından hemen sonra veya nüks ihtimali belirir belirmez ilk birkaç gün içinde pterjium yatağına uygulanır. Bu amaçla değişik çaplı aplikatörler mevcuttur. Oldukça farklı dozlar uygulanmışsa da optimal dozun 1000-3000 rad olduğu konusunda ortak görüş hakimdir (5,50).

Postoperatif β radyasyona ait komplikasyonlar kronik iritasyon, skleral incelme ve ülserasyon, sembleforon, katarakt formasyonu, enfeksiyöz sklerit ve endoftalmi şeklinde sıralanabilir (49,50,51,52).

Gerek komplikasyonları gerekse radyoterapiste gereksinim göstermesi, kullanımını sınırlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Mart 1995 - Ekim 1996 tarihleri arasında Numune Hastanesi 3. Göz Kliniği'ne başvuran ve pterjium tanısı alan ve ameliyat endikasyonu konan 39'u kadın, 26'sı erkek 65 hasta çalışma kapsamına alındı.

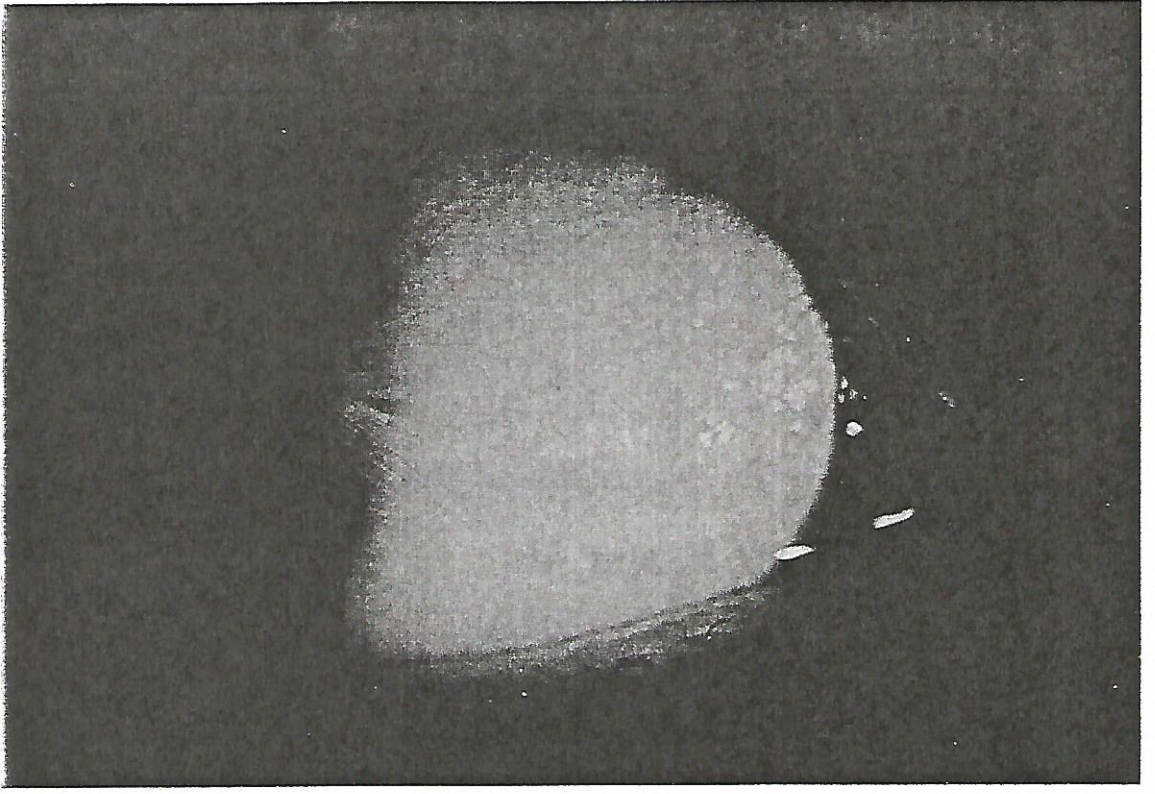
Görmenin pterjium nedeniyle engellenmesi, kronik irritasyon ve kozmetik nedenler ameliyat endikasyonunu oluşturdu.

Hastaların başvurularında biomikroskopik muayeneleri yapılarak pterjiumun boyutu ve lokalizasyonu belirtildi. Pterjiumlar klinik görünümüne göre atrofik, noninflame ve inflame şeklinde 3 gruba ayrıldı (Şekil 1,2,3).

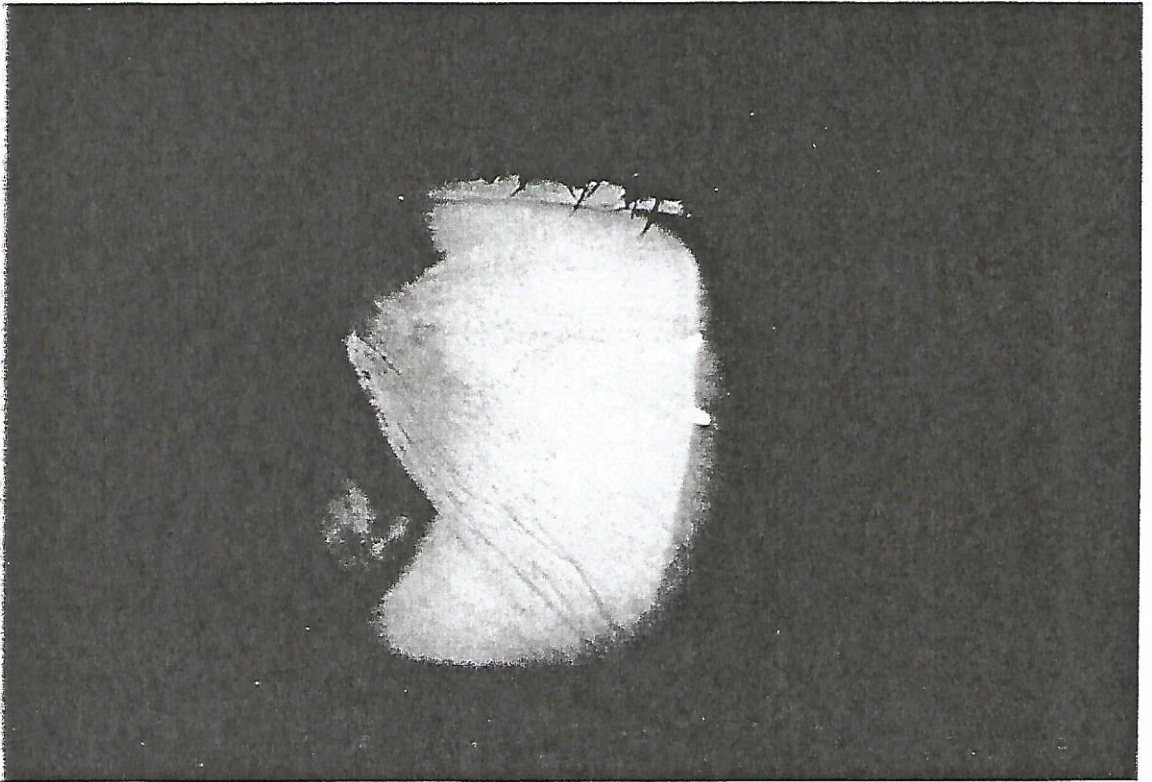
Hastalar tedavi protokolüne göre 3 gruba ayrıldı. Ameliyatların hepsi tek cerrah tarafından gerçekleştirildi.

1.grupta 12'si kadın, 8'i erkek olmak üzere 20 hastanın 20 gözüne açık sklera yöntemi ile pterjium eksizyonu uygulandı. Bu vakaların 18'sinde primer, 2'sinde ise nüks pterjium mevcut idi. Kapaklar ve konjunktiva povidone-iodine solüsyonu ile temizlendikten sonra, benoxinate %0.4 konjunktivaya damlatılarak konjunktiva anestezisi sağlandı. Subkonjunktival %2'lik lidokain, pterjium gövdesi altına enjekte edildi. İki adet kroşe yardımıyla pterjium başı korneadan avülve edildi. Korneal yüzey 15 nolu bistüri ile düzleştirildi. Pterjium başı eksize edildikten sonra limbal bölgeye minimal termal koagülasyon uygulandı. Konjunktiva, iki adet 10/0 nylon sutur ile, limbusa komşu 3 mm'lik açık sklera kalacak şekilde suture edildi. Antibiyotik pomad sürülerek ve kapatılarak ameliyata son verildi.

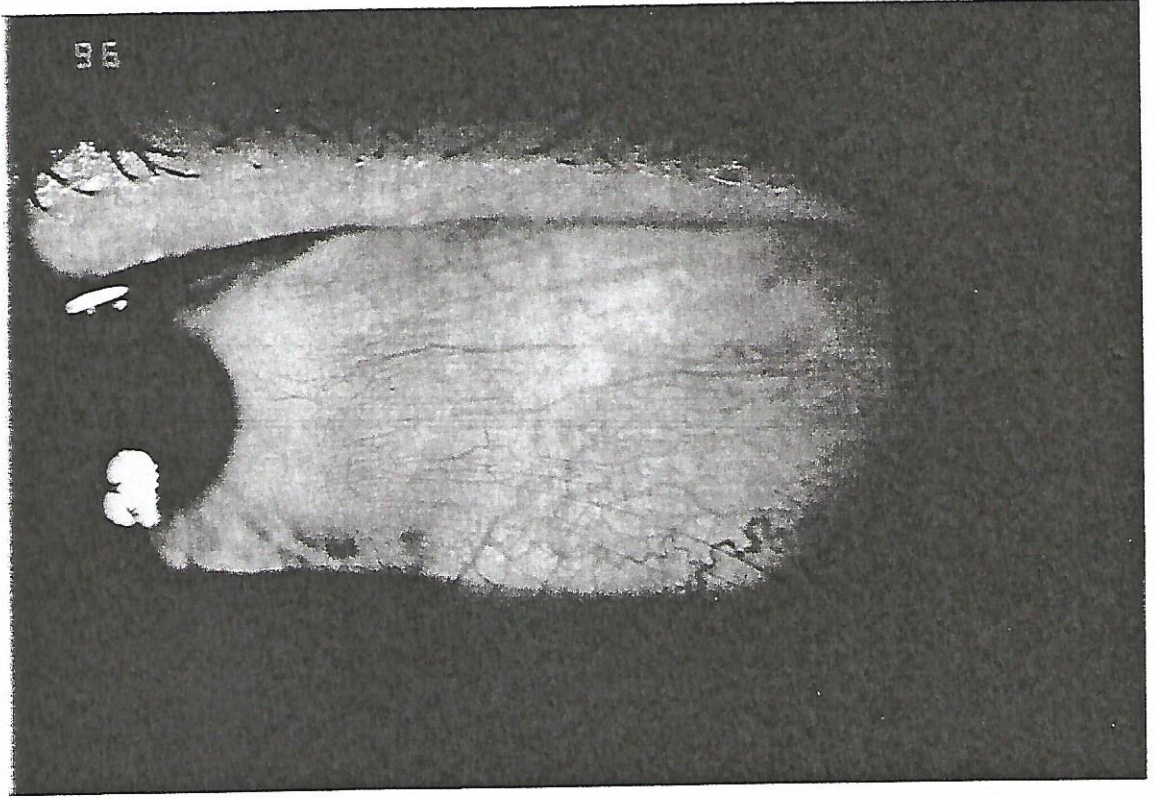
2.grupta 13'ü kadın, 11'i erkek toplam 24 hastanın 24 gözüne mmc-C intraoperatif olarak uygulandı. Bu vakaların 20'si primer, 4'ü nüks pterjium vakaları idi.



Şekil 1: Atrofik tip pterjium.



Şekil 2: Noninflame tip pterjium.



Şekil 3: İnflame tip pterjium.

1. grupta olduğu gibi, pterjium başı eksize edildikten sonra limbal bölgeye minimal termal koagülasyon uygulandı. %0.02'lik mmc-C solüsyonunda maksimum absorbsiyonu sağlanmış 3x4 mm'lik sponge skleral yatağa yerleştirildi. Konjunktiva ve tenon üzerine çekilerek 5 dakika dokuların teması sağlandı. 5 dakika sonunda sponge alınarak saha 20 cc Ringer solüsyonu ile yıkandı. Konjunktiva iki adet 10/0 nylon sutur ile 3 mm açıklık kalacak şekilde sütüre edildi. Antibiyotik pomad sürülerek ve kapatılarak ameliyata son verildi.

3.grupta 14'ü kadın, 7'si erkek olmak üzere toplam 21 hastanın 21 gözüne 5-fluorouracil (FU) intraoperatif olarak uygulandı. Vakaların 18'i primer pterjium, 3'ü ise nüks pterjiümlardı.

1. ve 2. gruplardaki gibi pterjium başı eksize edildikten ve limbal bölgeye minimal koterizasyon uygulandıktan sonra, 25 mg/mL'lik 5-FU solüsyonunda maksimum absorbsiyonu sağlanmış, 3x4 mm'lik sponge skleral yatağa yerleştirildi. Konjunktiva ve tenon, üzerine çekilerek 5 dakika dokuların teması sağlandı. 5 dakika sonunda sponge alınarak saha 20 cc Ringer laktat solüsyonu ile yıkandı. Konjunktiva iki adet 10/0 nylon sutur ile 3 mm açıklık kalacak şekilde sütüre edildi. Antibiyotikli pomad sürülerek ve kapatılarak ameliyata son verildi.

Ameliyattan sonra tüm hastalara topikal antibiyotikli damla günde 4 kez, epitelizasyon tamamlanana kadar verildi. Topikal steroid ise günde 4 kez başlanıp, azaltılarak 4 haftada kesildi.

Hastalar ameliyat sonrası 1,3,7,15,30. gün ve daha sonra aylık kontrollere çağrıldı. Kontrollerde korneal yüzey bozuklukları, yüzeyel punktat keratit, ön kamara reaksiyonu ve nüks değerlendirildi. Ayrıca hastaların ağrı, batma, sulanma, fotofobi gibi şikayetleri kaydedildi. Eski pterjium yerinde konjunktiva çekintisi ile birlikte limbusu 1 mm geçen fibrovasküler doku, nüks olarak değerlendirildi.

Her üç grupta 5'er hastadan, operasyon sırasında, pterjiüma komşu konjunktivadan ve 3 ay sonra nazal konjunktivadan 3x3 mm'lik konjunktiva biyopsisi alınarak %10'luk formalin ile fikse edildi.

Parafine gömülü dokulardan 5 mikron kesit yapılarak hematoxilen-eosin ile boyandı.40x10'luk büyütme ile 10 alanda fibroblastlar sayıldı ve ortalamaları alındı.

Verilerin istatistiksel analizinde one-way ANOVA, Kruskall-Wallis varyans analizi ve Ki-kare testleri kullanıldı.

5-FLUOROURACİL İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER:

Antimetabolit aktiviteli bir pyrimidin analogu olan 5-FU, timidilat sentetaz enzimi ile kompetisyona girerek DNA sentezini inhibe eder. DNA sentezinde uracil'in timidin'e dönüşümünü engeller. 5-FU hücre siklusuna spesifiktir ve hücre replikasyonunda S ve G2 fazlarına etkilidir.

1957 yılında Heidelberger tarafından sentezinden sonra meme, gastrointestinal sistem, over ve deri kanserinde yaygın olarak kullanılmıştır. Sistemik verildiğinde karaciğer tarafından hızla metabolize edilir.

Oftalmolojide 5-FU'nun ilk kullanımı deneysel olarak vitreusta fibroblast proliferasyonunu önlemeye yöneliktir.

Kontrol edilemeyen glokomu olan afak gözlerde, neovasküler glokomlu olgularda ve başarısız filtran cerrahi geçirmiş gözlerde 5-FU'nun subkonjunktival enjeksiyonları ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Orijinal terapötik şema ilk hafta günde 2 kez, ikinci hafta günde 1 kez 5 mg subkonjunktival enjeksiyon ile toplam 125 mg olarak belirlenmiştir.

Son yıllarda intraoperatif tek doz 5-FU uygulamaları yayınlanmıştır. Bleb sızdırması ve hipotoni gibi komplikasyonlar mmc-C'ye göre daha az bildirilirken, korneal komplikasyonlar da azalmıştır (44,53,54,55,56,57,58,59,60).

BULGULAR:

Yaşları 18-80, ortalama 49.7 olan 39'u kadın (%60), 26'sı erkek (%40) toplam 65 hastanın 65 gözü çalışma kapsamına alındı. Gruplar arasında cinsiyet oranları açısından (Ki-kare testi, $p=0.24$) ve yaş açısından (one-way ANOVA, $p=0.62$) istatistiksel fark yoktu. Çalışmaya alınan grupların ana parametrelerinin dağılımı Tablo I'de belirtilmiştir.

Tablo I. Çalışmaya alınan grupların ana parametrelerinin dağılımı.

sayı (n)	MMC	5-FU	KONTROL
cinsiyet*	24	21	20
erkek	11	7	8
kadın	13	14	12
yaş**			
ortalama $\pm$ SD	48.04 $\pm$ 15.0	48.94 $\pm$ 11.5	52.22 $\pm$ 14.4
ranj	18-73 yıl	30-73 yıl	25-80 yıl
lezyon tipi (n)			
I	3	2	3
II	13	12	10
III	8	7	7
pterjium çeşidi			
primer	20	18	18
nüks	4	3	2

1. gruptaki (kontrol grubu) 18 primer, 2 nüks toplam 20 pterjiumdan, 5-18 aylık ortalama 11.1 aylık takip sonrası, 10 vakada (%50) nüks görüldü. 18 primer pterjium vakasından 8'inde (%44), 2 nüks pterjium vakasından ikisinde de (%100) nüks gelişti. Nüks gelişen 10 vakanın 4 tanesi tip III, 6 tanesi tip II pterjium idi.

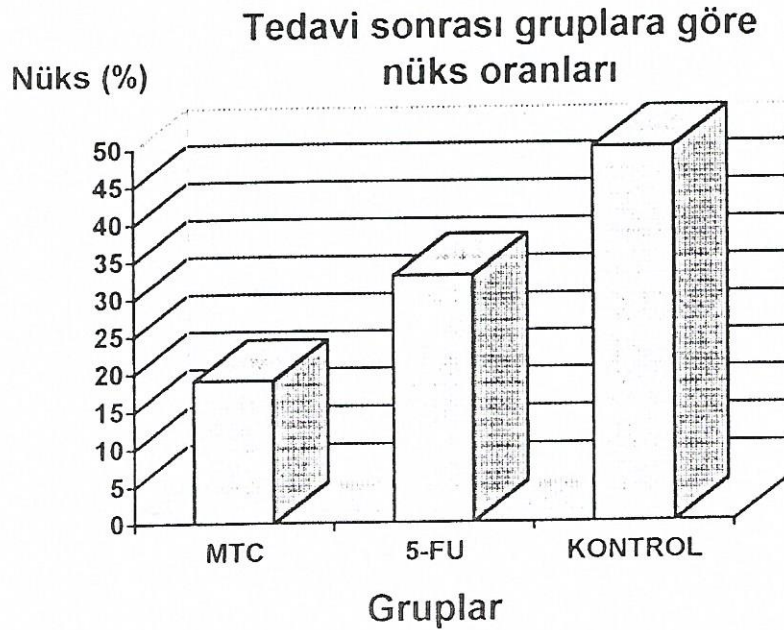
2. gruptaki (intraoperatif mmc-C %0.02) 20'si primer, 4'ü nüks toplam 24 pterjiumdan 4-20 ay ortalama 12 aylık takip sonrası 5 vakada (%19) nüks gelişti. 20 primer pterjium vakasından 3'ünde (%15), 4 nüks pterjium vakasından ise 2'sinde (%50) nüks gelişti. Nüks gelişen 5 pterjiumdan dördü tip III, biri ise tip I pterjium idi.

3. gruptaki (intraoperatif 5-FU 25 mg/mL) 18'i primer, 3'ü nüks pterjiumdan oluşan toplam 21 pterjium eksizyonunun 5-18 ay ortalama 10 ay takibi sonunda 7 rekürens görüldü (%33). 18 primer pterjiumdan 4'ünde (%21), üç nüks pterjiumdan ise 3'ü de nüks etti(%100). Nüks görülen pterjiumlardan üçü tip III, diğer dördü ise tip II pterjiumlardı.

Her üç grupta primer ve nüks pterjiumlar birlikte değerlendirildiğinde nüks oranları ve nüks süreleri Tablo II'de gösterilmiştir. Sadece primer pterjiumlar ele alındığında görülen nüks oranları ve nüks süreleri ise Tablo III'de görülmektedir. Bu tablolarda sunulan nüks oranları grafik 1 ve 2'de görülmektedir.

Tablo II. Pterjium çeşidi göz önüne alınmaksızın bakılan nüks oranları ve nüks olma süresi.

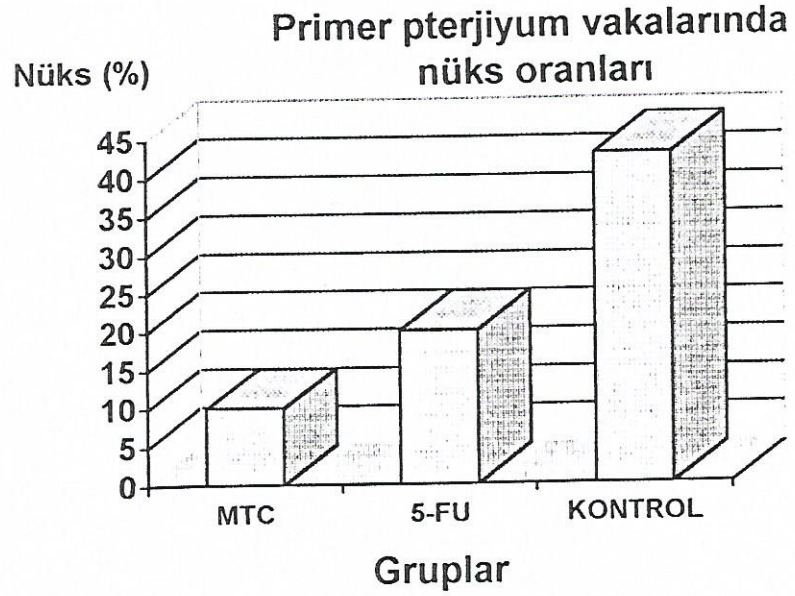
	MMC	5-FU	KONTROL
toplam vaka sayısı	24	21	20
nüks			
sayı	5	7	10
yüzde	% 19	% 33	% 50
nüks süresi (ay)	3.25	2.5	2.5



Grafik1. Pterjium çeşidi göz önüne alınmaksızın bakılan nüks oranları.

Tablo III. Primer pterijum vakalarında nüks oranları ve nüks olma süresi.

	MMC	5-FU	KONTROL
toplam vaka sayısı	20	18	18
nüks			
sayı	3	4	8
yüzde	% 11	% 21	% 44
nüks süresi (ay)	3.25	2.5	2.5



Grafik 2. Primer pterijum vakalarında nüks oranları.

Primer ve nüks pterijum vakaları birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında nüks oranlarının karşılaştırılmasında rakamsal olarak mmc-C ve 5-FU gruplarında kontrol grubuna göre oranlar düşük görülmekle birlikte istatistiksel olarak fark bulunamadı(Ki-kare testi, $p=0.12$). Aynı şekilde nüks süresi mmc-C grubunda rakamsal olarak daha uzun görünmekle birlikte istatistiksel olarak farksız bulundu (Kruskal-Wallis varyans analizi, $p=0.73$).

Primer pterijum olan vakalarda gruplara göre nüks oranlarına bakıldığında mmc-C ve 5-FU grubunda oranlar daha düşük olmakla beraber sadece mmc-C

grubundaki nüks oranı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu (Ki-kare testi, $p=0.03$)

Pterjium dokularının korneaya uzanımı ortalama 3.83 mm olup 2-7 mm arasında değişiyordu. Pterjium boyutu ile gruplar arası nüks oranları açısından fark izlenmedi.

Tedavi sonrası semptom ve bulguların gruplara göre dağılımı Tablo IV'de görülmektedir. Yanma-batma şikayeti 5-FU grubunda oransal olarak yüksek (%64) bulunmasına rağmen bu oran istatistiksel olarak diğer gruplardan farklı bulunmamıştır ($p=0.12$). Bu semptom en sık ilk 1-2 haftada görülürken, bir ay sonunda sadece iki vakada devam etmekteydi (1'i mmc-C, diğeri 5-FU grubundan).

Tablo IV. Tedavi sonrası semptom ve bulguların gruplara göre dağılımı.

	MMC	5-FU	KONTROL	p
Batma				0.12
pozitif yüzde(%)	4 (18)	13 (64)**	9 (47)	
Boyanma				0.04*
pozitif yüzde(%)	10 (43)	11 (57)	2 (09)	
Fotofobi				0.01*
pozitif yüzde(%)	10 (43)	18 (85)	7 (37)	
Sulanma				0.38
pozitif yüzde(%)	10 (43)	13 (64)	8 (41)	

Korneada punktat epitelyal boyanma oranı kontrol grubunda diğer iki gruba göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0.04$).

Fotofobi oranlarına bakıldığında 5-FU grubunda bu semptomun diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir ($p=0.01$). Fotofobi sık rastlanan bir yakınma olup 5-FU uygulanan grupta 1 hastada 3 ay devam etti.

Sulanma şikayeti oranları her üç grupta farksız bulundu ($p=0.38$).

Tedavi sonunda nüks olan ve olmayan hastalarda yaş, cinsiyet, pterjium tipi, primer veya nüks oluşu, semptom ve bulgularına göre dağılımı Tablo V'de görülmektedir. Tedavi sonrası nüks gelişen ve gelişmeyen vakalar arasında yaş ve cinsiyet farkı bulunmadı. Nüks eden vakalardaki tip III pterjium oranı, nüks etmeyen vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.03$). Tedavi sonrası nüks eden vakalardan %58'i daha önceden nüks olan vakalardı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$). Semptom ve bulgular yönünden nüks olan ve olmayan vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo V. Tedavi sonunda nüks olan ve olmayan hastalarda yaş, cinsiyet, tip ve geliş statüsüne, semptom ve bulguların dağılımı.

	Nüks var	Nüks yok	p
yaş			
ortalama $\pm$ SD	45.22 $\pm$ 13.2	45.22 $\pm$ 13.2	0.08
ranj	18-68 yıl	18-68 yıl	
cinsiyet			
erkek	11	15	0.21
kadın	11	28	
tip			
I	1	5	0.03*
II	10	26	
III	11	12	
pterjium çeşidi			
primer	15	41	<0.01*
reküren	7	2	
batma			
incelenen vaka(n)	22	43	0.81
pozitif	15	25	
yüzde(%)	(68)	(60)	
sulanma			
incelenen vaka(n)	22	43	0.47
pozitif	12	18	
yüzde(%)	(57)	(42)	
boyanma			
incelenen vaka(n)	22	43	0.81
pozitif	8	16	
yüzde(%)	(40)	(38)	
fotofobi			
incelenen vaka(n)	22	43	0.29
pozitif	14	19	
yüzde(%)	(66)	(46)	

Primer pterjiumlardan alınan konjunktiva biyopsilerinin yapılan patolojik tetkikinde, peroperatuar alınan konjunktiva biyopsilerinin hemen hepsinde konjesyon, epitelde yer yer incelme ayrıca değişik yoğunlukta mononükleer hücre infiltrasyonu görülmekte idi. Pterjium dokusunun hakim olduğu kesitlerde, epitel altında hyalinizasyon izleniyordu. Postoperatuar üçüncü ayda alınan biyopsilerde iltihap hücreleri hakimdi. Gruplar arası fibroblast hücre ortalamaları Tablo VI'da gösterilmiştir. Gruplar arasında ve tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo VI. Gruplar arasında biyopsilerdeki ortalama fibroblast sayıları.

Fibroblast sayısı	1.grup	2. grup	3.grup
1. Biyopsi	30.01	33.2	31.6
2. Biyopsi	32.4	25.8	28.2

TARTIŞMA:

Pterjium özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Etiyolojisinde en kabul gören teori U.V. ışınına uzun süreli maruz kalınması ve bunun sonucunda limbal hücrelerin değişime uğramasıdır. Minör kozmetik nedenden, ciddi görme azalmasına kadar değişen birçok sebeple tedavisi gerekmektedir. Hafif semptom varlığında konservatif yaklaşımda bulunulabilir. Ancak, asıl tedavisi pterjiumun cerrahi eksizyonudur. Pterjium cerrahi tedavisinde majör problem cerrahi sonrası rekürensdir. Primer ve rekürent pterjium tedavisinde cerrahi tek başına uygulandığında yüksek rekürens oranları görülmektedir (%30-70-80) (32, 45, 49, 57,58,59,65). Özellikle genç hasta grubunda rekürens oranı artmaktadır.

Pterjium çeşidi, iklim özellikleri, ameliyat yöntemi veya cerrahın deneyimi gibi birçok faktör, pterjiumda ameliyat sonrası nüks oranlarını etkilemektedir.

Yaşla birlikte miktarı artan korneadaki lipoid dejenerasyonun pterjium büyümesinde inhibitör bir faktör olabileceği öne sürülmüştür. Bu, yaş ile rekürens arasındaki ilişkinin açıklanmasında faydalı olabilir (31,48,73).

Pterjium rekürensinde patolojinin tekrarlaması yanında her rekürens konjunktiva dokusunun kaybına ve ekstraoküler kasların hareketinde kısıtlanmaya veya skar formasyonuna neden olabilir. Cerrahi olarak eksizyonu takiben oluşan rekürens pterjium, subepitelyal dejenere konnektif doku içeren gerçek pterjiumdan farklı bir yapıya sahiptir. Primer pterjium solar radyasyona bağlı kronik inflamasyon ve dejenerasyon sonucu gelişir iken, rekürens pterjium cerrahi travmaya cevap olarak oluşan granülasyon dokusu içeren inflamatuvar bir lezyon şeklindedir (32,42).

Bugün spesifik cerrahi teknikler ve cerrahi sonrası uygulanan destekleyici tedaviler ile nüks oranı azaltılmaya çalışılmaktadır.

Mitomisin ofthalmolojide topikal kullanımı 1963 yılında Kunitomo ve Mori tarafından başlatılmıştır. 1988 yılından itibaren ise pterjium cerrahisi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Rekürens oranlarında dramatik düşüş, düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği ile mmc-C ofthalmolojide popüler olmuştur (61).

Mmc-C DNA'daki guanin rezidüleri ile kovalent bağlar oluşturarak DNA replikasyonunu inhibe eder. Uzun dönem kalıcı etkileri nedeni ile radyomimetik bir ajan olarak kabul edilir (15).

Yapılan çalışmalarda demografik farklılıklara, pterjium tiplerindeki çeşitliliğe, ilaç konsantrasyonundaki değişikliklere rağmen mmc-C etkinliği benzerdir, nüks oranı %0-38 arasındadır (15,39,40,41,42,48).

Pterjium tedavisinde kullanılacak topikal mmc-C dozajı hala tartışmalıdır. Singh ve ark. 1mg/mL mmc-C solüsyonunu günde 4 kez iki hafta süreyle kullanmışlar ve bu konsantrasyonun oküler dokularda toksisiteye ve irreversibl hasara neden olabileceğini

belirtmişlerdir (66). Hoyosoko ve ark. 0.4 mg/mL mmc-C günde 3 kez bir hafta süreyle uygulama ile 0.2 mg/mL günde 2 kez 5 gün uygulamayı karşılaştırmışlar ve komplikasyon oranını 0.4 mg/mL mmc-C grubunda daha yüksek bulmuşlardır. 0.2 mg/mL mmc-C uygulamasının etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır (42). Chen ve ark. ise 0.2 mg/mL mmc-C'yi günde 2 kez beş gün pterjium cerrahisinden sonra uygulamışlar ve 13 aylık takip sonrası %38 oranında rekürens bildirmişlerdir (15).

İnsan tenon fibroblastları üzerinde yapılan çalışmalarda tek doz mmc-C uygulamasının bu hücrelerin proliferasyonu üzerinde irreversibl etkileri olduğu görülmüştür(67). Glokom cerrahisinde intraoperatif kullanımı başarılı olmuştur. Postoperatif uygulanan topikal mmc-C'nin yara yerindeki fibrin ve epitelioma penetrasyonunun yetersiz olabileceği düşünülerek, pterjium cerrahisi sırasında intraoperatif tek doz mmc-C kullanımı taraftar bulmaktadır(57,62).

Çalışmamızda 0.2 mg/mL mmc-C solüsyonu intraoperatif olarak uygulandı. Primer pterjiumlarda %11.7, primer ve nüks vakalar birlikte değerlendirildiğinde %19 oranında rekürens tespit edildi. İntraoperatif mmc-C tek doz uygulamasında ayrıca tenon ve konjunktiva da sponge üzerine çekilerek, tüm hücrelerin 5 dakika süre ile mmc-C ile temması sağlanmış olmaktadır.

Çalışma grubumuzda hiçbir ciddi komplikasyona rastlanmamıştır. Rubinfeld ve ark. topikal olarak %0.04'lük mmc-C uygulanan 10 hastada skleral incelme, korneal ödem, sekonder glokom, korneal perforasyon, iritis, katarakt, ağrı, fotofobi gibi ciddi komplikasyonlar bildirmişlerdir. Ancak bu hastaların hemen tamamında Sjögren sendromu, oküler rosecea ve iktiyozis gibi altta yatan başka bir patoloji mevcuttur (45).

Ciddi komplikasyonlar, kontrolsüz ve uzun süre mmc-C göz damlası kullanan hastalarda görülebilmektedir. Bu yüzden tek doz intraoperatif mmc-C kullanımı, postoperatif damla formuna göre bu açıdan da avantajlıdır.

Cardillo ve ark. intraoperatif tek doz ve postoperatif damla formu mmc-C uygulamalarını pterjium rekürensi açısından karşılaştırmışlar ve rekürens oranında anlamlı fark bulmazken, intraoperatif uygulamanın daha emniyetli olduğunu vurgulamıştır (61).

Düşük doz mmc-C kullanımı sonucu ciddi yan etkiler hemen hiç görülmezken, birçok vakada çeşitli derecelerde yara iyileşmesinde gecikme görülebilmektedir. Bu da infeksiyöz sklerite predispozisyon yaratabilmektedir. Fluorouracil, mitomisine göre daha zayıf bir antiproliferatif ilaçtır. Bu açıdan mitomisine daha emniyetli bir alternatif olarak düşünülebilir.

5-FU timidilat sentetaz ile kompetitif inhibisyona girerek hücre bölünmesini etkileyen potent bir antimetabolittir. Filtrasyon cerrahisinden sonra postoperatif 5-FU'nun subkonjunktival injeksiyonu başarı oranlarını arttırmaktadır. Hayvan deneylerinde postoperatif 5-FU uygulamalarının filtran cerrahi sonrası fibroblast proliferasyonunu ve skarlaşmayı azalttığı gösterilmiştir (54).

İn vitro endotelial ve fibroblast hücre kültürlerinde mmc-C ve 5-FU ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 5-FU'nun damar endotel hücrelerine değil fibroblastlara toksik olduğu; mmc-C'nin ise her iki hücre tipine sitotoksik olduğu gösterilmiştir (68,69).Yine insan tenon kapsül fibroblastları üzerinde yapılan çalışmalarda kısa süre(5 dakika) yüksek doz 5-FU uygulamalarının uzun dönem tenon kapsül fibroblastlarının proliferasyonunu inhibe etmede etkili olduğu gösterilmiştir (67,70).

Çalışmamızda 25 mg/mL 5-FU 5 dakika intraoperatif olarak uyguladık. Takip süresi sonunda primer pterjiumda %21, nüks ve primer pterjium birlikte

değerlendirildiğinde %33 oranında rekürens tespit ettik. Bu oran çalışmamızda mmc-C grubundan yüksek ama kontrol grubundan düşüktür.

Pterjium cerrahisinde intraoperatif tek doz 5-FU uygulaması ile ilgili bir çalışmada 10 mg/mL oranında 5-FU solüsyonu 5 dakika uygulanmıştır. Ortalama 12 ay takip süresi sonunda 5-FU grubunda %60, kontrol grubunda ise %35 rekürens oranı saptanmıştır(71).

Sonuçta intraoperatif 5 dakika düşük doz mmc-C uygulaması, 5-FU uygulamasından daha etkili bulunmuştur. Bu fark her iki ilacın farklı etki mekanizmalarıyla açıklanabilir. Her ne kadar her iki ilaç da DNA sentezini inhibe etse de 5-FU primer olarak timidilat sentetazı inhibe eder ve bu yüzden aktif olarak DNA sentezleyen (hücre döngüsünde S fazı) hücrelere etkilidir. 5-FU uygulaması sırasında sadece bir grup hücre aktif olarak DNA sentezlemektedir ve bunlar 5-FU ile inhibe olacaktır. Bu sırada DNA sentezlemeyen hücreler daha sonra proliferasyona devam edecektir. Mmc-C ise alkilleyici bir ajandır ve aktif olarak DNA sentezlesin veya sentezlemesin temas süresince tüm hücreleri etkileyebilir. Bu yüzden bu hücreler daha sonra proliferasyon gösteremez (43,72).

Özetle bizim klinik gözlemlerimize göre preoperatif inflamasyonlu pterjium vakalarında nüks oranı anlamlı şekilde artmaktadır. Sınırlı sayıdaki hastamıza rağmen pterjium rekürensini önlemede ve daha az komplikasyonlara yol açmması nedeniyle mmc-C, 5-FU'ya göre daha etkilidir diyebiliriz. Hasta uyumu, bazı uygunsuz ilaç kullanımına bağlı görülebilecek komplikasyonlar gözönüne alındığında tek doz intraoperatif mmc-C kullanımı daha avantajlı görünmektedir.

ÖZET

Bu çalışmanın kapsamına 65 pterjium vakası dahil edildi. Olguların hepsinde açık sklera yöntemiyle pterjium eksizyonu uygulandı.

18'i primer, 2'si nüks pterjiumdan oluşan 1. grupta sadece açık sklera yöntemi uygulandı (Kontrol grubu). 8'i primer 2'si nüks pterjium olmak üzere 10 gözde (%50) nüks görüldü.

20'si primer, 4'ü nüks pterjiumdan oluşan 2. grupta açık sklera yöntemine ek olarak intraoperatif %0.02'lik mmc-C, 5 dakika uygulandı. 3'ü primer 2'si nüks pterjium olmak üzere 5 vakada (%19) nüks gelişti.

18'i primer, 3'ü nüks pterjiumdan oluşan 3. grupta ise açık sklera yöntemine ek olarak intraoperatif 25mg/mL 5-FU, 5 dakika uygulandı. 4'ü primer 3'ü nüks pterjium olmak üzere toplam 7 vakada (%33) nüks gelişti.

Tedavi sonrası hiçbir grupta ciddi komplikasyona rastlanmamakla birlikte, fotofobi oranları 5-FU grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.01$).

KAYNAKLAR:

1. Townsend W.M. Pterygium In: Kaufmann Editor: Cornea 1986: 461-483.
2. Duman S. Pterjium'un insidansı, prevalansı ve klinik tablosu. XXV. Ulus. Türk Oft. Kong. Bülteni Cilt I İstanbul-1991: 85-87.
3. Adamis A.P., Storck T. The management of pterygium. Ophthalmology Clinics of North America. 1990; 3(4): 611-623.
4. Rich L.F. Pterygium and pseudopterygium. In: Fraunfelder F., Roy H. editors. Current Ocular Therapy Philadelphia: Saunders 1995: 474-476.
5. Waller S., Adamis A.P. Pterygium In: Tosman W. Jaeger E. editors. Duane's Clinical Ophthalmology Philadelphia: Lippincot 1995: chapter 35.
6. American Academy of Ophthalmology. External Disease and Cornea. California. American Academy of Ophthalmology 1990.
7. Taylor R.H., West K.S. Corneal changes associated with chronic U.V. radiation. Arch Ophthalmol 1989; 107: 1481-1484.
8. Coreno M.T. Pterygium as an early indicator of U.V.: a hypothesis. British J Ophthalmol. 1993; 77: 734-739.
9. Karai I. Pterygium in welders. British J Ophthalmol. 1984; 68: 347-349.
10. Hill J., Maske R. Pathogenesis of pterygium. Eye 1989; 3: 218-226.
11. Zhang J.D. An investigation of aetiology and heredity of pterygium. Acta Ophthalmol 1987; 65: 413-416.
12. Oldenburg J.B., Gorbus J. Conjunctival pterygia. Cornea 1990; 9(3): 200-204.
13. Dolezalova V. Is the occurrence of a temporal pterygium really so rare ? Ophthalmologica 1977; 174: 88-91.
14. Hilgers J.H. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. Am J Ophthalmol 1960; 50: 635-644.

- 15.Chen P., Reginald G. A randomized trial comparing mmc C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. Am J Ophthalmol 1995; 120(2): 151-160.
- 16.Hansen A., Norn M. Astigmatism and surface phenomena in pterygium. Acta Ophthalmol 1980; 58:174-181.
- 17.Cin S. Reiter K. The effect of pterygia on contrast sensitivity and glare disability. Am J Ophthalmol 1989; 107: 407-410.
- 18.Bilgin L.K. Pterijum patogenezi ve patolojisi. XXV: Ulus. Türk Oft. Kongre Bülteni Cilt I İstanbul. 1991:88-89.
- 19.Starck T,Hersh P.S.Corneal dysgenesis,dystrophies and degeneration. In:Albert D.M,Jacobiec F A,editors.Principles and practise of ophthalmology.Pennsylvania Saunders 1994: 71-72.
- 20.Pinkerton O, Hokoma Y. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. Am. J.Ophthalmol.;1984;98:225-228.
- 21.Austin P,Jacobiec F.A.,Elastodysplasia and elastodystrophy ss the pathologic bases of ocular ptergia and pinguecula.Ophthalmology 1983; 90:96.
- 22.Erda S. Primer pterijumda tedavi.XXV.Ulus.Türk Oft. Kong. Bülteni.1991 İstanbul Cilt 1:90-94.
- 23.Roper H, editor.Stallard's eye surgery. Great Britain,1989.
- 24.Bhattı S.M.,Pterygium Removal:Knife excision versus modified evulsion technigue.Ophthalmic Surgery 1994;25(6):383-385.
- 25.Wilson S.E.,Bourne W., Conjunctival Z-plasty in the treatment of pterygium Am. Journal of Ophthalmol.1988;.106(3):355-357.
- 26.Coombes J.A.,Hirst W.L.,Sliding conjunctival flap for the treatment of primary pterygium Ophthalmology1994;1:170-173.

27. Graham P.I. Successful pterygium surgery. Aust New Zealand J Ophthalmol. 1987; 262-263.
28. Kenyon K., Wagener M. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. Ophthalmology 1985; 92: 1461-1470.
29. Allan B.D., Short P. Pterygium excision with conjunctival autografting: An effective and safe technique. British J Ophthalmol 1993; 77: 698-701.
30. Eva R., Kielhorn I. Conjunctival autografting in the surgical management of pterygium. Eye 1993; 7: 634-638.
31. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. Ophthalmology 1989; 96(11): 1612-1614.
32. Güler M., Sobacı G., İlker S. Limbal conjunctival autograft transplantation in cases with recurrent pterygium. Acta Ophthalmol 1994; 72: 721-729.
33. Massimo B., Halliday B. Precarved lyophilized tissue for lamellar keratoplasty in recurrent pterygium. Am J Ophthalmol 1986; 102: 222-227.
34. Chau G.K., Dilly S.A. Deep lamellar keratoplasty on air with lyophilized tissue. British J Ophthalmol 1992; 76: 646-650.
35. Ling T.R. Treatment of pterygium using thermal cautery. Ophthalmic Surgery 1989; 20(7): 511-513.
36. Krag S., Ehlers N. Excimer laser treatment of pterygium. Acta Ophthalmol 1992; 70: 530-533.
37. Reich S.D. Clinical pharmacology of mitomycin C In: Carter S.K., Crooke S.T., (editors) Mitomycin C Current Status and New Developments. New York: Academic Press, 1979: 243.

38. Nakono N., Siugoka K., Nakano N. Importance of Fe^{2+} -ADP and relative unimportance of -OH in the mechanism of mitomycin C induced lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1984; 796: 285-293.
39. Thoft R.A. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmol* 1988;95: 820.
40. Singh G., Wilson R. Long term follow-up study of mitomycin eye drops as adjunctive treatment for pterygia and its comparison with conjunctival autograft transplantation. *Cornea* 1990; 9(4): 331-334.
41. Mastropasqua L., Carpineto P. Effectiveness of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmologica* 1994; 208: 247-249.
42. Hayasaka S., Noda S., Yamamoto Y. Postoperative instillation of low dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 715-718.
43. Yamamoto Y., Varani J., Soong H. Effect of 5-fluorouracil and mitomycin C on the cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990; 97(9): 1204-1210.
44. Kitasawa Y., Kawase K. Trabeculectomy with mitomycin. *Am J Ophthalmol* 1991; 109: 1693-1698.
45. Rubinfeld R.S., Roswell R.P., Raymond M.S. Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 99(11):1647-1654.
46. Fujitani A., Hayasaka S., Shibuya Y. Corneal ulceration and corneal perforation after pterygium excision and topical mitomycin C therapy. *Ophthalmologica* 1993; 207: 162-164.
47. Dunn J.P., Seamone C.D., Ostler H.B. Development of scleral ulceration and calcification after pterygium excision and mitomycin therapy. *Am J ophthalmol* 1991; :343-344.

- 48.İlsar M., Frucht P.J. The use of low dose mitomycin C for prevention of recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1994; 101(4):759-762.
- 49.Dusenberg E.K., Alul H.Ö., Holland E.J. β -irradiation of recurrent pterygia: Results and complications. *Radiation Oncology* 1992; 24(2):315-319.
- 50.Beyer C.D. Pterygia: Single fraction postoperative beta irradiation. *Radiology* 1991; 78(2):569-571.
- 51.Moriarty A.P., Crawford G.J., McAlister L. Fungal corneascleritis complicating beta irradiation induced scleral necrosis following pterygium excision. *Eye* 1993; 7: 525-528.
- 52.Moriarty A.P., Crawford G.J. Severe corneascleral infection : A complication of beta irradiation scleral necrosis following pterygium excision. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:
- 53.Rader J., Parrish R.K. Update on adjunctive antimetabolites in glaucoma surgery. *Ophthalmol Clin N Am* 1991 Dec: 861-888.
- 54.Smith F., Sherwood M. Results of intraoperative 5-fluorouracil supplementation on trabeculectomy for open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 737-741.
- 55.Lonigon L., Sturmer J. Single intraoperative application of 5-fluorouracil during filtration surgery: early results. *British J Ophthalmol* 1994; 78: 33-37.
56. Nuyts R., Pels E. The effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on the corneal endothelium. *Current Eye Research* 1992; 11(6): 565-570.
- 57.Nuyts R., Felten P. Histopathologic effects of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotonia. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 225-237.
- 58.Skuta G.L., Beesan C. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1992; 99:438-444.

59. Capane A., Lance S.E. In vivo effects of 5-fluorouracil on ocular surface epithelium following corneal wounding. *Invest Ophthalmol & Visual Sciences* 1987; 28: 1661-1667.
60. Shapiro M.S., Thoft A.R. 5-fluorouracil toxicity to the ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol & Visual Sciences* 1985; 20: 580-583.
61. Cardillo J., Alves M. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin eye drops in pterygium surgery. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1949-1952.
62. Broodway D.C., Batters A.K. The importance of cellular changes in the conjunctiva of patients with uveitic glaucoma undergoing trabeculectomy. *Eye* 1993; 7: 495-501.
63. Hayasaka S., Nodo S. Postoperative instillation of mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surgery* 1989; 20(8):580-583.
64. Demireller T., Güven H., Gürsel E. Pterygium tedavisinde mitomisin. XXV. Ulus Türk Oft. Kong. Bülteni 1991 cilt I İstanbul: 55-57.
65. Mahor P.S., Nowokora G.E. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *British J Ophthalmol* 1993; 77: 433-435.
66. Singh G., Wilson M.R. Mitomycin eye drops as treatment of pterygium. *Ophthalmology* 1988; 95: 813-821.
67. Khaw P.T., Sherwood M.B. Five minutes treatment with fluorouracil, floxuridine and mitomycin have long term effects on human tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1150-1154.
68. Smith S., D'amore A.P. Comparative toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in vitro. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118: 332-337.

69. Kawase K., Nishumura K. Anterior chamber reaction after mitomycin C and 5-fluorouracil trabeculectomy: A comparative study. *Ophthalmic Surgery* 1993; 24(1):24-27.
70. Morrow G.L., Stein R.M. Ocular toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in the rabbit. *Canadian J Ophthalmol* 1994; 29(6):268-273.
71. Maldonado M.J., Cono-Parro J. Inefficiency of low dose intraoperative fluorouracil in the treatment of primary pterygium. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1356-1357.
72. Jampel H.D. Effects of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology* 1992; 99(9):1471-1476.
73. Hirst L.W., Sebban A. Pterygium recurrence time *Ophthalmology* 1994; 101(4):755-758.