

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**UNİLATERAL PTERJİUM OLGULARINDA
GÖZYAŞI SİTOKİN SEVİYESİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Özge YANIK ODABAŞ

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2019

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**UNİLATERAL PTERJİUM OLGULARINDA
GÖZYAŞI SİTOKİN SEVİYESİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Özge YANIK ODABAŞ

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN**

**ANKARA
2019**

ONAY SAYFASI

UNİLATERAL PTERJİUM OLGULARINDA
GÖZYAŞI SİTOKİN SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Öğrenci: Özge YANIK ODABAŞ

Danışman: Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN

Bu tez çalışması 21/06/2019 tarihinde jürimiz tarafından "İmmünoloji Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. E. Nural KİPER

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / İmmünoloji Bilim Dalı

Üye:

Prof. Dr. B. Barış KUŞKONMAZ

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / Hematoloji Bilim Dalı

Üye:

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

(imza)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye:

Prof. Dr. M. Banu Hoşal

(imza)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

18 Temmuz 2019


Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

15 / 07 / 2019


Özge YANIK ODABAŞ

ⁱ“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Özge YANIK ODABAŞ



TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı İmmünoloji yüksek lisans programındaki eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Feyzi İlhan Tezcan' a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca katkı ve desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Deniz N. Çağdaş AYVAZ'a

Bu tezin oluşmasında her türlü desteği veren İmmünoloji yüksek lisans programının saygıdeğer hocası Dr. Öğr. Üyesi Çağman Tan'a ve tüm immünoloji laboratuvarı çalışanlarına

Bu tezin tamamlanması için gerekli maddi olanakları sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen annem ve babama, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan çok sevgili eşim Yasin'e

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr. Özge YANIK ODABAŞ

ÖZET

Yanık Odabaş, Ö. Unilateral pterjium olgularında gözyaşı sitokin seviyesinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Bu çalışmada pterjium olgularında gözyaşında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin seviyeleri ve büyüme faktörleri düzeylerinin saptanması ve bu şekilde immünolojik mekanizmanın aydınlatılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Bir gözünde primer pterjium bulunan 30 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunda oküler yüzey bozukluğu bulunmayan yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 28 sağlıklı gönüllü yer aldı. Hasta grubunun hem pterjiumlu gözünden hem de sağlıklı diğer gözünden, kontrol grubunun ise randomize seçilen bir gözünden gözyaşı örneği alındı. Bu gözyaşı örneklerinde Luminex® teknolojisi ile 30 farklı sitokin konsantrasyonu (GM-CSF, TNF- α , IL-2, IL-1 β , IL-4, VEGF, HGF, EGF, IL-8, IL-17, MIP-1 α , IL-10, IL-6, IL-5, IL-7, IL-15, IFN- α , IL-2R, IP-10, MIP-1 β , Eotaxin, RANTES, MIG, IL-1RA, IL-12 (p40/p70), IL-13, FGF-b, IFN- γ , G-CSF, MCP-1) ölçüldü. Pterjiumlu gözlerde saptanan ortalama IL-1 β (107,00 pg/ml) , IL-17 (554,02 pg/ml) ve VEGF (75,11 pg/ml) değerleri, olguların sağlıklı diğer gözlerine (72,44 pg/ml, 427,25 pg/ml, 62,26 pg/ml) ve kontrol grubuna (59,27 pg/ml, 403,80 pg/ml, 37,74 pg/ml) göre istatistiksel anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). Olguların sağlıklı diğer gözlerinin ve kontrol grubunun karşılaştırmasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Pterjium grubunda IL-1 β , IL-17 ve VEGF konsantrasyonlarının bir arada yüksek bulunması ve her üç mediatörün de birbiriyle istatistiksel anlamlı korelasyon göstermesi pterjium patogenezinde birçok inflamatuvar ve anjiyogenik basamağın bir arada yer aldığını düşündürmüştür. IL-17'nin VEGF yolağını da uyarıyor olması nedeniyle IL-17'ye karşı geliştirilecek sistemik ya da topikal ajanlar pterjium tedavisindeki gelecek yaklaşımlar arasında yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: interlökin-1 β , interlökin-17, pterjium, vasküler endotelial büyüme faktörü.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TSA-2017-15449 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

ABSTRACT

Yanık Odabaş, Ö. Evaluation of the tear cytokine level in unilateral pterygium cases. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Immunology Program, Master Thesis, Ankara, 2019. The aim of this study is to determine proinflammatory and antiinflammatory cytokine levels and growth factor concentrations in tear samples of pterygium cases and thus to contribute to the elucidation of the immunological mechanism. Thirty patients with unilateral primary pterygium were included in the study. Age and sex matched 28 healthy participants without any ocular surface disorder constituted the control group. Tear samples were collected from both pterygium eye and healthy fellow eye of the patient group, and randomly selected one eye of the control group. In these tear samples, 30 different cytokine concentrations (GM-CSF, TNF- α , IL-2, IL-1 β , IL-4, VEGF, HGF, EGF, IL-8, IL-17, MIP-1 α , IL-10, IL-6, IL-5, IL-7, IL-15, IFN- α , IL-2R, IP-10, MIP-1 β , Eotaxin, RANTES, MIG, IL-1RA, IL-12 (p40/70), IL-13, FGF-Basic, IFN- γ , G-CSF, MCP-1) were evaluated with Luminex® technology. Median IL-1 β (107.00 pg/ml), IL-17 (554.02 pg/ml) and VEGF (75.11 pg/ml) concentrations were statistically significantly higher in pterygium eyes than healthy fellow eyes (72.44 pg/ml, 427.25 pg/ml, 62.26 pg/ml), and than control group (59.27 pg/ml, 403.80 pg/ml, 37.74 pg/ml) ($p < 0,05$). No statistically significant difference was found in the comparison of healthy fellow eyes and control group. In the pterygium group, the high co-existence of higher IL-1 β , IL-17 and VEGF concentrations and being significantly correlated with each other suggested that many inflammatory and angiogenetic steps were involved in the pathogenesis of pterygium. Since IL-17 is also able to induce the VEGF pathway, systemic or topical agent use against IL-17 may be one of the future approaches in pterygium treatment.

Key words: interleukin-1 β , interleukin-17, pterygium, vascular endothelial growth factor

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (TSA-2017-15449).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLANMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pterjium Tanımı ve Morfolojisi	2
2.2. Pterjium Epidemiyolojisi	3
2.3. Pterjium Patolojisi	4
2.4. Pterjium Etiyolojisi ve Patogenezi	6
2.4.1. Herediter faktörler	7
2.4.2. Ultraviyole radyasyon	7
2.4.3. Oksidatif stres	8
2.4.4. DNA tamirindeki defektler	8
2.4.5. Hücre siklusu regülasyonu	8
2.4.6. Ekstraselüler matriks modülatörleri	10
2.4.7. İmmünolojik mekanizmalar	10
2.4.8. İnflamasyon, sitokinler ve büyüme faktörleri	11
2.4.9. Epitelyal mezenkimal transizyon	13

2.4.10. Human papilloma virus / Herpes simplex virüs	14
2.4.11. Kolesterol metabolizması değişiklikleri	14
2.5. Pterjium Ayırıcı Tanısı	16
2.6. Pterjium Tedavisi	16
2.6.1. Cerrahi teknikler	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Gözyaşı Örneklerinin Toplanması	19
3.2. Örneklerin Analizi	19
3.3. Multipleks Boncuk Array (Luminex®) Teknolojisi	19
3.4. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni	
EK-2: Turnitin Orjinallik Raporu Görüntüsü	
EK-3: Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

CCL	C-C motif kemokin ligand
CD	Cluster of differentiation
CTGF	Connective tissue growth factor
COX-2	Siklo-oksijenaz 2
CAA	Çeyrekler arası aralık
DNA	Deoksiribonükleik asit
EGF	Epidermal growth factor
ESM	Ekstraselüler matriks
FGF	Fibroblast growth factor
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HB-EGF	Heparin-binding EGF-like growth factor
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HLA	Human leucocyte antigen
HPV	Human papilloma virus
ICAM-1	Interselüler adezyon molekülü-1
IFN-α	İnterferon- α
IFN-γ	İnterferon- γ
IGFBP-2	Insulin-like growth factor-binding protein 2
IL-1	İnterlökin-1
IL-1RA	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
IL-2	İnterlökin-2
IL-2R	İnterlökin-2 reseptörü
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6

IL-7	İnterlökin-7
IL-8	İnterlökin-8
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
IL-13	İnterlökin-13
IL-15	İnterlökin-15
IL-17	İnterlökin-17
IP10	Interferon Gamma-Induced Protein 10 (CXCL10)
İnos	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1 (CCL2)
MIG	Monokine induced by gamma interferon (CXCL9)
MIP-1α	Macrophage inflammatory protein alpha
MIP-1β	Macrophage inflammatory protein beta (CCL4)
MMP	Matriks metalloproteinaz
PCR	Polymerase chain reaction
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RNA	Ribonükleik asit
SCF	Stem cell factor
SDF-1	Stroma derived factor-1
SS	Standart sapma
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick-End Labeling
Th	T helper cell / Yardımcı T hücresi
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinases
TNF-α	Tümör Nekroz Factorü- α
UV	Ultraviyole

VCAM-1	Vascular Cellular Adesion Molecule-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Sol gözünde tip 2 nazal pterjium bulunan bir olgunun ön segment fotoğrafı.	3
2.2. Pterjium dokusundaki miyofibroblastların kökenini gösteren şema.	6
2.2. Temporal kadrandan gelen UV-B ışınlarının korneanın kırıcı etkisi nedeniyle nazal limbus üzerinde odaklanması (Albedo Hipotezi).	8
2.4. Pterjium patogeneğinde yer alan mekanizmalar.	15
3.1 Luminex® 200™ Sistemi.	21
4.1. İstatistiksel anlamlı farklılık tespit edilen parametrelere (IL-1 β , IL-17 ve VEGF) ait box-plot grafiği.	28
4.2. Pterjiumlu hasta grubuna ait istatistiksel anlamlı farklılık saptanan parametrelerin [(IL-17 ve IL-1 β), (IL-17 ve VEGF), (IL-1 β ve VEGF)] korelasyonunu gösteren scatter-dot grafiği.	33

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Pterjium patogenezinde tanımlanmış inflamatuvar mediatörler, büyüme faktörleri ve pterjium patogenezindeki görevleri.	13
3.1.	Human Cytokine 30-Plex Panel içeriği.	20
4.1.	Her hasta grubunda kantitatif olarak tespit edilebilen parametrelerin sayı ve yüzdesi.	24
4.2.	Gözyaşı sitokin seviyelerinin pterjiumlu gözler ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması (Ortanca ve çeyrekler arası aralık).	25
4.3.	Gözyaşı sitokin seviyelerinin pterjiumlu gözler ve hastaların sağlıklı diğer gözleri arasında karşılaştırılması (Ortanca ve çeyrekler arası aralık).	26
4.4.	Gözyaşı sitokin seviyelerinin hastaların sağlıklı diğer gözleri ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması (Ortanca ve çeyrekler arası aralık).	27
4.5.	Hasta gruplarında IL-17 ile aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanan parametreler, korelasyon katsayısı (Spearman rho) ve p değeri.	30
4.6.	Hasta gruplarında IL-1 β ile aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanan parametreler, korelasyon katsayısı (Spearman rho) ve p değeri.	31
4.7.	Hasta gruplarında VEGF ile aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanan parametreler, korelasyon katsayısı (Spearman rho) ve p değeri.	32

1. GİRİŞ

Pterjium, kornea üzerinde dejeneratif fibrovasküler dokunun oluşmasıyla ortaya çıkmaktadır. Ülkemizin yer aldığı iklim kuşağı nedeniyle sık görülen oküler yüzey bozukluklarından biridir. Son yıllarda anormal yara iyileşme sürecini andıran bir proliferatif bozukluk olarak da tanımlanmaktadır (1). Pterjium etiyojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Patogenezinde birçok farklı hipotez öne sürülmüştür. Bunlar kronik ultraviyole (UV) maruziyeti, genetik instabilite, anti-apoptotik mekanizmalar, hüresel proliferasyon, inflamatuvar etki, bağ dokusunun bozulması, anjiyogenez, anormal yara iyileşmesi süreci, immünolojik mekanizmalar ve limbal kök hücre işlev bozukluğudur (1-3). Özellikle kronik UV-B maruziyetinin pterjium dokusunda doğrudan IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak süreci tetikleyebileceği bildirilmiştir (4). Ayrıca UV-B maruziyeti sonrası IL-1'de de artış görülebilir ve IL-1 inflamatuvar mediyatörler ve matris metaloproteinazların upregülasyonuna ve potansiyel olarak pterjium patogenezine katkıda bulunabilir (1). Eksize edilen pterjium dokusu örneklerine histopatolojik olarak bakıldığında, hem epitel hem de stromal tabakalarda, özellikle CD4+ T lenfositler olmak üzere belirgin bir şekilde lenfosit infiltrasyonu ve ayrıca stromal tabakada CD68+ makrofaj hakimiyeti görülmektedir (5-9). Bu bulgular hastalığın patogenezinde olası inflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların etkin bir şekilde yer aldığını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada pterjium olgularında dolaşımdaki CD34+ ve c-kit+ mononükleer hücre varlığının arttığı, ayrıca bu olgularda substans P, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve kök hücre faktörü (SCF) seviyelerinin hem gözyaşında hem de sistemik dolaşımda artmış olduğu izlenmiştir (10). Kök hücre modülasyonu ile ilgili bu faktörlerin pterjium dokusundaki artışı sitokinlerin endotelyal progenitör hücreler üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Tüm bahsedilen bulgular pterjium patogenezinde sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin önemli yeri olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada pterjium olgularında gözyaşında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin seviyeleri ve büyüme faktörleri düzeylerinin saptanması ve bu şekilde immünolojik mekanizmanın aydınlatılmasına katkı sağlanması amaçlanmaktadır. Böylece yeni tedavi açılımları sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pterjium Tanımı ve Morfolojisi

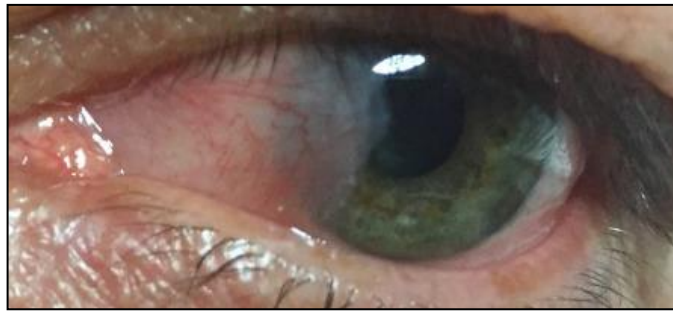
Pterjium kelimesi Latince "küçük kanat" anlamına gelen "*pterygos*" kelimesinden türemiştir. Bulbar konjonktivadan köken alan fibrovasküler dokunun kornea yüzeyini kanat şeklinde invaze ettiği bir oküler yüzey hastalığıdır. Tipik olarak interpalpebral aralıkta yer alır ve apeksi kornea santraline bakan bir üçgen şeklindedir. Sıklıkla nazal kadranda görülür, ancak temporal kadranda da gelişebilir. Temporal pterjium, nazal pterjiuma eşlik edebilir ve bu durumda "çift başlı pterjium" adını alır (11). Olguların 1/3'ünde bilateral pterjium görülür. Başlık, baş ve gövde adı verilen üç bölümden oluşur (12). En önde yer alan düz, gri renkli avasküler subepitelyal kornea opasitesine "başlık" adı verilir ve başlık genel olarak fibroblastlardan oluşur. Bu dokunun kornea epitelini geçerek alttaki Bowman tabakasına kadar uzanabildiği gösterilmiştir (13). Kronik pterjium olgularında başlık bölgesinin önünde demir birikimine bağlı olarak izlenen sarı-yeşil renkli kornea çizgisine ise Stocker çizgisi adı verilir. Başlığın hemen arkasında, kalın vasküler ve korneaya sıkı derecede yapışık olan "baş" bölümü bulunur. Bulbar konjonktiva üzerinde yer alan hareketli vasküler bölge ise "gövde" adını alır. Pterjium dokusu limbusa sıkıca yapışiktır. Bu özelliği ile benzer morfolojik görünüme sahip olan, genellikle kornea hasarına bağlı olarak konjonktival dokunun kornea üzerindeki hasarlı dokuya gelip yapıştığı pseudopterjiumdan ayrılır.

Pterjiumlar klinik özelliklerine göre 3 alt gruba ayrılırlar (14):

Tip 1: Korneanın 2 mm' sinden daha azının tutulduğu küçük primer pterjiumu tanımlar.

Tip 2: Kornea üzerinde 2-4 mm ilerlemiş primer ya da nüks pterjiumdur (Şekil 2.1).

Tip 3: Kornea üzerinde 4 mm'den fazla ilerlemiş ve optik aksı tutmuş, ileri evre primer ya da nüks pterjiumdur.



Şekil 2.1. Sol gözünde tip 2 nazal pterjium bulunan bir olgunun ön segment fotoğrafı

Ayrıca pterjium dokusu episkleral damarların görülebilirliğine göre de derecelendirilebilir (15). Bu derecelendirme sistemi pterjium cerrahisi sonrası nüks gelişimi tahmininde önemlidir.

Derece 1: Atrofik pterjium (en hafif). Episkleral damarlar kolaylıkla görülür.

Derece 2: Ara pterjium. Episkleral damarlar kısmen görülür.

Derece 3: Etili pterjium (en ağır). Episkleral damarlar seçilemez.

Semptomların şiddeti klinik özellikleri ile doğru orantılıdır. Başlangıç lezyonlar tamamen asemptomatik olabilirken, kornea yüzeyinde santrale doğru ilerleyen lezyonlar prekorneal gözyaşı filminin stabilitesini bozarak dellen benzeri etkiye neden olur ve irritasyon ve kaşıntıya sebep verir (14). Konjonktival kızarıklık ve yabancı cisim hissi gelişir. Pterjium dokusu dönemsel olarak inflame olabilir. Kontakt lens kullanıcılarında lensin kenarında kalkmaya yol açarak lens uyumsuzluğuna yol açabilir. Kozmetik açıdan rahatsızlık verebilir. Düzensiz astigmatizma nedeniyle ya da görsel aksı kapatarak görme bozukluğuna neden olabilir. Fibrovasküler dokunun kalınlığına bağlı olarak oküler motiliteyi kısıtlayabilir.

2.2. Pterjium Epidemiyolojisi

Genel popülasyon içerisindeki sıklığı % 7 – 13 olarak bildirilmiştir (16, 17). Ekvatorun 40° kuzey ve güney enlemleri arasında kalan bölgede yaygın görülmesi nedeniyle bu bölge “pterjium zonu” olarak tanımlanmıştır (18). 20 – 29 yaş grubu arasındaki bireylerin 30° – 39° enlem kuşakları arasında yaşamaları halinde pterjium

gelişimi riskinin 3 kat, 30° derece enlem kuşağının daha da altında yaşaması halinde ise riskin 39,5 kat arttığı belirtilmiştir (19). Türkiye’de 36-42° enlemler arasında yer aldığından pterjium açısından riskli bölge içerisinde bulunmaktadır. Ülkemizin güney illerinden birinde gerçekleştirilen bir çalışmada pterjium sıklığı % 7,8 olarak bildirilmiştir (20). Son yıllarda gerçekleştirilen geniş bir meta-analizde toplam 900.545 örneğin yer aldığı 20 klinik çalışma değerlendirilmiş ve düşük coğrafi enlemde yer alan bölgelerde ve ilerleyen yaş ile birlikte pterjium prevalansının arttığı bildirilmiştir (21). Ayrıca belirtilen meta-analizde genel populasyondaki pterjium prevalansı %10,2 olarak belirtilmiş ve erkek cinsiyetin (odds oranı: 2,32) ve dış mekan aktivitelerinin (odds oranı: 1,76) pterjium gelişimi rölatif riskini arttırdığı ifade edilmiştir. Norfolk Göz çalışmasında da popülasyon içerisindeki pterjium sıklığı %10 olarak belirtilmiş ve erkek cinsiyetin, günün $\frac{3}{4}$ ’ünden daha fazlasını kapsayan dış mekan aktivitesinin ve bronz ten renginin artmış prevalans ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Ancak çoklu varyasyon lojistik regresyon modelinde erkek cinsiyetin istatistiksel anlamlı bağımsız bir faktör olarak saptanamaması nedeniyle, erkek cinsiyetteki bu artmış sıklığın mesleki nedenlerle artmış dış zaman aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

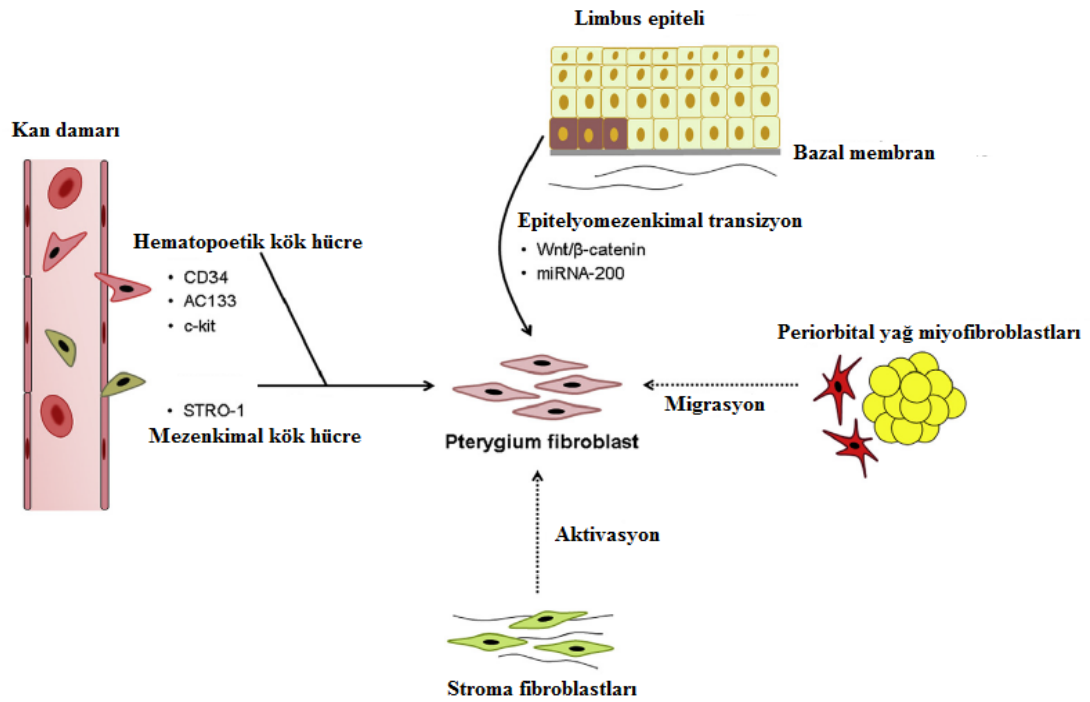
Pterjium gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri, demografik, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri olarak 3 grupta incelenebilir (23). İleri yaş, erkek cinsiyet, açık havada yapılan meslekler ve kırsal bölgelerde yaşamak, pterjiumun gelişimi için önde gelen demografik risk faktörleridir. Güneş ışığına maruz kalma en yaygın çevresel risk faktörüdür. Alkol tüketimi ise pterjium gelişimi riskini arttıran yaşam tarzı faktörleri arasında yer alır. Alkol kullanımının aksine sigara kullanımında daha düşük pterjium sıklığı bildirilmiştir (24).

2.3. Pterjium Patolojisi

Pterjium yüzey epiteli, normal, akantotik, hiperkeratotik ya da displastik olabilir (25). Patolojisinde, stromal kollajenin parçalanması ve yıkımına bağlı olarak elastotik dejenerasyon adı verilen bazofilik dejenerasyon görülür. Bowman tabakasının invaze olan fibrovasküler doku nedeniyle tahrip olması sonucunda korneal skarlaşma gelişir. Dejenere kollajenin Verhoeff-van Gieson boyası gibi

elastik doku boyaları ile boyanabilmesi nedeniyle bu bazofilik dejenerasyon “elastotik dejenerasyon” adını almaktadır. Ancak, bu dejenere kollajen fibrilleri elastaz tarafından sindirilemediği için gerçek elastik doku değildir. Pterjiumun yüzeyinde yer alan hücrelerin immersiyon sitolojisinde artmış goblet hücre sayısı ve skuamöz hücre metaplazisi gösterilmiştir (26). Ayrıca pterjiumun bulunmadığı bulbar konjonktivanın diğer bölümlerinde de immersiyon patolojisinin anormal olduğu görülmüştür.

Miyofibroblastlar, yani aktive fibroblastlar, fibrotik hastalıklarda doku fibrozisinin anahtar hücreleridir. Pterjium da fibrozisin ön planda olduğu bir hastalıktır ve pterjium dokusunda da α düz kas aktini taşıyan miyofibroblastların varlığı gösterilmiştir (27). Ancak pterjium dokusundaki yoğun fibrozisin kaynağı olan bu miyofibroblastların kökeni ve öncülleri tartışma konusudur. Dolaşımdaki CD34, AC133, c-kit eksprese eden kemik iliği kökenli hematopoetik kök hücrelerin ve STRO-1 eksprese eden kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerin pterjium miyofibroblastlarına dönüşebileceği, periorbital yağ dokusu içerisinde yer alan miyofibroblastların pterjium alanına migrasyon gösterebileceği ya da dokunun kendi stromal fibroblastlarının aktive olarak pterjium miyofibroblastlarına dönüşebileceği bilinmektedir (28). Ayrıca Wnt/ β -katenin ve mikroRNA-200 etkisi altında limbal epitele ait hücrelerin epitelyal mezenkimal transizyon göstererek pterjium fibroblastlarına dönüşebileceği düşünülmektedir (28).



Şekil 2.2. Pterjium dokusundaki miyofibroblastların kökenini gösteren şema (28).

2.4. Pterjium Etiyolojisi ve Patogenezi

Pterjium gelişimi, progresyonu ve nüksü ile ilgili olan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Başlangıçta pterjium gelişiminin kronik bir dejenerasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. Hatta histopatolojik özellikleri nedeniyle bu değişime “elastodisplazi” adı verilmiştir (29). Ancak, pterjium patogenezi hakkındaki güncel teoriler, pterjiumun konjonktival dejenerasyondan ziyade bir tümör gelişimi olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu teorinin nedenleri, cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek nüks oranları, etiyolojisinde UV-B maruziyetinin yerinin gösterilmesi ve cerrahisinde antimetabolitlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulması olarak sayılabilir. Ayrıca tümör dokusuyla benzer şekilde, pterjium dokusunda da p53 geninin overekspresyonu gösterilmiştir (30). Tüm bu bulgular pterjium dokusunun kontrol edilemeyen bir hücre proliferasyonundan köken aldığını düşündürmektedir. Pterjium gelişim süreci ile ilgili diğer bir merak konusu ise pterjium epitelinin kornea mı yoksa konjonktiva epitelinden mi köken aldığıdır. Yapılan histopatolojik çalışmalarda pterjium dokusunda P63- α -pozitif epitel hücreleri kümelerinin varlığının gösterilmiş olması

pterjium dokusunun limbal epitel progenitör hücrelerden gelişim hipotezini desteklemektedir (31). Bu başlık altında pterjium etiyojisi ve patogeneğinde yer aldığı düşünölen tüm faktörler ayrı başlıklar halinde tartışılacaktır.

2.4.1. Herediter faktörler

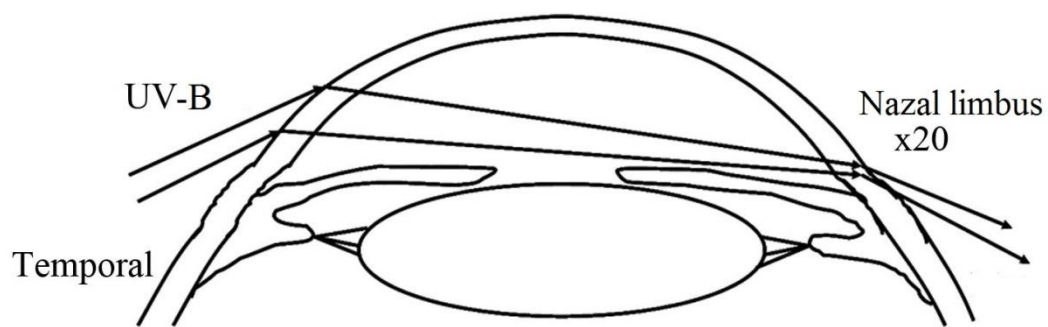
Pterjium gelişiminde kalıtsal faktörlerin yeri tam olarak aydınlatılamamıştır. Pozitif aile öyküsü olan bireylerde artmış pterjium gelişimi riski gösterilmiş ancak genetik geçiş paterni tanımlanamamıştır (32). Bir başka çalışma ise ailesel pterjiumun geçiş paterninin inkomplet penetranslı otozomal dominant kalıtım olabileceğini bildirmiştir (2). Ancak bu artmış ailesel yatkınlık, aile bireylerinin ortak çevresel ve mesleksel faktörlere sahip olmasından da kaynaklanıyor olabilir (33). Son yayınlarda DNA tamiri, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogenez ile ilgili genlerin pterjium gelişimiyle ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (34-36).

2.4.2. Ultraviyole radyasyon

Kronik UV-B ışını maruziyeti pterjium için tanımlanmış risk faktörlerinin başında gelmektedir (37, 38). Avustralya'nın genetik olarak izole bir bölgesi olan Norfolk adasında yapılan bir çalışmada pterjiumu olan olgularda UV-B maruziyetinin objektif bir göstergesi olan konjonktival UV otoflöresansı artmış bulunmuştur (22). Pterjiumun sık olarak görüldüğü Avustralya'da bir araştırmacı güneş ışığı maruziyetinin pterjium gelişimine nasıl katkıda bulunduğunu açıklamak adına Albedo Hipotezini geliştirmiştir. Bu hipoteze göre temporal limbusta 90° açı ile dik olarak gelen UV ışık, kornea kûrvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle doğrudan medial limbus üzerinde odaklanır (18). Bu kırıcı etki nedeniyle nazal limbusta odaklanan ultraviyole radyasyon temporale göre 20 kat daha fazladır (**Şekil 2.3**) (39, 40). Bu hipotez pterjiumun neden genellikle nazal konjonktivadan kaynaklandığını da açıklamaktadır. Ayrıca UV flöresans fotoğraf yöntemi kullanılarak pterjium dokusundaki solar hasar da gösterilebilmiştir (41).

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-hidroksideoksiganosin'in pterjium dokusundaki varlığı ve 8-hidroksideoksiganosin' i metabolize eden insan 8-oksoguanin glukosilaz-1 enziminin pterjium dokusundaki upregulasyonu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (42, 43).



Şekil 2.3. Temporal kadrandan gelen UV-B ışınlarının kornea kurvatürünün kırıcı etkisi nedeniyle nazal limbus üzerinde odaklanması (Albedo Hipotezi) (40).

2.4.4. DNA tamirindeki defektler

Kümülatif DNA hasarı pterjium gelişimine yol açan önemli faktörlerden biri olabilir. Bu durum, defektif nükleotid eksizyon onarımı ile karakterize kalıtsal bir hastalık olan kseroderma pigmentozumlu bireylerde bilateral pterjium insidansının artması ile de doğrulanmaktadır (44). Son yıllarda, insan-8-oksoguanin glikozilaz I Ser326Cys polimorfizmi, glutatyon S-transferaz M1 null genotipi ve Ku70 promotörü T-991C polimorfizmi gibi DNA tamir mekanizmasındaki genetik farklılıkların artmış pterjium gelişimi riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (45-47).

2.4.5. Hücre siklusu regülasyonu

Ultraviyole radyasyona maruz kalan hasarlı hücrelerin birçoğunda, hücresel bir stres düzenleyicisi olan p53, overeksprese 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 pterjium gelişim sürecinde de yer aldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kontrol örneklerinde pozitif p53 boyanması gözlenmezken, pterjium doku örneklerinde anormal p53 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (30, 35, 48). Artmış p53 ekspresyonuna rağmen bir mutasyon nedeniyle proteinin normal fonksiyon göremediği ve bu nedenle sürecin pterjium gelişimi ile sonuçlandığı hipotezi öne sürülmüştür (49-51). Fakat takip eden çalışmalarda bu hipotezin aksine pterjium dokusunda artmış p53 seviyeleri gösterilememiştir (52, 53).

Diğer bir tümör supresör gen olan p16'nın promotor bölgesinin hipermetilasyonu sonucu pterjium dokusunda azalmış p16 ekspresyonu bildirilmiştir (54). Ayrıca bir onkogen olan KI-ras'ın 12. kodonunda gelişen bir mutasyon da tanımlanmıştır (55). Ek olarak pterjium 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 (56). Anti-apoptotik bcl-2'nin de pterjium epitelinde eksprese olduğu bildirilmiştir (36). Bu proteinlerin regülasyonunun bozulması pterjium dokusunun kontrolsüz büyümesine izin verir. TUNEL analizinde, sağlıklı konjonktivalarda tüm epitelyum kalınlığı boyunca apoptotik hücreler görülürken, pterjium dokusunda apoptotik hücrelerin sadece epitelin dış katmanlarında yer aldığı gösterilmiştir (57). Böylece apoptozisin azalmış olması da pterjium proliferasyonuna olanak sağlar. Ayrıca hücre replikasyonu sırasında telomer kısalmasını önleyen ve hücre ömrünü uzatan telomeraz aktivitesindeki artış da pterjium epitelinde tanımlanmıştır (58).

Heterozigosite kaybı ve mikrosatelit instabilitesi de pterjium örneklerinde araştırılmıştır. Spandidos ve ark. 15 pterjium olgusunu değerlendirdikleri bir çalışmada 8 olguda (%53) heterozigotluk kaybını ve 2 olguda (%13) mikrosatelit instabilitesini göstermiştir (59). Aynı grup tarafından daha sonra yayınlanan 50 olguyu içeren diğer bir çalışmada ise kromozom 9p için % 48 ve 17q için % 42 oranında heterozigotluk kaybı bildirilirken, mikrosatelit instabilite sadece 3 olguda izlenmiştir (60). Daha yakın zamanda Schneider ve ark. tarafından gerçekleştirilen

13 olguyu kapsayan bir çalışmada ise heterozigotluk kaybı ya da mikrosatelit instabilitesine dair kanıt bulunamamıştır (61).

2.4.6. Ekstraselüler matriks modülatörleri

Pterjiumda, ekstraselüler matriks yeniden biçimlenmesi meydana gelir ve hastalığın önemli bir özelliği olarak kabul edilir (62). 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 pterjium dokusunun baş kısmında arttığı bulunmuştur (63-66). Özellikle MMP-1'in pterjium dokusunda UV maruziyetine bağlı artabildiği belirtilmiştir (67). MMP-8 ve MMP-13'ün ekspresyonunun da pterygium patogeneziyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (68). Ek olarak doku MMP inhibitörlerinin de pterjium dokusunda artmış ekspresyon gösterdiği gösterilmiştir (69). Proteinazların ve proteinaz inhibitörlerinin ekspresyon seviyeleri arasındaki denge, pterjium oluşum ve büyüme hızında belirleyici olabilir.

2.4.7. İmmünolojik mekanizmalar

Pterjium dokusunda vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve insan lökosit antijeni-DR (HLA-DR) dahil olmak üzere immünolojik aktivite belirteçlerinin artan seviyeleri rapor edilmiştir (6, 70). Pterjium örneklerinde, lenfosit, plazma hücresi, mast hücresi, dentritik hücre, CD4+ ve CD8+ T hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir (6, 70, 71). Ayrıca CD4+/CD8+ T hücre oranının pterjium epitelinden (0,33) pterjium substansia propriasına (1,34) doğru yükseldiği bildirilmiştir (6). Makrofaj inflamatuvar protein-4 seviyesinin de sağlıklı konjonktivaya göre pterjiumlu olgularda arttığı görülmüştür (72). Erken dönem çalışmalarda pterjium gelişim süreci tip I, III ve IV hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiş ve ayrıca pterjium dokusu içerisinde anormal immünglobulin depozitleri tanımlanmıştır (73, 74).

Kemik iliği progenitör hücrelerin de pterjium patogenezinin katkısı olabileceği düşünülmektedir (75). Normalde kornea stroması içerisinde kemik iliği progenitör hücreler zaten bulunmaktadır (76). İnsan korneasında lökosit belirteçlerini (CD45, CD11b, CD11c, CD14 ve HLA-DR) eksprese eden fakat soy belirteçlerini (CD3, CD19, CD56 veya CD66) taşımayan hücrelerin izolasyonu bu bulguyu desteklemektedir (77). Hematopoetik (CD34, AC133 veya c-kit pozitif) ve mezenkimal (STRO-1 pozitif) progenitörler de pterjiumda tanımlanmıştır ve fibrovasküler stromaya katkıda buldukları düşünülmektedir (75, 78). Lee ve ark. pterjium dokusunda CD34, c-kit, VEGFR-1 ve VEGFR-2-pozitif mononükleer hücreleri tanımlamışlar ve pterjiumlu hastaların dolaşımında da artmış oranda CD34 ve c-kit-pozitif hücreler bulunduğunu bildirmişlerdir (10). Ayrıca bu olgularda hem gözyaşı hem de sistemik substans P, VEGF ve SCF seviyelerinde de artış olduğu ve bu mediatörlerin kemik iliği progenitör hücreler için bir sinyal görevi görüyor olabileceği belirtilmiştir.

2.4.8. İnflamasyon, sitokinler ve büyüme faktörleri

Pterjium patogenezinde ilk geliştirilen hipotezlerden biri Hill ve Maske tarafından geliştirilen pterjiyumun kronik inflamatuvar bir süreç olduğu hipotezidir (79). İnflamatuvar süreç hangi mekanizmayla etkinleşmiş olursa olsun, inflamatuvar mediatörlerin pterjium gelişimi ve büyümesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. UV-B maruziyeti sonrası pterjium dokusunda IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyesi artmaktadır (4, 80). Ayrıca UV- B maruziyetinin pterjium dokusunda IL-1 seviyesini de arttırdığı ve IL-1'in de pterjium dokusundaki diğer inflamatuvar mediatörlerin ve MMP' lerin upregulasyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir (1). Siklooksijenaz-2 (COX2) de pterjiumda aşırı eksprese edilir ve COX2 prostaglandin ürünleri oluşturarak inflamatuvar sürecin daha fazla güçlenmesine neden olur (81). İnflamasyon ve hücrel farklılaşma sürecinde yer alan bir enzim olan fosfolipaz D' de de artış söz konusudur (82). Ek olarak, bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C, pterjiumda aşırı eksprese edilir ve pterjiumlu olguların gözyaşı örneklerinde yüksek miktarda saptanmaktadır (83).

Pterygium fibroblastları tarafından üretilen SCF ise stromadaki mast hücre artışından sorumlu olabilir (84, 85). Pterjium dokusunun proliferatif özelliklerinden, epitel ve fibroblast büyüme faktörleri olan EGF, HB-EGF, FGF-2 ve PDGF sorumlu tutulabilir (67, 80, 86, 87). Pterjium dokusunun vasküler yapısından ise IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF ve FGF-2 gibi pro-anjiyogenik mediatörler sorumlu tutulabilir (4, 80, 88). Ayrıca pterjium örneklerinde indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) da aşırı eksprese olduğu izlenmiştir (89). Endostatin ve trombospondin-1 gibi anti-anjiyogenik faktörlerdeki azalma da pterjium dokusunun vaskularizasyonuna katkı sağlar (90, 91). Tüm bu belirtilen faktörlerin aracılığıyla Ets-1 transkripsiyon faktörü üzerinden pterjium dokusunda yeni damar oluşum süreci tamamlanır (92). Pterjium dokusunda anjiyogenezin yanı sıra lenfanjiyogenez de tanımlanmıştır ve lenfatik mikrodamar yoğunluğu ile cerrahi sonrası nüks gelişimi arasında ilişki tanımlanmıştır (93).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda IL-17A eksprese eden CD4+ T yardımcı 17 (Th17) hücrelerin de fibrozis sürecinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle pulmoner fibroziste yer alan fibrotik mekanizmalar esnasında IL-17A'nın, IL-1 β etkisi altında, TGF- β 1 ile ilişkili fibroblast aktivasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (94, 95). Fibrotik aktiviteden sorumlu tutulan IL-17'nin pterjium olgularında da yüksek olduğu saptanmıştır (96).

Pterjium gelişimindeki inflamatuvar süreçler reaktif yara oluşumunu tetikleyerek hipertrofik skar oluşumuna yol açabilir. Stroma kökenli faktör-1 (SDF-1)'in ve reseptörünün (CXCR-4) pterjium stromasında aşırı eksprese edildiği saptanmıştır (97). Bu çalışmada, SDF-1 ile miyofibroblastların önemli bir proteini olan α -düz kas aktini arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgunun da pterjium gelişiminde tam olarak nereden köken aldığı belirsiz olan miyofibroblastların gelişim sürecini açıklamada katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 2.1. Pterjium patogenezinde tanımlanmış inflamatuvar mediatörler ve büyüme faktörleri ve pterjium patogenezindeki görevleri

Mediatör ve Büyüme Faktörleri	Patogenezdaki rolü	Kaynak
IL-1	Diğer mediatörlerin uyarımı ve ekstraselüler matriks modülatörlerinin düzenlenmesi	(1)
IL-6	Anjiyogenez, hücre farklılaşması, doku invazyonu, inflamasyon	(4)
IL-8	Anjiyogenez, hücre farklılaşması, doku invazyonu, inflamasyon	(1)
TNF-α	Anjiyogenez, hücre farklılaşması, doku invazyonu, inflamasyon	(80)
COX 2	İnflamasyon	(81)
Fosfolipaz D	İnflamasyon ve hücre farklılaşması	(82)
Sistatin C	Ekstraselüler matriks modülatörlerinin düzenlenmesi	(83)
FGF	Hücre proliferasyonu	(80)
PDGF	Hücre proliferasyonu	(80)
TGF-β	Hücre proliferasyonu ve inflamasyon	(80)
HB-EGF	Hücre migrasyonu	(86)
VEGF	Anjiyogenez	(98)
IL-17	İnflamasyon, fibrozis, anjiyogenez	(99)
IGFBP-2	Hücre proliferasyonu	(100)
SCF	Anjiyogenez	(85)
CTGF	Bağ dokusu şekillenmesi	(101)

2.4.9. Epitelyal mezenkimal transizyon

İmmunohistokimyasal olarak pterjium epitelinde E-kaderin downregülasyonu ve beta-katenin ve lenfoid artırıcı faktör-1'in intranükleer birikimi izlenmiştir (102). Aynı çalışmada normal kornea epitelinden farklı olarak, snail & slug transkripsiyon faktörlerinin pterjium dokusundaki epitel hücrelerinin nükleuslarında bulunduğu ve

sitokeratin 14, B-düz kas aktin ve vimentinin stromaya doğru uzanan epitel hücrelerinde ko-ekspresyon olduğu gösterilmiştir. Bu da bazal epitel hücrelerindeki epitelyal mezenkimal geçişin, pterjiyum patogenezi içinde rol oynayabileceğine dair önemli bir bulgudur.

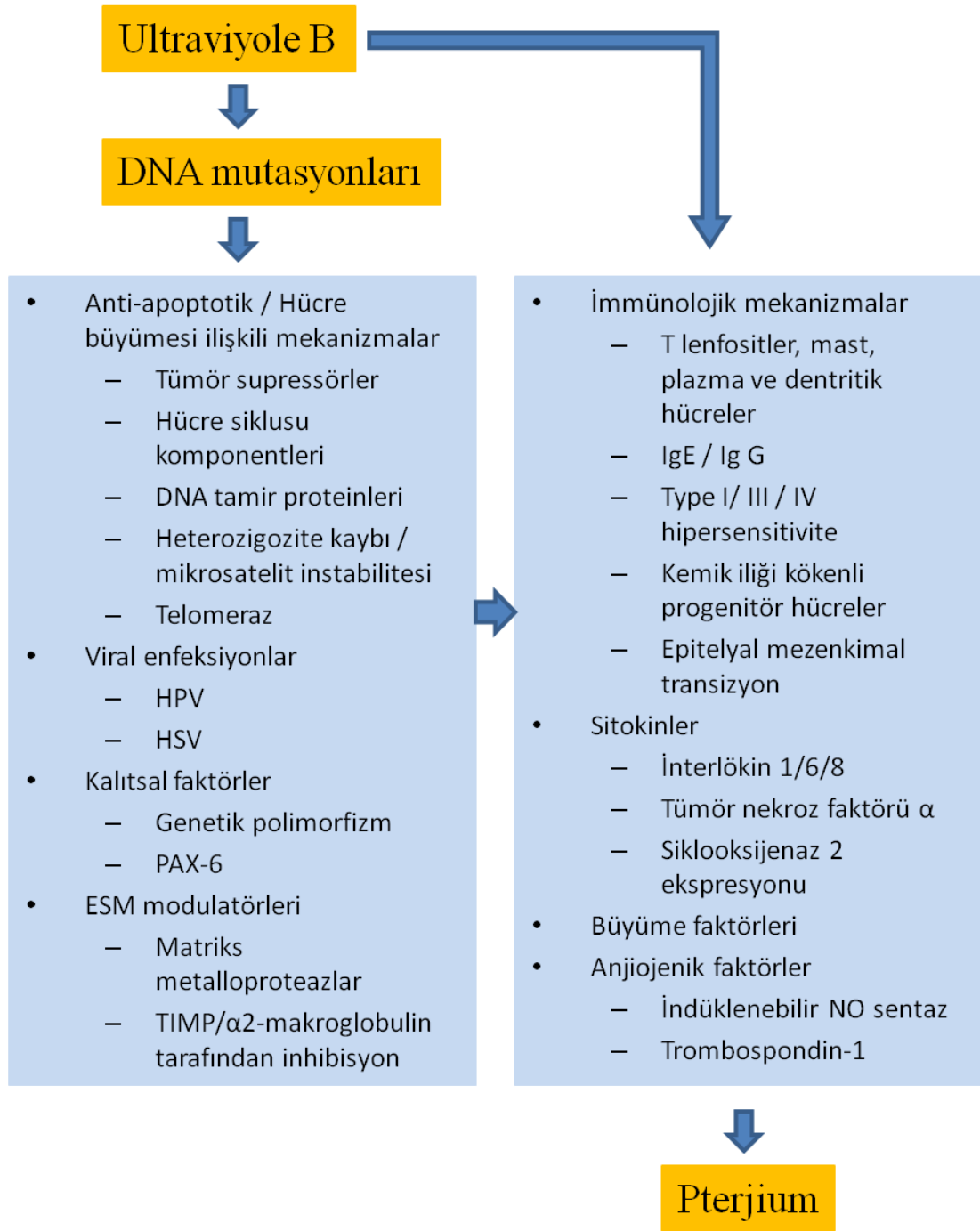
Jaworski ve ark. pterjiyum dokusunda S100A4, kemik morfojenik protein 7, heterojen nükleer ribonükleoprotein A / B ve alanin-glioksilat aminotransferaz 2-benzeri 2 gibi epitelyal mezenkimal transizyon ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir (103).

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'ye ait E6' nın p53 inaktivasyonunda kısmen rol oynarak HPV kaynaklı pterjiyum gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (104). Brezilya'da gerçekleştirilen bir çalışmada pterjiyum dokusundaki HPV DNA sıklığı %58,3 (105) gibi yüksek oranda bildirilirken, Danimarkada gerçekleştirilen başka bir çalışmada %4,44 (106) gibi oldukça düşük bir oranda bildirilmiştir. En azından bazı popülasyonlardaki düşük HPV sıklığı HPV'nin pterjiyum gelişiminde tek başına etken olduğu hipotezini desteklememektedir, ancak pterjiyum gelişimi çok aşamalı bir süreç olduğundan diğer etkenlerle sinerjistik bir rol oynuyor olabilir. Herpes simplex virüsün de pterjiyum dokusunda pozitifliğinin gösterildiği çalışma mevcuttur (107).

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 (108). Pterjiyum fibroblastlarında izole edilen örneklerde hidroksil-metilglutaril-koenzim A-redüktaz (kolesterol biyosentezinin hız sınırlayıcı enzimi) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne ait mRNA seviyeleri yüksek bulunmuştur (109).



Şekil 2.3. Pterjium patogenezinde yer alan mekanizmalar (3).

Sonuç olarak pterjium gelişimi UV-B radyasyonun etkisi altında, genetik yatkın bireylerde, proinflatuar, fibrotik ve anjiyogenik mekanizmaların bir arada yer aldığı bir hastalık gelişim sürecidir.

2.5. Pterjium Ayırıcı Tanısı

Pterjium ayırıcı tanısında, başta pinguekula ve pseudopterjium olmak üzere; benign limbus tümörleri, yassı hücreli karsinoma in situ gibi malign limbus tümörleri, dermoidler, pannüs, Terrien'in marjinal dejenerasyonu ve kimyasal-termal yanığa bağlı gelişen semblefaron yer alır (110).

2.6. Pterjium Tedavisi

Gözyaşı instabilitesine bağlı irritasyon olan olgularda prezervansız gözyaşı desteği sağlanmalıdır. İnflamasyon durumunda topikal NSAID ve steroid damlalar fayda sağlar. Pterjium görsel aksa ulaştığında, düzensiz astigmatizmaya yol açtığına, oküler motiliteyi kısıtladığında ya da ciddi irritasyona neden olduğunda cerrahi olarak eksize edilmelidir.

2.6.1. Cerrahi teknikler

Kornea üzerinde uzanan pterjium dokusu düz bir planda korneadan limbusa doğru diseke edilerek eksize edilir. Pterjium cerrahisindeki en önemli güçlük yüksek nüks oranlarıdır. Bu nedenle birçok farklı yara kapatma tekniği geliştirilmiştir.

a. Çıplak sklera tekniği: Eksize edilen pterjium dokusunun altında kalan sklera açıkta bırakılır, herhangi bir sütürasyon uygulanmaz. Bu teknikte %80 oranında nüks gelişimi bildirilmiştir, üstelik nüks lezyon çoğunlukla başlangıç lezyondan daha agresiftir (14). Bu nedenle önerilmez.

b. Primer sütürasyon: Konjonktivanın serbest kenarları bir araya getirilerek konjonktiva basitçe kapatılır. Sadece konjonktiva defekti çok küçük olduğunda etkilidir.

c. Konjonktival flep kaydırma: Normal konjonktivaya sahip periferik flep limbus kenarına episkleraya suture edilir. Pterjium gövdesini içeren merkezi flep ise geriye, bulber konjonktivaya yönlendirilir. Bu teknikle nüksü önlemek için hasarlanmış limbus sağlam konjonktiva ile kapatılmaktadır. Konjonktival rotasyon flepleri sık kullanılmış ve rotasyon fleplerinin güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu

ileri sürülmüştür. Ancak bu yöntemin nüks oranları otogreft ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

d. Konjonktival otogreft: Sıklıkla UV ışınlarına en az maruz kalan superior konjonktivadan alınan greft, eksize edilen pterjium dokusu sonrası açıkta kalan skleranın üstüne sütüre edilebilir ya da doku yapıştırıcısı ile yapıştırılır. Bin olguyu içeren bir seride geniş pterjiyum eksizyonu ile birlikte geniş konjonktival otogreft uygulanmış ve nüks oranını %0,1 olduğu bildirilmiştir (111). Bu nedenle günümüzde en çok tercih edilen yaklaşımdır.

e. Limbal konjonktival otogreft: Konjonktiva limbusa kadar diseke edilir, limbal kök hücreleri de içine alacak şekilde 0,5 mm.lik kornea kısmı diseke edilip eksize edildikten sonra, greftin korneal limbal bölümü 10.0 naylon sütür ile ve konjonktiva bölümü abzorbe edilen sütürler ile defekt alanına sütüre edilir. Nüks gelişimi açısından konjonktival otogreftle benzer oranlar bildirilmiştir (112, 113). Teknik olarak daha zor olması nedeniyle limbal kök hücre yetmezliği olmadığı sürece çok tercih edilmemektedir.

f. Amniyotik membran transplantasyonu: Plasentadan alınan amniyon membran ile açıkta kalan skleranın üzeri kapatılır. Geniş agresif lezyonlarda ya da rekürrenslerde tercih edilebilir (14). Konjonktival otogreft sonuçları ile kıyaslanabilen sonuçlar rapor edilmiştir (114).

e. Periferal lamellar keratoplasti: Pterjium cerrahisi sonrası sklera erimesi nedeniyle önemli derecede kornea incilmesi bulunan hastalarda normal oküler yüzey bütünlüğünü sağlamak için lameller keratoplasti gerekebilir (115).

Pterjium cerrahisindeki temel sorun olan nüks gelişimini azaltmaya yönelik çeşitli adjuvan tedaviler de denenmiştir. Bunlar arasında mitomisin C, 5-florourasil ve β emisyonlu radyoterapi yer almaktadır (116, 117). Ancak aseptik skleral nekroz ya da enfeksiyöz sklerokeratit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilecekleri için ve otogreft uygulamalarının gelişmesiyle nüks oranlarında adjuvan tedaviye gerek kalmaksızın ciddi düşüş görüldüğünden günümüzde yaygın kullanımları yoktur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, çalışma grubuna ALKÜ Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğine Eylül 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında başvuran ve bir gözünde pterjium tanısı konulan 30 olgu alınmıştır. Kontrol grubunu ise yine bu tarihler arasında rutin göz muayenesi için başvuran ve oküler yüzey bozukluğu bulunmayan yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 28 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: GO 17/531-27) **(Ek-1)**.

Çalışmaya tek gözünde 2 mm den fazla kornea invazyonu gösteren (tip 2-3) primer pterjium olguları dahil edildi. Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri; tek gözünde pterjium bulunması ve diğer gözünde pterjium veya pinguekula benzeri konjonktiva bozukluğu bulunmaması, oküler yüzey bozukluğuna neden olacak kuru göz, meibomian bez disfonksiyonu gibi diğer patolojilerin eşlik etmemesi, topikal ya da sistemik ilaç tedavisi kullanmaması, oküler cerrahi veya travma geçirmemiş olmasıydı. Ayrıca; kontakt lens kullanıcısı olan kişiler ve oküler immünolojik özellikleri etkileyebilecek sistemik hastalığı olan bireyler (enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, diabetes mellitus, aktif kanser hastalıkları gibi) çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda ise tüm belirtilen özelliklere ek olarak her iki gözde de pterjium ya da pinguekula gibi konjonktiva bozukluğu bulunmamaktaydı.

Göz muayenesi esnasına biyomikroskop muayenesiyle 10-16 kat büyütme kullanılarak pterjium varlığı ve diğer ön segment bulguları değerlendirildi. Pterjium tipi ve derecesi kaydedildi. Ayrıca olgularda eşlik eden diğer oküler yüzey bozukluklarının dışlanabilmesi için Schirmer testi skoru, gözyaşı kırılma zamanı ve kornea yüzey boyanması değerlendirildi. Schirmer testi esnasında topikal anestetik madde kullanılmadı, böylece bazal ve refleks gözyaşı salgısı birlikte ölçüldü. Gözyaşı kırılma zamanı, flöresein ile boyanmış gözyaşı filminin biyomikroskopun kobalt mavisi ışığı altında izlenerek göz kırpma sonrası kornea epitelinde ilk kuru noktanın ortaya çıkması zamanı olarak saniye cinsinden ölçüldü, aynı esnada oküler yüzeyde boyanma olup olmadığı da değerlendirildi.

3.1. Gözyaşı Örneklerinin Toplanması

Hasta grubunun (30 olgu, 60 göz) hem pterjiumlu gözünden hem de sağlıklı diğer gözünden, kontrol grubunun (28 olgu, 28 göz) ise randomize seçilen bir gözünden gözyaşı örneği alındı. Gözyaşı örnekleri, gözyaşı alt menisküsünden kapiller tüp yardımıyla herhangi bir topikal anestetik madde damlatılmaksızın oküler irritasyona neden olmadan toplandı. Bazal gözyaşı salgısının elde edilebilmesi için refleks gözyaşı salgılanmasına neden olabilecek kapak kenarı ve kornea yüzey temasından kaçınıldı. Örnekler 0,5 ml eppendorf tüpler içerisine aktarıldı ve analize kadar -30°C’de bekletildi. Örnekler Hacettepe Üniversitesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji laboratuvarına tıbbi örneklerin transferi için tasarlanmış Cool Box 2xt® (BIOCISION) kutusu içerisinde donmuş örneklerin çözünmesine izin verilmeden güvenli bir şekilde nakledildi.

3.2. Örneklerin Analizi

Gözyaşı örneklerinde 30 farklı sitokin konsantrasyonu (GM-CSF, TNF- α , IL-2, IL-1 β , IL-4, VEGF, HGF, EGF, IL-8, IL-17, MIP-1 α , IL-10, IL-6, IL-5, IL-7, IL-15, IFN- α , IL-2R, IP-10, MIP-1 β , Eotaxin, RANTES, MIG, IL-1RA, IL-12 [p40/p70], IL-13, FGF-Basic, IFN- γ , G-CSF, MCP-1) Human Cytokine 30-Plex Paneli® (**Tablo 3.1**) (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, USA) kullanarak Luminex® 200™ cihazı ile ölçüldü. Luminex 200 cihazı Hacettepe Üniversitesi Pediatrik İmmünoloji Bölümünde mevcuttu.

3.3. Multipleks Boncuk Array (Luminex®) Teknolojisi

Multipleks boncuk array teknolojisi olarak bilinen Luminex® teknolojisi flow sitometri prensiplerine dayanan bir analizördür. Sistem, çok küçük miktarlarda örnekler kullanarak, 96 kuyucuklu bir mikrotitre plakasında, tek kuyucuk başına 100 analite kadar ölçümün aynı anda eş zamanlı olarak yapılmasını sağlar. Nükleik asit analizleri, reseptör-ligand analizleri, immünolojik testler ve enzimatik analizler gibi birçok farklı ölçüme ait hızlı ve uygun maliyetli biyoassay sonuçları sunar. Serum, plazma, gözyaşı,

vitreus sıvısı gibi vücut sıvıları ve hücre süpernatantlarından alınan çok küçük miktarlardaki örneklerle ($\geq 25 \mu\text{L}$) çalışabilmektedir.

Tablo 3.1. Human Cytokine 30-Plex Panel içeriği

Sitokinler	Kemokinler	Büyüme Faktörleri
• G-CSF	• Eotaxin	• EGF
• GM-CSF	• IP-10	• FGF-basic
• IFN- α	• MCP-1	• HGF
• IFN- γ	• MIG	• VEGF
• IL-1 β	• MIP-1 α	
• IL-1RA	• MIP-1 β	
• IL-2	• RANTES	
• IL-2R		
• IL-4		
• IL-5		
• IL-6		
• IL-7		
• IL-8		
• IL-10		
• IL-12 (p40/p70)		
• IL-13		
• IL-15		
• IL-17		
• TNF- α		

Bu sistemde flow sitometri, mikrosferler (boyanmış polistiren veya manyetik boncuklar), iki farklı lazer ve dijital ileti işlemcisi kullanılmaktadır. Mikrosferler, farklı yoğunluklardaki kırmızı ve kızıl ötesi floroforlar ile internal olarak boyanır ve kodlanır. Bir mikrosferin diğerinden ayırt edilebilmesi için, boyanmış olan her bir boncuğa benzersiz bir sayı veya boncuk bölgesi verilir. Bireysel boncuk setleri daha sonra spesifik analitler için yakalama antikoru ile kaplanır. Konsantrasyon biotinitle edilmiş sitokin spesifik antikor ve streptavidin-fikoeritrin kompleksi sonucu ortaya

ıkan oranj floresansın ölümü ile belirlenir. Boncuklar tek sıra halinde dedektörün nnden geçerken, kırmızı laser ışını internal kırmızı ve infrared boyayı uyarır ve hangi molekül olduğunu saptar, yeşil laser ışını ise oranj rengi aktive eder ve konsantrasyonu saptar. Böylece median floresan yoğunluğu (MFI) elde edilir. Bu MFI değerleri, standart eğriler oluşturularak pg/ml cinsinden verilere dönüştürülür.



şekil 3.1. Luminex® 200™ Sistemi

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS Windows 15 paket programında yapıldı. Standart eğride yer alan en küçük tespit edilebilir konsantrasyon limitinin altında kalan sitokin konsantrasyon değerleri istatistiksel karşılaştırma için 0 olarak alındı. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (AA) kullanılarak verildi. Nominal değişkenler ise oran (%) olarak ifade edildi. Normal dağılımlı sürekli verilerin ikili karşılaştırmasında bağımsız gruplar için “independent sample t test” ve bağımlı gruplar için “paired samples t test” kullanıldı. Normal dağılımlı olmayan sürekli verilerin ikili karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için “Mann-Whitney U” testi ve bağımlı gruplar için “Wilcoxon” testi kullanıldı. Sitokin değerleri arasındaki korelasyonun karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışması kapsamında 30 unilateral pterjium olgusuna ve 28 sağlıklı gönüllüye ait veriler değerlendirildi. Pterjiumlu olguların yaş ortalaması $52,4 \pm 8,8$ (28-64) yıl ve kontrol grubuna ait yaş ortalaması $49,0 \pm 11,9$ (23-64) yıl idi ($p=0,225$). Pterjium grubunda yer alan olguların 18'i (% 60,0) kadın ve 12'si (% 40,0) erkek idi. Kontrol grubunda ise 17 kadın (% 60,7) ve 11 (% 39,3) erkek yer almaktaydı.

Pterjiumların tamamı primer pterjiumdu ve hepsi nazalde lokalizeydi. Olguların % 66,7'sinde (20 göz) sağ göz tutulumu mevcutken % 33,3'ünde (10 göz) sol göz tutulumu mevcuttu. Pterjiumlu gözlerin 23'ü (% 76,7) Tip 2 ve 7'si (% 23,3) Tip 3 pterjiumdu. Episkleral damarların görünürlüğüne göre pterjium derecelendirmesine bakıldığında ise 7 gözde (% 23,3) derece 1 pterjium, 17 gözde (% 56,7) derece 2 pterjium ve 6 gözde (%20,0) derece 3 pterjium mevcuttu. Schirmer skorları karşılaştırıldığında; pterjiumlu gözler ($18,8 \pm 3,4$ mm/5dk), sağlıklı diğer gözler ($19,1 \pm 3,3$ mm/5dk) ve kontrol grubu ($19,8 \pm 2,7$ mm/5dk) arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,615$, $p=0,072$, $p=0,183$, sırasıyla). Tüm olgularda gözyaşı kırılma zamanı 10 saniyenin üzerindeydi. Hiçbir olguda kuru göz saptanmadı.

Olgulardan elde edilen gözyaşı örneklerinde 19 farklı sitokin (GM-CSF, TNF- α , IL-2, IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-17, IL-10, IL-6, IL-5, IL-7, IL-15, IFN- α , IL-2R, IL-1RA, IL-12, IL-13 IFN- γ G-CSF), 7 farklı kemokin (Eotaxin, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) ve 4 farklı büyüme faktörü (EGF, FGF-b, HGF VEGF) çalışıldı. Her hasta grubunda kantitatif olarak tespit edilebilen sitokin örneklerinin sayı ve yüzdesi **Tablo 4.1**'de verilmiştir. GM-CSF ve IFN- α hariç diğer tüm parametrelerde tespit edilebilme yüzdesi \geq %70 idi.

Sitokin, kemokin ve büyüme faktörü konsantrasyonları pterjium – kontrol grubu (**Tablo 4.2**), pterjium – sağlıklı diğer göz (**Tablo 4.3**) ve sağlıklı diğer göz – kontrol grubu (**Tablo 4.4**) olmak üzere 3 farklı grupta karşılaştırıldı. Pterjiumlu gözlerde saptanan ortanca IL-1 β (107,00 pg/ml [ÇAA=80,25]), IL-17 (554,02 pg/ml [ÇAA=263,69]) ve VEGF (75,11 pg/ml [ÇAA=80,22]) değerleri, olguların sağlıklı diğer gözlerine (72,44 pg/ml [ÇAA=71,19], 427,25 pg/ml [ÇAA=444,82], 62,26 pg/ml [ÇAA=48,86]) ve kontrol grubuna (59,27 pg/ml [ÇAA=49,39], 403,80 pg/ml

[CAA=474,10], 37,74 pg/ml [CAA= 58,67]) göre istatistiksel anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca HGF konsantrasyonunun pterjiumlu grupta (41,28 pg/ml [CAA=50,21]) kontrol grubuna (32,34 pg/ml [CAA=39,42]) göre daha yüksek olduğu ve bu bulgunun istatistiksel anlamlılık sınırının hemen üzerinde kaldığı izlendi ($p=0,053$). Olguların sağlıklı diğer gözlerinin ve kontrol grubunun karşılaştırmasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı. **Şekil 4.1.**'de istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilen parametrelere (IL-1 β , IL-17 ve VEGF) ait box-plot grafiği verilmiştir.

Tablo 4.1. Her hasta grubunda kantitatif olarak tespit edilebilen gözyaşı sitokinlerinin sayısı ve yüzdesi.

	Pterjium		Non-pterjium		Kontrol	
	Sayı, n=30	%	Sayı, n=30	%	Sayı, n=28	%
EGF	30	100,0	30	100,0	28	100,0
Eotaksin	25	83,3	24	80,0	22	78,6
FGF-b	29	96,7	28	93,3	22	78,6
G-CSF	30	100,0	30	100,0	28	100,0
GM-CSF	12	40,0	14	46,6	12	42,9
HGF	29	96,7	30	100,0	28	100,0
IFN-α	19	63,3	21	70,0	17	60,7
IFN-γ	30	100,0	30	100,0	28	100,0
IL-10	25	83,3	22	73,3	24	85,7
IL-4	29	96,7	30	100,0	27	96,4
IL-12	29	96,7	28	93,3	28	100,0
IL-13	26	86,7	23	76,7	25	89,3
IL-15	30	100,0	30	100,0	28	100,0
IL-17	30	100,0	30	100,0	28	100,0
IL-1β	29	96,7	28	93,3	25	89,3
IL-2	25	83,3	28	93,3	26	92,9
IL-2R	30	100,0	30	100,0	28	100,0
IL-5	30	100,0	30	100,0	27	96,4
IL-6	29	96,7	30	100,0	25	89,3
IL-7	30	100,0	30	100,0	28	100,0
IL-8	30	100,0	30	100,0	28	100,0
IL-1RA	28	93,3	30	100,0	24	85,7
IP-10	30	100,0	30	100,0	28	100,0
MCP-1	30	100,0	30	100,0	28	100,0
MIG	30	100,0	30	100,0	28	100,0
MIP-1α	30	100,0	30	100,0	28	100,0
MIP-1β	30	100,0	30	100,0	28	100,0
RANTES	30	100,0	30	100,0	28	100,0
TNF-α	30	100,0	30	100,0	28	100,0
VEGF	30	100,0	29	96,7	28	100,0

Tablo 4.2. Gözyaşı sitokin seviyelerinin pterjiumlu gözler ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması (Ortanca ve çeyrekler arası aralık).

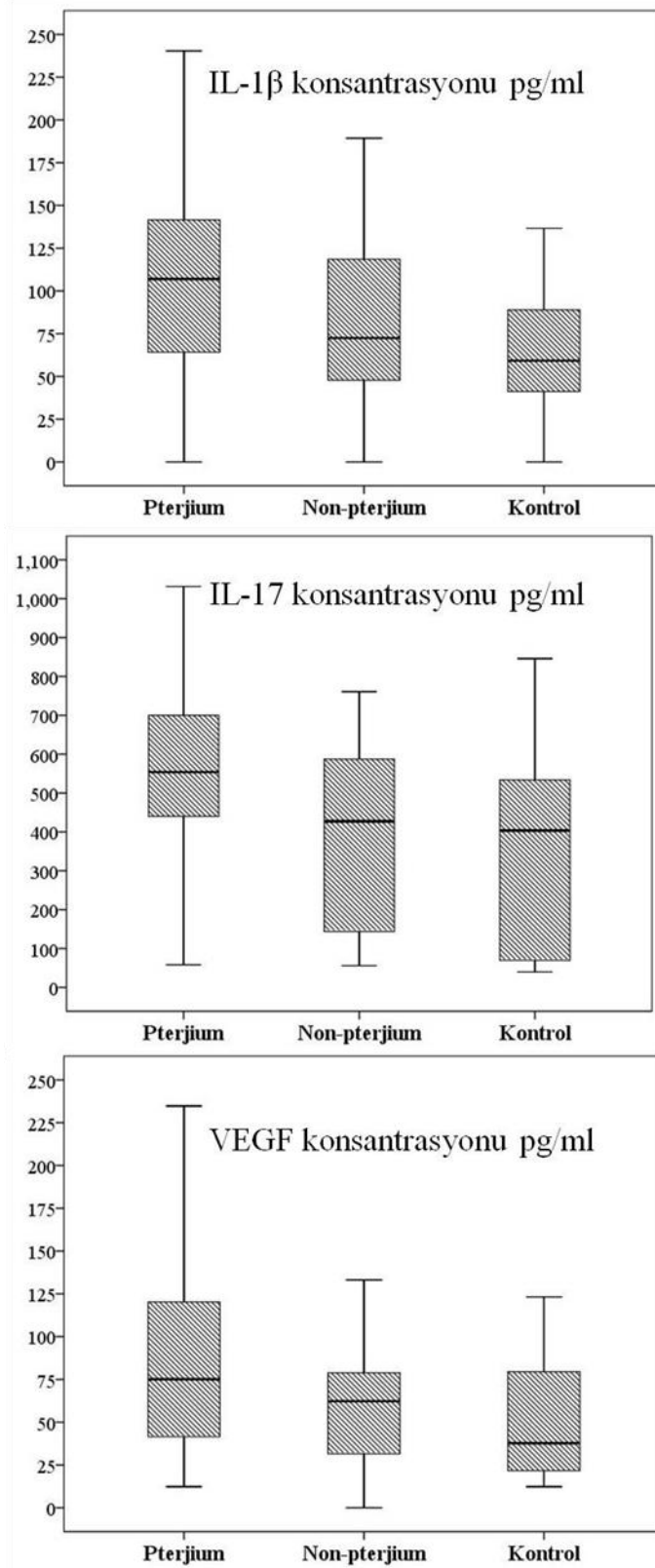
	Pterjium		Kontrol		p değeri
	Ortanca ve ÇAA		Ortanca ve ÇAA		
EGF	71,37	82,45	56,28	48,83	0,460
Eotaksin	3,03	3,14	2,57	1,96	0,274
FGF-b	3,29	4,03	3,01	4,97	0,350
G-CSF	1800,04	2100,99	2124,31	3296,79	0,715
GM-CSF	0,00	5,44	0,00	4,93	1,000
HGF	41,28	50,21	32,34	39,42	0,053
IFN-α	2,40	3,65	2,15	3,84	0,804
IFN-γ	1834,01	800,36	1779,64	746,23	0,484
IL-10	9,72	7,91	8,67	5,62	0,814
IL-4	89,72	99,84	89,72	48,24	0,821
IL-12	11,15	17,40	11,26	6,84	0,657
IL-13	35,25	60,55	52,49	72,99	0,158
IL-15	1293,12	1682,68	1555,21	5477,73	0,498
IL-17	554,02	263,69	403,80	474,10	0,003*
IL-1β	107,00	80,25	59,27	49,39	0,012*
IL-2	34,18	30,92	24,13	20,87	0,109
IL-2R	735,52	655,66	602,01	747,10	0,529
IL-5	20,35	19,37	22,22	10,11	0,815
IL-6	23,64	25,70	15,84	24,59	0,234
IL-7	2368,58	3289,83	1603,72	1501,23	0,065
IL-8	165,88	178,25	150,64	104,49	0,479
IL-1RA	433,54	1963,46	81,80	1643,28	0,104
IP-10	49,00	29,60	34,53	36,30	0,065
MCP-1	74,72	63,40	78,16	74,44	0,196
MIG	77,07	45,33	77,07	44,42	0,371
MIP-1α	4868,54	5494,43	4046,09	6256,74	0,152
MIP-1β	1165,14	1242,92	1503,16	945,60	0,828
RANTES	312,09	217,18	239,55	208,67	0,075
TNF-α	133,24	87,42	124,84	134,86	0,164
VEGF	75,11	80,22	37,74	58,67	0,037*

Tablo 4.3. Gözyaşı sitokin seviyelerinin pterjiumlu gözler ve hastaların sağlıklı diğer gözleri arasında karşılaştırılması (Ortanca ve çeyrekler arası aralık).

	Pterjium		Non-pterjium		p değeri
	Ortanca ve ÇAA		Ortanca ve ÇAA		
EGF	71,37	82,45	65,23	46,52	0,544
Eotaksin	3,03	3,14	3,52	2,17	0,399
FGF-b	3,29	4,03	4,01	4,34	0,934
G-CSF	1800,04	2100,99	1935,15	1744,01	0,959
GM-CSF	0,00	5,44	,00	7,30	0,432
HGF	41,28	50,21	39,04	39,89	0,616
IFN-α	2,40	3,65	2,65	3,89	0,503
IFN-γ	1834,01	800,36	1779,64	959,13	0,829
IL-10	9,72	7,91	11,13	15,52	0,809
IL-4	89,72	99,84	115,44	86,26	0,648
IL-12	11,15	17,40	10,63	8,31	0,361
IL-13	35,25	60,55	52,49	57,09	0,548
IL-15	1293,12	1682,68	1539,18	2277,34	0,704
IL-17	554,02	263,69	427,25	444,82	0,003*
IL-1β	107,00	80,25	72,44	71,19	0,018*
IL-2	34,18	30,92	21,63	27,63	0,187
IL-2R	735,52	655,66	707,86	929,25	0,781
IL-5	20,35	19,37	20,35	25,58	0,829
IL-6	23,64	25,70	18,13	17,37	0,644
IL-7	2368,58	3289,83	2201,93	3398,54	0,572
IL-8	165,88	178,25	127,84	108,85	0,178
IL-1RA	433,54	1963,46	322,16	1920,52	0,552
IP-10	49,00	29,60	38,47	31,08	0,371
MCP-1	74,72	63,40	83,31	100,72	0,206
MIG	77,07	45,33	71,28	79,07	0,465
MIP-1α	4868,54	5494,43	3838,74	2448,88	0,280
MIP-1β	1165,14	1242,92	1109,39	939,71	0,256
RANTES	312,09	217,18	238,12	235,80	0,271
TNF-α	133,24	87,42	128,98	53,28	0,139
VEGF	75,11	80,22	62,26	48,86	0,033*

Tablo 4.4. Gözyaşı sitokin seviyelerinin hastaların sağlıklı diğer gözleri ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması (Ortanca ve çeyrekler arası aralık)

	Non-pterjium		Kontrol		p değeri
	Ortanca ve ÇAA		Ortanca ve ÇAA		
EGF	65,23	46,52	56,28	48,83	0,346
Eotaksin	3,52	2,17	2,57	1,96	0,552
FGF-b	4,01	4,34	3,01	4,97	0,370
G-CSF	1935,15	1744,01	2124,31	3296,79	0,950
GM-CSF	,00	7,30	0,00	4,93	0,457
HGF	39,04	39,89	32,34	39,42	0,102
IFN-α	2,65	3,89	2,15	3,84	0,407
IFN-γ	1779,64	959,13	1779,64	746,23	0,575
IL-10	11,13	15,52	8,67	5,62	0,466
IL-4	115,44	86,26	89,72	48,24	0,131
IL-12	10,63	8,31	11,26	6,84	0,957
IL-13	52,49	57,09	52,49	72,99	0,435
IL-15	1539,18	2277,34	1555,21	5477,73	0,641
IL-17	427,25	444,82	403,80	474,10	0,259
IL-1β	72,44	71,19	59,27	49,39	0,346
IL-2	21,63	27,63	24,13	20,87	0,858
IL-2R	707,86	929,25	602,01	747,10	0,355
IL-5	20,35	25,58	22,22	10,11	0,969
IL-6	18,13	17,37	15,84	24,59	0,249
IL-7	2201,93	3398,54	1603,72	1501,23	0,359
IL-8	127,84	108,85	150,64	104,49	0,580
IL-1RA	322,16	1920,52	81,80	1643,28	0,171
IP-10	38,47	31,08	34,53	36,30	0,641
MCP-1	83,31	100,72	78,16	74,44	0,565
MIG	71,28	79,07	77,07	44,42	0,539
MIP-1α	3838,74	2448,88	4046,09	6256,74	0,697
MIP-1β	1109,39	939,71	1503,16	945,60	0,432
RANTES	238,12	235,80	239,55	208,67	0,635
TNF-α	128,98	53,28	124,84	134,86	0,549
VEGF	62,26	48,86	37,74	58,67	0,371



Şekil 4.1. İstatistiksel anlamlı farklılık tespit edilen parametrelere (IL-1β, IL-17 ve VEGF) ait box-plot grafiği

Pterjium, sağlıklı diğer göz ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda pterjiumlu gözlerde istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptanan IL-17 (**Tablo 4.5**), IL-1 β (**Tablo 4.6**) ve VEGF (**Tablo 4.7**) ile istatistiksel anlamlı korelasyon gösteren sitokin, kemokin ve büyüme faktörü konsantrasyonları değerlendirildi. IL-17 ve VEGF seviyelerinin tüm gruplarda istatistiksel anlamlı derecede pozitif korele olduğu gözlemlendi (pterjium, rho: 0,462, p=0,010; non-pterjium, rho:0,606, p<0,001; kontrol grubu, rho: 0,728, p<0,001). IL-1 β ise, IL-17 ve VEGF konsantrasyon seviyeleri ile sadece pterjium grubunda istatistiksel anlamlı korelasyon göstermekteydi (IL-17, rho: 0,521, p=0,001; VEGF, rho:0,525, p=0,003). Pterjiumlu hasta grubuna ait istatistiksel anlamlı farklılık saptanan parametrelerin [(IL-17 ve IL-1 β), (IL-17 ve VEGF), (IL-1 β ve VEGF)] korelasyonunu gösteren scatter-dot grafiği **Şekil 4.2**' de gösterilmiştir.

Bunun dışında pterjium olgularında diğer gruplarla konsantrasyon seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmayan ancak IL-1 β , IL-17 ve VEGF konsantrasyonlarının üçüyle de pozitif korelasyon gösteren mediyatörler FGF-b, HGF, IL-1RA, MIP-1 β ve TNF- α idi. Pterjiumlu olguların sağlıklı diğer gözlerinde bu üç mediyatörün (IL-1 β , IL-17, VEGF) her biri ile korelasyon gösteren tek mediyatör TNF- α iken, kontrol grubunda IL-5, IL-1RA, MIG ve TNF- α her üç mediyatörle de pozitif korelasyon göstermekteydi.

Tablo 4.5. Hasta gruplarında IL-17 ile aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanan parametreler, korelasyon katsayısı (Spearman's rho) ve p değeri.

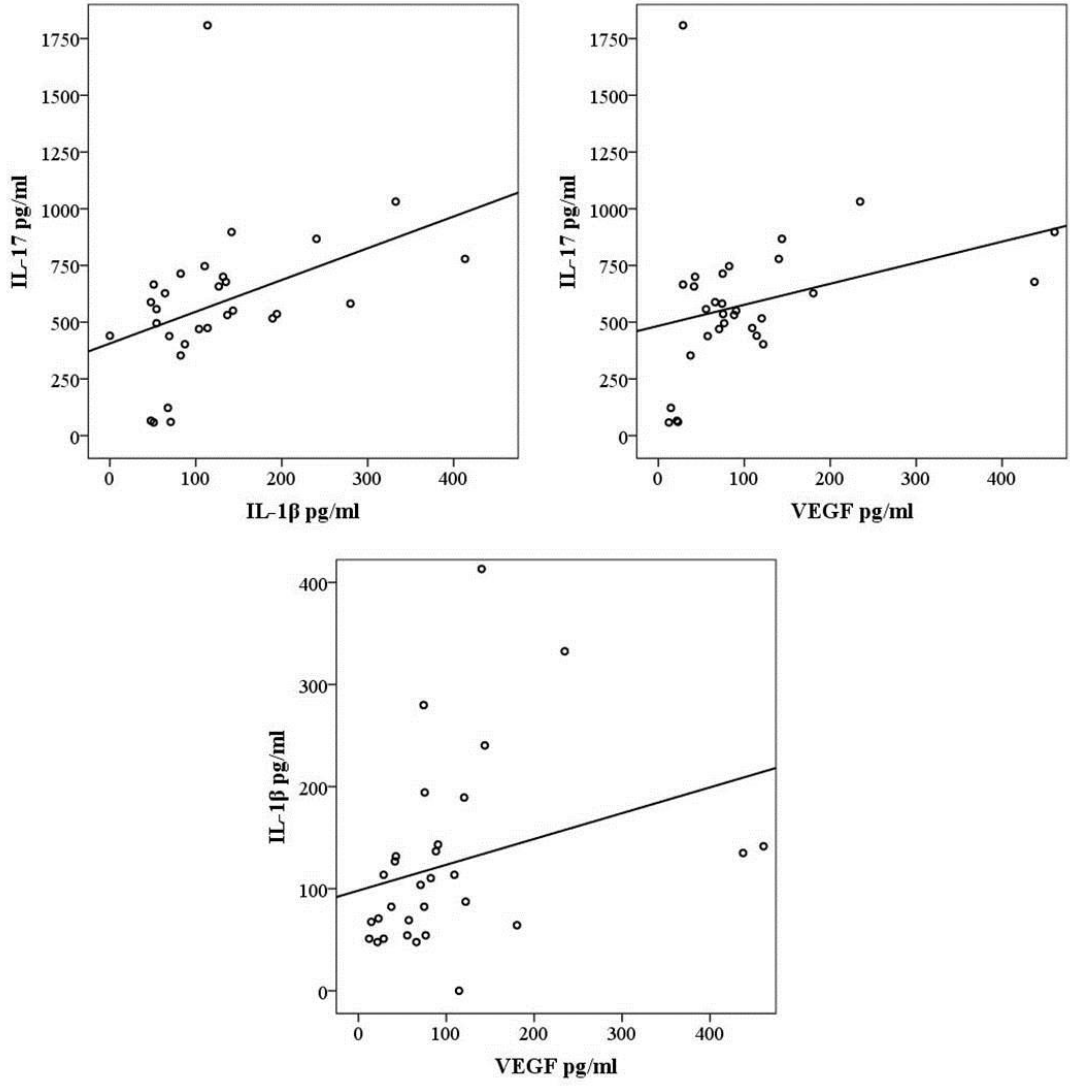
Pterjium			Non-pterjium			Kontrol		
Sitokin	rho	p	Sitokin	rho	p	Sitokin	rho	p
FGF-b	0,552	0,002	G-CSF	0,473	0,008	EGF	0,627	<0,001
G-CSF	0,469	0,009	GM-CSF	0,414	0,023	Eotaxin	0,608	0,001
HGF	0,518	0,003	HGF	0,605	0,030	FGF-b	0,536	0,003
IFN γ	0,477	0,008	IFN γ	0,391	0,032	G-CSF	0,681	<0,001
IL-10	0,382	0,037	IL-4	-0,394	0,031	HGF	0,467	0,012
IL-13	-0,504	0,004	IL-7	0,514	0,004	IL-5	0,475	0,011
IL-1 β	0,521	0,003	IL-1RA	0,764	<0,001	IL-6	0,613	0,001
IL-2	0,364	0,048	IP-10	0,805	<0,001	IL-1RA	0,651	<0,001
IL-6	0,471	0,009	MCP1	0,462	0,010	IP-10	0,727	<0,001
IL-1RA	0,430	0,018	MIG	0,458	0,011	MIG	0,589	0,001
IP-10	0,653	<0,001	MIP-1 α	0,643	<0,001	MIP-1 β	0,625	<0,001
MIG	0,656	<0,001	MIP-1 β	0,463	0,010	RANTES	0,707	<0,001
MIP-1 β	0,580	0,001	RANTES	0,839	<0,001	TNF- α	0,886	<0,001
RANTES	0,474	0,008	TNF- α	0,488	0,006	VEGF	0,728	<0,001
TNF- α	0,510	0,004	VEGF	0,606	<0,001			
VEGF	0,462	0,010						

Tablo 4.6. Hasta gruplarında IL-1 β ile aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanan parametreler, korelasyon katsayısı (Spearman's rho) ve p değeri.

Pterjium			Non-pterjium			Kontrol		
Sitokin	rho	p	Sitokin	rho	p	Sitokin	rho	p
FGF-b	0,443	0,014	IL-12	0,433	0,017	IFN γ	0,384	0,043
HGF	0,487	0,006	IL-2	0,656	<0,001	IL-5	0,424	0,025
IL15	-0,435	0,016	TNF- α	0,441	0,015	IL-1RA	0,478	0,010
IL17	0,521	0,001				MIG	0,548	0,003
IL-1RA	0,528	0,003				TNF- α	0,495	0,007
IP-10	0,551	0,002						
MIG	0,588	0,001						
MIP-1 β	0,417	0,022						
TNF- α	0,441	0,015						
VEGF	0,525	0,003						

Tablo 4.7. Hasta gruplarında VEGF ile aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanan parametreler, korelasyon katsayısı (Spearman's rho) ve p değeri.

Pterjium			Non-pterjium			Kontrol		
Sitokin	rho	p	Sitokin	rho	p	Sitokin	rho	p
EGF	0,438	0,016	Eotaxin	0,682	<0,001	EGF	0,656	<0,001
Eotaxin	0,691	<0,001	FGF-b	0,368	0,046	Eotaxin	0,636	<0,001
FGF-b	0,824	<0,001	HGF	0,370	0,044	FGF-b	0,635	<0,001
GM-CSF	0,405	0,026	IL-10	0,399	0,029	G-CSF	0,704	<0,001
HGF	0,364	0,048	IL-17	0,606	<0,001	HGF	0,518	0,005
IL-12	0,502	0,005	IL-1RA	0,640	<0,001	IL-12	0,427	0,023
IL-13	-0,591	0,001	IP-10	0,582	0,001	IL-17	0,728	<0,001
IL-15	-0,372	0,043	MIG	0,395	0,035	IL-2	0,491	0,008
IL-17	0,462	0,010	MIP-1 α	0,490	0,006	IL-5	0,666	<0,001
IL-1 β	0,525	0,003	MIP-1 β	0,428	0,018	IL-6	0,522	0,004
IL-5	0,521	0,003	RANTES	0,684	<0,001	IL-1RA	0,583	0,001
IL-1RA	0,539	0,002	TNF- α	0,555	0,001	IP-10	0,633	<0,001
MIP-1 β	0,631	<0,001			MIG	0,569	0,002	
TNF- α	0,612	<0,001			MIP-1 β	0,461	0,013	
					RANTES	0,572	0,001	
					TNF- α	0,797	<0,001	



Şekil 4.2. Pterjiumlu hasta grubuna ait istatistiksel anlamlı farklılık saptanan parametrelerin [(IL-17 ve IL-1 β), (IL-17 ve VEGF), (IL-1 β ve VEGF)] korelasyonunu gösteren scatter-dot grafiği

5. TARTIŞMA

Bu yüksek lisans tez çalışmasında pterjium olan gözlerde IL-1 β , IL-17 ve VEGF konsantrasyonlarının istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunması ve her üç mediyatörün de birbiriyle anlamlı derecede pozitif korelasyon göstermesi bu mediyatörlerin pterjium patogenezinde doğrudan ya da dolaylı olarak rol oynadığını düşündürmüştür.

Interlökin-1, inflamasyon ve immünite için önemli bir pro-inflamatuar sitokindir (118). Alt grupları olan IL-1 α ve IL-1 β benzer biyolojik aktiviteye sahiptir ancak etkileri doku bazında değişiklik gösterebilir (119). Hem IL-1 α hem de IL-1 β , yaklaşık 33 kDA ağırlığında prekürsör proteinler olarak sentezlenir (119). IL-1 α 'nın hem prekürsör hem de matür formu aktifken, IL-1 β 'nin prekürsör formu çok sınırlı biyolojik aktiviteye sahiptir (119). IL-1; IL-6, IL-8, TNF- α ve GM-CSF gibi diğer inflammatuar sitokinlerin güçlü bir uyarıcısıdır (120, 121). Ayrıca, epitel ve inflammatuar hücreler tarafından MMP enzimlerinin üretimini uyarır (122).

Interlökin-1'in kornea epiteli ve endoteli hücrelerinde eksprese olabildiği gösterilmişken, kornea stromasında yer alan keratositlerde sadece IL-1 reseptörü bulunur (1). Epitelyal büyüme faktörü ile birlikte çalışarak kornea epiteli migrasyonunu ve integrin reseptörlerinin pozitif regülasyonunu sağlar (123, 124). Kornea dokusunda IL-6 ve IL-8 gibi diğer proinflammatuar sitokinlerin artışına neden olur ve nötrofiller için kemoatraktan görevi görür (125-128). Ayrıca korneadaki kerosit büyüme faktörü ve hepatosit büyüme faktörü seviyelerini arttırır (129). Oküler rozasea, büllöz keratopati, keratokonus, steril kornea ülseri, kuru göz gibi birçok oküler yüzey bozukluğunun patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (130-133). Wen ve ark. tarafından immünoflöresan boyama ile primer pterjium dokusunda IL-1 α , IL-1 β , IL-1 β RA ve IL-1 β prekürsör proteinlerin artış gösterdiği saptanmış ve bu nedenle pterjium steril bir inflamasyon hali olarak tanımlanmıştır (134). Ek olarak IL-1, pterjium patogenezinde önemli bir yeri olduğu düşünülen UV radyasyon tarafından indüklenebilir bir sitokindir ve pterjium dokusundaki diğer inflammatuar mediatörlerin ve MMP'lerin artmış düzeyine katkı sağladığı düşünülmektedir (1). IL-1' in pterjium epiteli hücre kültüründe TNF- α 'nın varlığı ile birlikte MMP-1, MMP-2 ve TIMP-1 transkriptlerini arttırdığı gösterilmiştir (135). Bizim çalışmamızda da pterjium olgularında IL-1 β seviyelerinde artışa rastlanmıştır ve IL-

1 β 'nin sağlıklı diğer göz ve kontrol grubunun aksine sadece pterjium grubunda diğer anlamlı derecede yüksek tespit edilen mediatörler olan IL-17 ve VEGF ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu da IL-1 β 'nin pterjium patogenezinde doğrudan yer aldığını düşündürmüştür.

İnterlökin-17 (IL-17) ailesi geç keşfedilmiş sitokin ailelerinden biridir (136). İnterlökin-17 sitokin ailesinde, IL-17A (genel olarak IL-17 olarak adlandırılır), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25 olarak da bilinir) ve IL-17F dahil olmak üzere altı üye vardır. IL-17A ve IL-17F en benzer alt gruptur ve T helper 17 (Th17) hücreleri tarafından üretilir. IL-1 ya da IL-6 ile TGF- β nın bir aradaki varlığı ROR- γ t transkripsiyon faktörü aracılığıyla IL-17 geninin transkripsiyonunu ve naiv CD4 + T hücrelerin T helper-17 hücrelerine dönüşmesini uyarır (137-140). ROR- γ t'nin aktivasyonu ayrıca hücre yüzeyinde interlökin-23 reseptörü ekspresyonuna neden olur (139). Böylece IL-23 uyarısı altında Th17 hücre farklılaşması tamamlanır. Aslında normal şartlar altında anti-inflamatuar bir mediatör olan TGF- β 'nin Th17 farklılaşma sürecinde yer alması şaşırtıcı bir bulgudur (140).

Th17 yolağı özellikle ekstraselüler bakteri ve mantarlar tarafından uyarılır. Th17 hücrelerinden üretilen IL-17 pro-inflamatuar bir sitokindir ve kemokin üretiminde artışa neden olarak nötrofil ve monositler için kemoatraktan görevi görür (140). Böylece inflamasyona ve doku hasarına neden olabilir (141). Aynı zamanda, nötrofil apoptozu inhibe eder ve IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi diğer sitokinlerin üretimini indükler. Psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, multiple skleroz ve Behçet hastalığı gibi birçok otoimmün hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünölmektedir (142-146).

Oküler yüzey hastalıklarına baktığımızda, kronik otoimmün bir mukoza hastalığı olan oküler skatrisyel pemfigoidde Th17 hücrelerinin arttığı bildirilmiştir (147). Konjonktivadaki sitokin mRNA ekspresyonunun PCR yöntemi ile değerlendirildiği başka bir çalışmada kuru göz rahatsızlığında Th17 ilişkili sitokinler olan IL-17A, IL-6 ve IL-23'ün ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir (148). Tüm bu bulgular oküler yüzey hastalıklarında Th17 yolağının aktif rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Pterjium da sık görölen oküler yüzey bozukluklarından biridir ve IL-17' nin pterygium dokusunda eksprese olabildiği immünohistokimyasal olarak yakın zamanda gösterilmiştir (99, 149). IL-17' nin pterjium dokusunda özellikle

epitel hücrelerinin bazal tabakasında, perivasküler doku içerisinde ve vasküler endotel hücrelerinde eksprese olduğu bildirilmiştir (99). Ayrıca pterjiumlu konjonktivalarda, normal konjonktivalara göre IL-17 eksprese eden hücre sayısının yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir (149). Primer pterjiumlu gözlerin gözyaşı örneklerinde enzim bağlı immünosorbent deneyi ile ölçülen IL-17 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (96) Güncel bir başka çalışmada ise pterjiumlu gözlerde gözyaşı IL-17A, IL-6 ve nitrik oksit seviyesinin kontrol grubuna göre yine anlamlı derecede yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir (150). Literatürü destekler şekilde bizim çalışmamızın sonucunda da pterjiumlu gözlerde gözyaşı IL-17 seviyesi aynı olguların diğer gözlerine ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

IL-17, proinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra çok önemli bir anjiyogenik faktör olarak da fonksiyon görür. Tümör dokusunda, romatoid artrit ve hatta insan koroid endotel hücrelerinde anjiyogenezi indüklediği gösterilmiştir (151-153). Yüksek derecede fibrovasküler özellikler gösteren pterjium dokusunda da özellikle vasküler endotel hücrelerinde ve perivasküler doku içerisinde yer aldığı gösterilmesi, pterjium dokusunda da anjiyogenik sürece katkı sağlıyor olabileceğini düşündürmüştür (99). Tümör dokusunda anjiyogenezi özellikle STAT1 ve STAT3 yolları üzerinden VEGF üretimini indükleyerek tetiklediği gösterilmiştir (154, 155). Bu bulgularla uyumlu olarak bizim çalışma sonucumuzda da IL-17 ile birlikte gözyaşı VEGF seviyelerinin de istatistiksel anlamlı seviyede yüksek olduğu ve IL-17 ile VEGF konsantrasyon değerlerinin istatistiksel anlamlı derecede korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Vasküler endotelial büyüme faktörü ailesi anjiyogenezi ve lenfanjiyogenezi iyi bilinen rollere sahiptir ve bu aile VEGF A – E homologlarını ve plasenta kökenli büyüme faktörünü (PDGF) içerir. Bugüne kadar, VEGF-A, bu aile içerisinde en iyi tanımlanmış olandır ve mRNA'sının alternatif splicingi sonucunda, bazıları heparin bağlama özelliklerine sahip olan birkaç izoformu ortaya çıkar. Üç farklı VEGF reseptörü tanımlanmıştır. VEGFR-1 (fms benzeri tirozin kinaz-1 veya Flt-1), VEGFR-2 (kinaz ekleme domaini içeren reseptör veya KDR) ve VEGFR-3 (fms benzeri tirozin kinaz-4 veya Flt-4), bu üç reseptör de PDGF reseptör ailesiyle yapısal benzerliklere sahiptir (156). VEGF'nin varlığı, korneanın üç hücreli tabakasının

(epitel, stroma, endotel) her birinde, ayrıca vasküler endotelde ve inflame ve vaskülarize kornealara infiltre olan makrofajlarda gösterilmiştir (157). Çevresel uyaranlar, hipoksi, çeşitli sitokinler ve estradiol VEGF salınımını uyarır (158). Vasküler endotel hücreleri üzerinde kuvvetli mitojenik etkisi vardır, damar geçirgenliğini artırır ve proteaz salınımını arttırabilir (159-161). Pterjium dokusunda da VEGF ekspresyonu gösterilmiştir (89, 90, 98). Ayrıca pterjium patogenezinde önemli bir yere sahip olduğu düşünülen UV radyasyonunda VEGF üretimini arttırdığı insan fibroblast kültüründe gösterilmiştir (162). Pterjium dokusunda eksprese olan VEGF miktarının pterjium dokusundaki mikrodamar yoğunluğu ile de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (90). Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabetik makula ödemi gibi retina patolojilerinde intravitreal anti-VEGF ajanların sıklıkla uygulanmaya başlanması bu ajanları kolay erişilebilir hale getirmiştir. Bunun üzerine yoğun vasküler özellikler gösteren pterjium dokusunda da vaka serileri şeklinde anti-VEGF tedavi uygulama sonuçları bildirilmeye başlanmıştır. Muhtemelen düşük maliyeti nedeniyle birçok çalışmada bu anti-VEGF ajanların arasından ranibizumab ya da aflibercept yerine sıklıkla bevacizumab tercih edilmiştir. Cerrahi uygulama olmaksızın, anti-VEGF tedavi tek başına semptomların ve vasküleritenin azaltılmasını sağlayabilir ancak pterjium dokusu üzerinde herhangi bir regresyona neden olmamaktadır (163). Ancak pterjium cerrahisiyle birlikte yüksek dozda ve yüksek sıklıkta adjuvan olarak kullanılmasını destekleyen veriler mevcuttur (163). Kültüre edilen insan Tenon fibroblastları üzerinde bevacizumabın doz bağımlı inhibitör etkisinin gösterilmiş olması bu veriyi destekler niteliktedir (164). Yine başka bir çalışmada bevacizumabın pterjium dokusunda yer alan fibroblastların proliferasyonunu azalttığını ve fibroblast hücre ölümünü tetiklediğini göstermiştir (165). Güncel bir meta-analiz çalışmasında bevacizumab kullanımının pterjium cerrahisi sonrası rekürrens riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (166). Pterjium tedavisindeki adjuvan yöntemlerin bir arada değerlendirildiği başka bir güncel meta-analiz çalışması ise anti-VEGF uygulamaların tedavi başarı sıralamasında, konjonktival otograft, intraoperatif mitomisin C kullanımı, beta radyasyon gibi diğer birçok adjuvan tedaviye göre daha geride yer aldığını bildirmiştir (167). Bu veriler VEGF'in her ne kadar pterjium patogenezinde yer alıyor olsa da tek başına blokajının istenilen tedavi cevabını almada yeterli

olmadığını düşündürmüştür. Bizim çalışmamız sonucunda da IL-1 β , IL-17 ve VEGF konsantrasyonlarının bir arada yüksek bulunması ve her üç mediatörün de anlamlı korelasyon göstermesi pterjium patogenezinde birçok inflamatuvar ve anjiyogenik basamağın bir arada yer aldığını düşündürmüştür.

Histopatolojik çalışmalarda özellikle pterjium stromasında yer aldığı gösterilen CD68+ makrofajlar, IL-23 üreterek Th17 farklılaşmasının kritik süreci olan IL-23 uyarımına katkıda bulunuyor olabilir. Pterjium dokusunda yer alan CD68+ makrofajların ayrıca COX-2 ve VEGF de eksprese edebildiği gösterilmiştir (168). COX-2 varlığının, birçok hücre tipinde IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığı da bilinmektedir (169). IL-1 önemli bir aktif ya da kronik inflamasyon göstergesi olmasının yanı sıra Th17 hücre gelişiminin erken basamaklarına da katkı sağlamaktadır (170). Ek olarak IL-17 ve VEGF'in anjiyogenez üzerindeki karşılıklı ilişkisi de düşünüldüğünde tüm bu inflamatuvar mekanizmalar pterjium gelişim sürecini açıklamamıza yardımcı olabilir. Pterjium patolojisine benzer şekilde yine fibrozisin hakim olduğu diğer bir hastalık olan pulmoner fibroziste de IL-17A'nın, IL-1 β etkisi altında kalarak TGF- β 1 ile ilişkili fibroblast aktivasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (94, 95).

Pterjium olgularında diğer gruplarla konsantrasyon seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, HGF, FGF-b, IL-1RA, MIP-1 β ve TNF- α seviyeleri, IL-1 β , IL-17 ve VEGF seviyelerinin her üçüyle de anlamlı derecede pozitif korelasyon göstermiştir. Hepatosit büyüme faktörü, mezankimal hücreler tarafından üretilen bir glikoproteindir ve doku üretimi ve yenilenmesi için anahtar bir molekül olarak çalışmaktadır. Kornea zedelenmesi sırasında HGF öncelikle stromal fibroblastlar tarafından parakrin bir şekilde salgılanır ve epitelyal yara iyileşmesini destekler (171, 172). HGF' nin, miyofibroblast oluşumunu ve fibrotik süreçleri inhibe ederek anti-fibrotik özellik gösterebildiği bilinmektedir (173, 174). Bu nedenle HGF, miyofibroblastların doku hasarından sorumlu olduğu sayısız patolojide potansiyel bir terapötik araç olabilir. Kornea stromal fibroblast kültüründe, IL-1 α ve IL-1 β 'nin HGF ve keratosit büyüme faktörünü arttırabildiği kanıtlanmıştır (129). Bizim çalışmamız sonucunda da HGF' nin pterjium grubunda IL-1 β , IL-17 ve VEGF ile pozitif korelasyon gösterdiği ve pterjiumlu grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (istatistiksel anlamlılık

sınırının hemen üzerinde kalacak şekilde) izlenmiştir. Bu nedenle klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anti-fibrotik özellikleri olan HGF'nin pterjiumlu grupta daha yüksek görülmüş olması pterjium gelişiminde pro-fibrotik ve anti-fibrotik yolların karşılıklı etkileşim içinde olduklarını düşündürmüştür.

FGF-b, normal kornealarda heparan sülfat tarafından bazal membranda tutulmaktadır ve yaralanma anında serbestleşerek keratositlerde mitozu tetikler ve yine keratositler için kemoatraktan görevi görerek yara iyileşmesi sürecine katılır (175-177). Aynı zamanda korneada neovaskülarizasyona neden olabildiği de bilinmektedir (178). Pterjium dokusunda epitelde, fibroblastlarda ve kan damarlarında FGF-b boyanması gösterilmiştir (80). Ayrıca hayvan deneylerinde korneada bulunan FGF-b'nin de, pterjium patogenezinde ilgisi olabileceği düşünülen diğer mediyatörler gibi UV-B radyasyon tarafından indüklenebilir bir büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (179). Bizim çalışmamızda pterjium olgularında FGF-b seviyelerinde anlamlı artış saptanmamış olmamasına rağmen, FGF-b seviyesinin, IL-1 β , IL-17 ve VEGF seviyelerinin her üçüyle de anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir.

Interlökin-1 reseptör antagonisti, IL-1'in doğal bir antagonistidir ve sağlıklı kornea dokusunda eksprese olabileceği gösterilmiştir (180). Korneadaki IL-1 reseptörlerinin bloke edilmesinin, fibroblast benzeri kornea ve konjonktiva hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği ve ayrıca vasküler endotelial hücrelere ait ICAM-1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, klinik veriler, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) tedavisinin, kornea inflamasyonunu önemli ölçüde azaltabildiğini ve travmatik hasarı takiben kornea saydamlığını arttırabileceğini göstermiştir (181-183). Hatta IL-1RA gen tedavisi ile kornea nakli sonrası gelişen ret reaksiyonunun azaltılabileceği bildirilmiştir (184). Güncel bir başka çalışma, kornea epitel defektinin bulunduğu diyabetik fare modelinde lokal olarak IL-1RA uygulamanın re-epitelizasyonu hızlandırdığını bildirmiştir (185). Bizim çalışmamızda da IL-1RA seviyesinin IL-1 β , IL-17 ve VEGF ile korele olması şaşırtıcı bir bulgu değildir ve pterjium tedavisinde IL-1RA lokal uygulamalarının yeri olabileceğini düşündürmüştür.

Makrofaj inflamatuvar protein 1 β , diğer adıyla CCL4, kemotaktik sitokin, yani kemokin ailesindedir. Dentritik hücreler, monosit, T hücre ve doğal öldürücü

hücreler için kemoatraktan görevini görür. MIP-1 α ve RANTES ile birlikte CCR5 kemokin reseptörünü kullanır (186). Kuru göz hastalarında CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) ve CCL5 (RANTES) seviyelerinin ve onların reseptörü olan CCR5'in ekspresyonunun gözyaşı ve oküler yüzeyde arttığı gösterilmiştir (187).

Pterjium epitelinde TNF- α boyanması immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir ve ekspresyonunun IL-1 ya da UV-B yoluyla indüklendiği düşünülmektedir (80, 188, 189). TNF- α , kornea dokusunda integrin reseptörü ekspresyonunu düzenler (123). Ayrıca, TNF- α , tavşan korneasında neovaskülarizasyona yol açabildiği gösterilen VEGF, b-FGF ve IL-8'in vasküler endotelden salınımını indükleyerek anjiyogenezde de dolaylı olarak rol oynayabileceği gösterilmiştir (88). Ek olarak, kornea keratositlerinde VEGF'nin UV-B tarafından indüksiyonuna aracılık eder (190). TNF- α 'nın bu çalışmada saptanan önemli bir özelliği de hem pterjiumlu gözlerde hem de sağlıklı diğer gözlerde ve kontrol grubunda TNF- α konsantrasyonlarının, IL-1 β , IL-17 ve VEGF konsantrasyonları ile istatistiksel anlamlı olarak korele olmasıdır. Tüm gruplarda her üç mediatör ile korele olduğu görülen tek mediatördür. Bu nedenle TNF- α 'nın IL-1 β , IL-17 ve VEGF yollarında önemli rolü olduğu düşünülmüştür. Zaten IL-17'nin TNF- α üretimini indükleyebildiği gösterilmiştir (140).

Tüm mekanizmalara bir arada düşünüldüğünde, IL-17'nin hem IL-1 β ve VEGF ile olan ilişkisi hem de pterjium patolojisinin önemli karakteristiği olan, kronik inflamasyon zemininde gelişen fibrozis ve vaskülarizasyonu indükleyebilecek şekilde pro-inflamatuar, pro-fibrotik ve pro-anjiyogenik özellikleri bir arada taşıması, Th17 hücrelerin diğer birçok sistemik ve oküler hastalıkta olduğu gibi pterjium gelişiminde de kilit role sahip olabileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu çalışma sonucunda etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış oküler yüzey bozukluğu olan pterjiumlu gözlerden alınan gözyaşlarında IL-1 β , IL-17 ve VEGF düzeyleri (istatistiksel anlamlı derecede) yüksek saptanmıştır.
2. Bu üç mediyatör birbirleriyle de (istatistiksel anlamlı derecede) pozitif korelasyon göstermiştir.
3. IL-1 β ile IL-17' nin pro-inflamatuar özellikleri ve IL-17 ile VEGF' in anjiyogenik özellikleri bir arada düşünüldüğünde her üç mediyatörün de pterjium gelişiminde birbirleriyle sinerjistik aktivite gösterdiği düşünülmüştür.
4. IL-1'in, IL-6 ve TGF- β ile birlikte Th17 farklılaşma sürecinde yer alması ve farklılaşan Th17 hücrelerinden salgılanan IL17'nin IL-6, IL-1 β ve TNF- α salınımını artırması nedeniyle, IL-1 β ile IL-17 arasında karşılıklı ilişkili olabileceği ve bu karşılıklı ilişkinin pterjium gelişim sürecinde yer aldığı düşünülebilir.
5. IL-17A'nın TGF- β 1 üzerinden fibrozis sürecine de katkıda bulunabileceği gösterilmiştir ve fibrozis pterjium patolojisinin önemli bir bulgusudur.
6. IL-17 ve VEGF anjiyogenik faktörlerdir ve her iki yolağı bir arada baskılayacak yaklaşımlar, yoğun vasküler özellikler taşıyan pterjium dokusunun progresyonunun önlenmesinde ya da cerrahi sonrası nüks riskinin azaltılmasında fayda sağlayabilir.
7. VEGF yolağını da doğrudan uyarabildiği gösterilen IL-17'ye karşı geliştirilecek sistemik ya da topikal ajanlar pterjium tedavisindeki gelecek yaklaşımlar arasında yer alabilir.
8. Pterjium olgularında IL-1 β ' nin anlamlı derecede yüksek saptanması, kornea transplantasyonu sonrası greft reddi riskini azalttığı ve kornea epitelizasyonunu arttırdığı gösterilen lokal IL-1RA uygulamalarının pterjium tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Konu hakkında randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Pterjium gelişiminde yer alan mekanizmaların tam olarak aydınlatılmasıyla, pterjium tedavisindeki güncel yaklaşım olan cerrahi tedavinin yerini yukarıda belirtilen yönde medikal tedavi yaklaşımları alabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(2):195-228.
2. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocul Surf.* 2008;6(1):24-43.
3. Bradley JC, Yang W, Bradley RH, Reid TW, Schwab IR. The science of pterygia. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(7):815-20.
4. Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, Wakefield D. UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(11):3430-7.
5. 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. *Adv Ther.* 2008;25(5):479-87.
6. Beden U, Irkec 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. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(2):115-22.
7. Golu T, Mogoanta L, Streba CT, Pirici DN, Malaescu D, Mateescu GO, et al. Pterygium: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(1):153-8.
8. Tekelioglu Y, Turk A, Avunduk AM, Yulug E. Flow cytometrical analysis of adhesion molecules, T-lymphocyte subpopulations and inflammatory markers in pterygium. *Ophthalmologica.* 2006;220(6):372-8.
9. Tsironi S, Ioachim E, Machera M, Aspiotis M, Agnantis N, Psillas K. Immunohistochemical HLA-DR antigen expression with lymphocyte subsets and proliferative activity in pterygium. *In Vivo.* 2002;16(5):299-306.
10. Lee JK, Song YS, Ha HS, Park JH, Kim MK, Park AJ, et al. Endothelial progenitor cells in pterygium pathogenesis. *Eye (Lond).* 2007;21(9):1186-93.
11. Tan DTH, Chong EW. Management of Pterygium. Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea.* Fourth edition. ed: Elsevier; 2017
12. Chang RI, Ching S. Corneal and conjunctival degenerations. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea* Third ed. China: Mosby, Elsevier; 2011.
13. Cameron ME. Histology of pterygium: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol.* 1983;67(9):604-8.
14. Kanskii JJ, Bowling B, Nischal K, Pearson A. *Clinical ophthalmology : a systematic approach.* Seventh ed. Edinburg: Elsevier Saunders; 2011. *Conjunctiva.* p. 163-4.

15. 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. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(10):1235-40.
16. Gazzard G, Saw SM, Farook M, Koh D, Widjaja D, Chia SE, et al. Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1341-6.
17. 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. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(2):176-83.
18. Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(11):734-9.
19. Mackenzie FD, Hirst LW, Battistutta D, Green A. Risk analysis in the development of pterygia. *Ophthalmology.* 1992;99(7):1056-61.
20. Gümüő E, Yaőar İ. Pterjium Oluşmasında Mesleğin Etkileri. *Turk J Ophthalmol.* 2013 (43):245-49.
21. Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003787.
22. Sherwin JC, Hewitt AW, Kearns LS, Griffiths LR, Mackey DA, Coroneo MT. The association between pterygium and conjunctival ultraviolet autofluorescence: the Norfolk Island Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(4):363-70.
23. Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(5):719-35.
24. Rong SS, Peng Y, Liang YB, Cao D, Jhanji V. Does cigarette smoking alter the risk of pterygium? A systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6235-43.
25. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course, section 4: Ophthalmic pathology and intraocular tumors, 2007-2008. Basic and clinical science course. San Francisco, Calif.2007.
26. Chan CM, Liu YP, Tan DT. Ocular surface changes in pterygium. *Cornea.* 2002;21(1):38-42.
27. Touhami A, Di Pascuale MA, Kawatika T, Del Valle M, Rosa RH, Jr., Dubovy S, et al. Characterisation of myofibroblasts in fibrovascular tissues of primary and recurrent pterygia. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(3):269-74.
28. Kim KW, Park SH, Kim JC. Fibroblast biology in pterygia. *Exp Eye Res.* 2016;142:32-9.
29. Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T. Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology.* 1983;90(1):96-109.

30. Weinstein O, Rosenthal G, Zirkin H, Monos T, Lifshitz T, Argov S. Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia. *Eye (Lond)*. 2002;16(5):619-21.
31. Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol*. 2011;178(2):817-27.
32. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2430-7.
33. Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol*. 1999;6(3):219-28.
34. Riau AK, Wong TT, Lan W, Finger SN, Chaurasia SS, Hou AH, et al. Aberrant DNA methylation of matrix remodeling and cell adhesion related genes in pterygium. *PLoS One*. 2011;6(2):e14687.
35. Tan DT, Lim AS, Goh HS, Smith DR. Abnormal expression of the p53 tumor suppressor gene in the conjunctiva of patients with pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(3):404-5.
36. Tan DT, Tang WY, Liu YP, Goh HS, Smith DR. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(2):212-6.
37. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(5):343-6.
38. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Emmett EA. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(10):1481-4.
39. Coroneo M. Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye Contact Lens*. 2011;37(4):214-24.
40. Zhou WP, Zhu YF, Zhang B, Qiu WY, Yao YF. The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review). *Mol Med Rep*. 2016;14(1):3-15.
41. Ooi JL, Sharma NS, Sharma S, Papalkar D, Oakey M, Dawes P, et al. Ultraviolet fluorescence photography: patterns in established pterygia. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):97-101.
42. 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 (Lond)*. 2006;20(7):826-31.
43. Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Lin CL, et al. Oxidative DNA damage in pterygium. *Mol Vis*. 2005;11:71-5.
44. Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(4):295-7.
45. Kau HC, Tsai CC, Hsu WM, Liu JH, Wei YH. Genetic polymorphism of hOGG1 and risk of pterygium in Chinese. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):635-9.

46. 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.
47. Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, Cheng YW, Tseng SH, Tsai FJ. Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. *Mol Vis.* 2007;13:1436-40.
48. Dushku N, Hatcher SL, Albert DM, Reid TW. p53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(12):1593-9.
49. Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res.* 1997;16(12):1179-92.
50. Reisman D, McFadden JW, Lu G. Loss of heterozygosity and p53 expression in Pterygium. *Cancer Lett.* 2004;206(1):77-83.
51. Ueda Y, Kanazawa S, Kitaoka T, Dake Y, Ohira A, Ouertani AM, et al. Immunohistochemical study of p53, p21 and PCNA in pterygium. *Acta Histochem.* 2001;103(2):159-65.
52. Schneider BG, John-Aryankalayil M, Rowsey JJ, Dushku N, Reid TW. Accumulation of p53 protein in pterygia is not accompanied by TP53 gene mutation. *Exp Eye Res.* 2006;82(1):91-8.
53. Tsai YY, Cheng YW, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Chang KC. P53 gene mutation spectrum and the relationship between gene mutation and protein levels in pterygium. *Mol Vis.* 2005;11:50-5.
54. 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;12:1411-6.
55. Detorakis ET, Zafiroopoulos A, Arvanitis DA, Spandidos DA. Detection of point mutations at codon 12 of KI-ras in ophthalmic pterygia. *Eye (Lond).* 2005;19(2):210-4.
56. 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. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(7):958-61.
57. Liang K, Jiang Z, Ding BQ, Cheng P, Huang DK, Tao LM. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Mol Vis.* 2011;17:1687-93.
58. Shimmura S, Ishioka M, Hanada K, Shimazaki J, Tsubota K. Telomerase activity and p53 expression in pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1364-9.
59. Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsamprakakis J. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(6):493-6.

60. Detorakis ET, Sourvinos G, Tsamprakakis J, Spandidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(11):1324-8.
61. Schneider BG, Sahni D, Torres JC, Dushku N, Reid TW. MLH1 and MSH2 expression in pterygia. *Cornea*. 2007;26(4):468-72.
62. Cardenas-Cantu E, Zavala J, Valenzuela J, Valdez-Garcia JE. Molecular Basis of Pterygium Development. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(6):567-83.
63. Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Active matrix metalloproteinase (MMP-7) in human pterygia: potential role in angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(9):1963-8.
64. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(13):4142-9.
65. 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. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(1):71-80.
66. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(10):4588-96.
67. 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. *Am J Pathol*. 2005;167(2):489-503.
68. Naib-Majani W, Eltohami I, Wernert N, Watts W, Tschesche H, Pleyer U, et al. Distribution of extracellular matrix proteins in pterygia: an immunohistochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42(4):332-8.
69. Tsai YY, Chiang CC, Yeh KT, Lee H, Cheng YW. Effect of TIMP-1 and MMP in pterygium invasion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3462-7.
70. Ioachim-Velogianni E, Tsironi E, Agnantis N, Datskeris G, Psilas K. HLA-DR antigen expression in pterygium epithelial cells and lymphocyte subpopulations: an immunohistochemistry study. *Ger J Ophthalmol*. 1995;4(2):123-9.
71. 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. *J Cell Mol Med*. 2007;11(3):585-9.
72. 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;12:55-64.
73. Liu L, Yang D. Immunological studies on the pathogenesis of pterygium. *Chin Med Sci J*. 1993;8(2):84-8.
74. Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(2):225-8.

75. Ye J, Song YS, Kang SH, Yao K, Kim JC. Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. *Eye (Lond)*. 2004;18(8):839-43.
76. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):497-503.
77. Yamagami S, Ebihara N, Usui T, Yokoo S, Amano S. Bone marrow-derived cells in normal human corneal stroma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(1):62-9.
78. Song YS, Ryu YH, Choi SR, Kim JC. The involvement of adult stem cells originated from bone marrow in the pathogenesis of pterygia. *Yonsei Med J*. 2005;46(5):687-92.
79. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye (Lond)*. 1989;3 (Pt 2):218-26.
80. Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor-beta and tumor necrosis factor-alpha in the pterygium. *Acta Histochem*. 1996;98(2):195-201.
81. Chiang CC, Cheng YW, Lin CL, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, et al. Cyclooxygenase 2 expression in pterygium. *Mol Vis*. 2007;13:635-8.
82. 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.
83. Barba-Gallardo LF, Ventura-Juarez J, Kershenovich Stalnikowitz D, Gutierrez-Campos R, Torres-Bernal E, Torres-Bernal LF. Over-expression of human cystatin C in pterygium versus healthy conjunctiva. *BMC Ophthalmol*. 2013;13:6.
84. Butrus SI, Ashraf MF, Laby DM, Rabinowitz AI, Tabbara SO, Hidayat AA. Increased numbers of mast cells in pterygia. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(2):236-7.
85. Nakagami T, Watanabe I, Murakami A, Okisaka S, Ebihara N. Expression of stem cell factor in pterygium. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(3):193-7.
86. Nolan TM, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Proliferative effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on pterygium epithelial cells and fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):110-3.
87. Hoppenreijns VP, Pels E, Vrensen GF, Felten PC, Treffers WF. Platelet-derived growth factor: receptor expression in corneas and effects on corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(3):637-49.
88. Yoshida S, Ono M, Shono T, Izumi H, Ishibashi T, Suzuki H, et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 1997;17(7):4015-23.
89. Lee DH, Cho HJ, Kim JT, Choi JS, Joo CK. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea*. 2001;20(7):738-42.

90. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrlas A, Stefanidou M, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye (Lond)*. 2007;21(8):1095-101.
91. Ma DH, Yao JY, Yeh LK, Liang ST, See LC, Chen HT, et al. In vitro antiangiogenic activity in ex vivo expanded human limbal epithelial cells cultivated on human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2586-95.
92. Naib-Majani W, Breipohl W, Shazli EE, Theuerkauf I, Pleyer U, Hahne JC, et al. The Ets-1 transcription factor is involved in pterygial angiogenesis. *Anat Histol Embryol*. 2007;36(2):107-10.
93. Ling S, Liang L, Lin H, Li W, Xu J. Increasing lymphatic microvessel density in primary pterygia. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):735-42.
94. Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, Gochuico BR, Rosas IO, Cheever AW, et al. Bleomycin and IL-1 β -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med*. 2010;207(3):535-52.
95. Gasse P, Riteau N, Vacher R, Michel ML, Fautrel A, di Padova F, et al. IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. *PLoS One*. 2011;6(8):e23185.
96. Huang Y, He H, Sheha H, Tseng SC. Ocular demodicosis as a risk factor of pterygium recurrence. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1341-7.
97. Kim KW, Park SH, Lee SH, Kim JC. Upregulated stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) expression and its interaction with CXCR4 contribute to the pathogenesis of severe pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7198-206.
98. 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.
99. Jabarin B, Solomon A, Amer R. Interleukin-17 and its correlation with vascular endothelial growth factor expression in ocular surface pathologies: a histologic study. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(4):283-6.
100. Solomon A, Grueterich M, Li DQ, Meller D, Lee SB, Tseng SC. Overexpression of Insulin-like growth factor-binding protein-2 in pterygium body fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(2):573-80.
101. van Setten G, Aspiotis M, Blalock TD, Grotendorst G, Schultz G. Connective tissue growth factor in pterygium: simultaneous presence with vascular endothelial growth factor - possible contributing factor to conjunctival scarring. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;41(2):135-9.
102. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):1511-7.
103. Jaworski CJ, Aryankalayil-John M, Campos MM, Fariss RN, Rowsey J, Agarwalla N, et al. Expression analysis of human pterygium shows a predominance

of conjunctival and limbal markers and genes associated with cell migration. *Mol Vis*. 2009;15:2421-34.

104. Tsai YY, Chang CC, Chiang CC, Yeh KT, Chen PL, Chang CH, et al. HPV infection and p53 inactivation in pterygium. *Mol Vis*. 2009;15:1092-7.

105. 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.

106. Sjo NC, von Buchwald C, Prause JU, Norrild B, Vinding T, Heegaard S. Human papillomavirus and pterygium. Is the virus a risk factor? *Br J Ophthalmol*. 2007;91(8):1016-8.

107. Detorakis ET, Sourvinos G, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea*. 2001;20(2):164-7.

108. Peiretti E, Dessi S, Mulas MF, Abete C, Galantuomo MS, Fossarello M. Fibroblasts isolated from human pterygia exhibit altered lipid metabolism characteristics. *Exp Eye Res*. 2006;83(3):536-42.

109. Peiretti E, Dessi S, Putzolu M, Fossarello M. Hyperexpression of low-density lipoprotein receptors and hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A-reductase in human pinguecula and primary pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(11):3982-5.

110. Sridhar MS, Rao GN. Differential diagnosis and indications for treatment. Taylor HR, editor. *Pterygium: Kugler Publications, The Hague, The Netherlands; 2000*.

111. Hirst LW. Recurrence and complications after 1,000 surgeries using pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2205-10.

112. Oguz H, Kilitcioglu A, Yasar M. Limbal conjunctival mini-autografting for preventing recurrence after pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(2):209-13.

113. Young AL, Leung GY, Wong AK, Cheng LL, Lam DS. A randomised trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(8):995-7.

114. Kucukerdonmez C, Akova YA, Altinors DD. Comparison of conjunctival autograft with amniotic membrane transplantation for pterygium surgery: surgical and cosmetic outcome. *Cornea*. 2007;26(4):407-13.

115. Ti SE, Tan DT. Tectonic corneal lamellar grafting for severe scleral melting after pterygium surgery. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1126-36.

116. Bekibele CO, Baiyeroju AM, Ajayi BG. 5-fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract*. 2004;58(10):920-3.

117. Lam DS, Wong AK, Fan DS, Chew S, Kwok PS, Tso MO. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study. *Ophthalmology*. 1998;105(5):901-4; discussion 4-5.

118. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87(6):2095-147.
119. Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med*. 1993;328(2):106-13.
120. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1351-62.
121. Fibbe WE, Daha MR, Hiemstra PS, Duinkerken N, Lurvink E, Ralph P, et al. Interleukin 1 and poly(rI).poly(rC) induce production of granulocyte CSF, macrophage CSF, and granulocyte-macrophage CSF by human endothelial cells. *Exp Hematol*. 1989;17(3):229-34.
122. Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;5(8):2145-54.
123. Wang X, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Imanishi J. Enhancement of fibronectin-induced migration of corneal epithelial cells by cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(12):4001-7.
124. Boisjoly HM, Laplante C, Bernatchez SF, Salesse C, Giasson M, Joly MC. Effects of EGF, IL-1 and their combination on in vitro corneal epithelial wound closure and cell chemotaxis. *Exp Eye Res*. 1993;57(3):293-300.
125. Cubitt CL, Lausch RN, Oakes JE. Differential regulation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene expression in human corneal cells by pro-inflammatory cytokines. *J Immunol*. 1994;153(1):232-40.
126. Cubitt CL, Lausch RN, Oakes JE. Differences in interleukin-6 gene expression between cultured human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(2):330-6.
127. Cubitt CL, Tang Q, Monteiro CA, Lausch RN, Oakes JE. IL-8 gene expression in cultures of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(11):3199-206.
128. Hong JW, Liu JJ, Lee JS, Mohan RR, Mohan RR, Woods DJ, et al. Proinflammatory chemokine induction in keratocytes and inflammatory cell infiltration into the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(12):2795-803.
129. Weng J, Mohan RR, Li Q, Wilson SE. IL-1 upregulates keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor mRNA and protein production by cultured stromal fibroblast cells: interleukin-1 beta expression in the cornea. *Cornea*. 1997;16(4):465-71.
130. Rosenbaum JT, Planck ST, Huang XN, Rich L, Ansel JC. Detection of mRNA for the cytokines, interleukin-1 alpha and interleukin-8, in corneas from patients with pseudophakic bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(10):2151-5.
131. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res*. 1991;10(7):585-92.

132. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1 α concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(11):2506-12.
133. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(10):2283-92.
134. Wen Z, Liu Z. [The abnormal expression of interleukine-1 family in pterygium]. *Yan Ke Xue Bao.* 2003;19(2):133-6.
135. Di Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A, Coroneo MT, Wakefield D. Expression of MMPs and TIMPs in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(3):671-9.
136. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol.* 2002;71(1):1-8.
137. Ivanov, II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell.* 2006;126(6):1121-33.
138. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1390-7.
139. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361(9):888-98.
140. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Eighth edition. ed. Canada: Elsevier Saunders; 2015. Differentiation and functions of CD4+ effector T cells. p. 213-30.
141. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004;21(4):467-76.
142. Lonnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:251-9.
143. Shen W, Durum SK. Synergy of IL-23 and Th17 cytokines: new light on inflammatory bowel disease. *Neurochem Res.* 2010;35(6):940-6.
144. Jain M, Attur M, Furer V, Todd J, Ramirez R, Lock M, et al. Increased plasma IL-17F levels in rheumatoid arthritis patients are responsive to methotrexate, anti-TNF, and T cell costimulatory modulation. *Inflammation.* 2015;38(1):180-6.
145. Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Patanella AK, Marti A, Caggiula M, et al. IL17 and IFN γ production by peripheral blood mononuclear cells from clinically isolated syndrome to secondary progressive multiple sclerosis. *Cytokine.* 2008;44(1):22-5.
146. Kim J, Park JA, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4 Suppl 60):S16-9.

147. Lambiase A, Micera A, Mantelli F, Moretti C, Di Zazzo A, Perrella E, et al. T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. *Mol Vis*. 2009;15:1449-55.
148. Liu R, Gao C, Chen H, Li Y, Jin Y, Qi H. Analysis of Th17-associated cytokines and clinical correlations in patients with dry eye disease. *PLoS One*. 2017;12(4):e0173301.
149. Tiong KI, Mohd Zahidin AZ, Sumugam SKA, Uchang J, Mohd Isa HD. Evaluation of Interleukin-17 and Interleukin-23 in Pterygium: Immunohistochemistry Study. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(5):403-6.
150. Zidi S, Bediar-Boulaneb F, Belguendouz H, Belkhelfa M, Medjeber O, Laouar O, et al. Local pro-inflammatory cytokine and nitric oxide responses are elevated in patients with pterygium. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(4):395-405.
151. Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407(2):348-54.
152. Pickens SR, Volin MV, Mandelin AM, 2nd, Kolls JK, Pope RM, Shahrara S. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2010;184(6):3233-41.
153. Chen Y, Zhong M, Liang L, Gu F, Peng H. Interleukin-17 induces angiogenesis in human choroidal endothelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6968-75.
154. Pan B, Shen J, Cao J, Zhou Y, Shang L, Jin S, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer. *Sci Rep*. 2015;5:16053.
155. Huang Q, Duan L, Qian X, Fan J, Lv Z, Zhang X, et al. IL-17 Promotes Angiogenic Factors IL-6, IL-8, and Vegf Production via Stat1 in Lung Adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:36551.
156. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(1):1-29.
157. Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(9):2514-22.
158. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995;146(5):1029-39.
159. Unemori EN, Ferrara N, Bauer EA, Amento EP. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1992;153(3):557-62.


160. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246(4935):1306-9.
161. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983;219(4587):983-5.
162. Trompezinski S, Pernet I, Schmitt D, Viac J. UV radiation and prostaglandin E2 up-regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) in cultured human fibroblasts. *Inflamm Res*. 2001;50(8):422-7.
163. Mak RK, Chan TC, Marcet MM, Choy BN, Shum JW, Shih KC, et al. Use of anti-vascular endothelial growth factor in the management of pterygium. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(1):20-7.
164. Park YM, Kim CD, Lee JS. Effect of Bevacizumab on Human Tenon's Fibroblasts Cultured from Primary and Recurrent Pterygium. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015;19(4):357-63.
165. O'Neill EC, Qin Q, Van Bergen NJ, Connell PP, Vasudevan S, Coote MA, et al. Antifibrotic activity of bevacizumab on human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6524-32.
166. Sun Y, Zhang B, Jia X, Ling S, Deng J. Efficacy and Safety of Bevacizumab in the Treatment of Pterygium: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ophthalmol*. 2018;2018:4598173.
167. Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(6):748-56.
168. Park CY, Choi JS, Lee SJ, Hwang SW, Kim EJ, Chuck RS. Cyclooxygenase-2-expressing macrophages in human pterygium co-express vascular endothelial growth factor. *Mol Vis*. 2011;17:3468-80.
169. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene*. 1999;18(55):7908-16.
170. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. 2009;30(4):576-87.
171. Wilson SE, He YG, Weng J, Zieske JD, Jester JV, Schultz GS. Effect of epidermal growth factor, hepatocyte growth factor, and keratinocyte growth factor, on proliferation, motility and differentiation of human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 1994;59(6):665-78.
172. Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, Murphy CJ. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing. *Exp Eye Res*. 2018;166:49-55.
173. Mittal SK, Omoto M, Amouzegar A, Sahu A, Rezazadeh A, Katikireddy KR, et al. Restoration of Corneal Transparency by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2016;7(4):583-90.

174. Omoto M, Suri K, Amouzegar A, Li M, Katikireddy KR, Mittal SK, et al. Hepatocyte Growth Factor Suppresses Inflammation and Promotes Epithelium Repair in Corneal Injury. *Mol Ther*. 2017;25(8):1881-8.
175. Yanai R, Yamada N, Kugimiya N, Inui M, Nishida T. Mitogenic and antiapoptotic effects of various growth factors on human corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2122-6.
176. Andresen JL, Ehlers N. Chemotaxis of human keratocytes is increased by platelet-derived growth factor-BB, epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, acidic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I, and transforming growth factor-beta. *Curr Eye Res*. 1998;17(1):79-87.
177. Folkman J, Klagsbrun M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D, Vlodavsky I. A heparin-binding angiogenic protein--basic fibroblast growth factor--is stored within basement membrane. *Am J Pathol*. 1988;130(2):393-400.
178. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Granger HJ, et al. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest*. 1997;99(11):2625-34.
179. Ley RD, Miska KB, Kusewitt DF. Photoreactivation of ultraviolet radiation-induced basic fibroblast growth factor (bFGF) and the role of bFGF in corneal lesion formation in *Monodelphis domestica*. *Environ Mol Mutagen*. 2001;38(2-3):175-9.
180. Torres P, de Vos AF, van der Gaag R, Kijlstra A. Expression of the interleukin 1 receptor antagonist in the normal human cornea. *Ocul Immunol Inflamm*. 1994;2(4):217-22.
181. Yamada J, Dana MR, Sotozono C, Kinoshita S. Local suppression of IL-1 by receptor antagonist in the rat model of corneal alkali injury. *Exp Eye Res*. 2003;76(2):161-7.
182. Biswas PS, Banerjee K, Zheng M, Rouse BT. Counteracting corneal immunoinflammatory lesion with interleukin-1 receptor antagonist protein. *J Leukoc Biol*. 2004;76(4):868-75.
183. Zhu SN, Dana MR. Expression of cell adhesion molecules on limbal and neovascular endothelium in corneal inflammatory neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(7):1427-34.
184. Yuan J, Liu Y, Huang W, Zhou S, Ling S, Chen J. The experimental treatment of corneal graft rejection with the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) gene. *PLoS One*. 2013;8(5):e60714.
185. Yan C, Gao N, Sun H, Yin J, Lee P, Zhou L, et al. Targeting Imbalance between IL-1beta and IL-1 Receptor Antagonist Ameliorates Delayed Epithelium Wound Healing in Diabetic Mouse Corneas. *Am J Pathol*. 2016;186(6):1466-80.
186. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Eighth edition. ed. Canada: Elsevier Saunders; 2015. Leukocyte Circulation and Migration into Tissues. p. 35-50.

187. Choi W, Li Z, Oh HJ, Im SK, Lee SH, Park SH, et al. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease. *Curr Eye Res.* 2012;37(1):12-7.
188. Kennedy M, Kim KH, Harten B, Brown J, Planck S, Meshul C, et al. Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(12):2483-91.
189. Yarosh D, Both D, Kibitel J, Anderson C, Elmets C, Brash D, et al. Regulation of TNFalpha production and release in human and mouse keratinocytes and mouse skin after UV-B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16(6):263-70.
190. Longuet-Perret I, Schmitt D, Viac J. Tumour necrosis factor-alpha is involved in the contrasting effects of ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation on the release by normal human keratinocytes of vascular permeability factor. *Br J Dermatol.* 1998;138(2):221-4.

8.EKLER

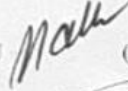
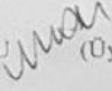
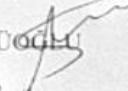
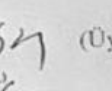

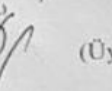
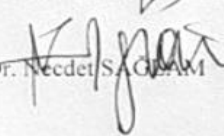
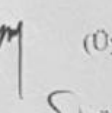

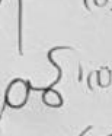
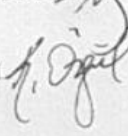
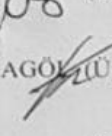
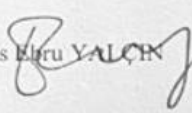

EK-1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni


**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 921
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 13 HAZİRAN 2017 SALI
Toplantı No : 2017/15
Proje No : GO 17/531 (Değerlendirme Tarihi: 13.06.2017)
Karar No : GO 17/531- 27

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Çağman Tan ile birlikte çalışacakları ve Dr. Özge Yanık ODABAŞ' ın yüksek lisans tezi olan, GO 17/531 kayıt numaralı, "*Unilateral Pterjium Olgularında Gözyaşı Sitokin Seviyesinin İncelenmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU  (Başkan)	10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU  (Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU  (Üye)	11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ  (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA  (Üye)	12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN  (Üye)
4. Prof. Dr. Necdet S. ÇERAM  (Üye)	13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR  (Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU  (Üye)	14. Doç. Dr. Can Ebru KURT  (Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL  (Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖK  (Üye)
İZİNLİ	İZİNLİ
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN  (Üye)	17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN  (Üye)
İZİNLİ	İZİNLİ
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)	18. Av. Meltem ONURLU (Üye)

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

EK-2. Turnitin Orjinallik Raporu Görüntüsü

Unilateral Pterjium Olgularında Gözyaşı Sitokin Seviyesinin İncelenmesi

ORJİNALLIK RAPORU


% 1	% 1	% 1	% 0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.dogaltedavi.net İnternet Kaynağı	<% 1
2	www.mesoscale.com İnternet Kaynağı	<% 1
3	zootanic.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1

Alıntılarını çıkart üzerinde Eşleşmeleri çıkar < 5 words
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

EK-3. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Özge YANIK ODABAŞ
Ödev başlığı:	TEZ
Gönderi Başlığı:	Unilateral Pterijum Olgularında Göz...
Dosya adı:	turnitin_2.docx
Dosya boyutu:	2.33M
Sayfa sayısı:	42
Kelime sayısı:	8,694
Karakter sayısı:	59,685
Gönderim Tarihi:	12-Tem-2019 09:59AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1133454518

İC
 BAĞIŞTIRI ENVERİSTİ
 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
 UNILATERAL PTERİJUM OLGULARINDA GÖZÜN
 GÖRÜŞMEZİ İZLENİMİ
 Dr. Özge YANIK ODABAŞ
 Sağık Bilimler Enstitüsü
 Yabancı Dil Bölümü
 ANKARA
 2019

Copyright 2019 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler:

Ad-Soyad: Özge YANIK ODABAŞ

Doğum yeri ve tarihi: Karabük 13.07.1987

Uyruğu: TC

İletişim bilgileri

Ev Adresi: Cikcilli Mah. 104. Sokak. No: 11 B blok Daire: 8, Alanya/ANTALYA

İş Adresi: Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Oba Mahallesi, FidanlıkCd.
07400 Alanya/ANTALYA

Tel: 0 506 736 15 99

E-mail: drozgeyanikodabas@gmail.com

II. Eğitimi:

Lise: 75.yıl Karabük Anadolu Lisesi 2001-2005

Fakülte: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp 2005-2011

Tıpta Uzmanlık: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2016
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2015-Halen
İmmünoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

III. Mesleki Deneyimi:

Karabük Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi, Pratisyen Hekim, 2011
Eylül-2012 Ocak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Göz Hastalıkları Asistanı, 2012 Ocak – 2016 Mayıs

Konya Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Uzmanı, 2016 Haziran – 2016 Ağustos

ALKÜ Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Uzmanı, 2016 Ağustos – Halen

IV. Bilimsel Faaliyetleri:

A.Uluslararası Yayınlar:

1. Yalçındağ FN, **Yanık Ö**, Özdemir-Kumbasar Ö. Asymptomatic Uveitis as Primary Manifestation of Sarcoidosis. *Ophthalmology Research: An International Journal* 2014; 2(6): 268-274.
2. Yalçındağ FN, **Yanık Ö**, Düzgün N. Efficacy of Infliximab in Patients with Refractory Uveitis Associated with Behçet Disease. *J Clin Exp Ophthalmol* 2014; 5:319.
3. Demirel S, **Yanık O**, Batioglu F, Ozmert E. Intraocular pressure changes related to intravitreal injections of ranibizumab: analysis of pseudophakia and glaucoma subgroup. *Int Ophthalmol* 2015;35(4):541-7.
4. **Yanık Ö**, Gündüz K, Yavuz K, Taçyıldız N, Ünal E. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol* 2015;45(6):259-67.
5. Gunduz K, **Yanık O**. Myths in the Diagnosis and Management of Orbital Tumors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(4):415-20.
6. Demirel S, **Yanık O**, Batioglu F, Ozmert E, Bas Z. Aqueous Flare as an Indicator of Response to Dexamethasone Treatment in Retinal Vein Occlusions: A Pilot Study. *Curr Eye Res* 2016;41(5):700-7.

7. Ozmert E, Demirel S, **Yanik O**, Batioglu F. Low-Fluence Photodynamic Therapy versus Subthreshold Micropulse Yellow Wavelength Laser in the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 2016;2016:3513794.
8. Ucakhan O, **Yanik O**. The Use of Bandage Contact Lenses in Adenoviral Keratoconjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2016;42(6):388-91.
9. Selen F, Tekeli O, **Yanik O**. Assessment of the Anterior Chamber Flare and Macular Thickness in Patients Treated with Topical Antiglaucomatous Drugs. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33(3):170-175.
10. Demirel S, Abdullayev A, **Yanik O**, Batioglu F, Ozmert E. The Evaluation of Ganglion Cell - Inner Plexiform Layer Thickness after Vitreoretinal Surgery with Internal Limiting Membrane Peeling in Cases with Idiopathic Macular Hole. *Turk J Ophthalmol*. 2017 Jun;47(3):138-143.
11. **Yanik Odabaş Ö**, Demirel S, Özmert E, Batioğlu F. Repeatability of automated vessel density and superficial and deep foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography: diurnal findings. *Retina*. 2018 Jun;38(6):1238-1245.
12. Demirel S, **Yanik Ö**, Nalcı H, Batioğlu F, Özmert E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Dec;255(12):2317-2324.
13. Batioglu F, Demirel S, Ozmert E, Bayraktutar B, **Yanik O**. The Role of Multimodal Imaging Techniques in Diagnosis of Isolated Foveal Hypoplasia. *Turk J Ophthalmol*. 2017 Oct;47(5):306-308.
14. Demirel S, Bilici S, Değirmenci MFK, **Yanik Ö**, Batioğlu F, Özmert E, Alp N. The recovery of microvascular status evaluated by optical coherence tomography angiography in patients with macular hole after successful hole surgery. *Ophthalmic Res*. 2018;59(1):53-57.

15. Demirel S, **Yanık Ö**, Batioğlu F, Özmert E. Optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Aug;256(8):1559-1560.

16. Demirel S, Özcan G, **Yanık Ö**, Batioğlu F, Özmert E. Vascular and structural alterations of the choroid evaluated by optical coherence tomography angiography and optical coherence tomography after half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 May;257(5):905-912.

17. Alay C, Tekeli O, **Yanık Odabaş Ö**, Çalış Karanfil F. Evaluation of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thicknesses in patients with exfoliation syndrome. *Turk J Med Sci.* 2019 Feb 11;49(1):272-278

B. Ulusal makaleler:

1. Burcu Nurözler, **Özge Yanık**, Nilüfer Yalçındağ, Huban Atilla, Canan Togay Işıkyay. Tolosa Hunt Sendromu ve Üveiti Olan Bir Olguda Olası Etyolojik Sebep Olarak Antiandrojen İlaç Kullanımı. *MN Oftalmoloji* 2014;21:286-289.

2. **Özge Yanık**, Ahmet Kaan Gündüz. Göz İçi Tümörlerinde Vitreoretinal Cerrahi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2014;23(4):228-35.

3. Figen Batioğlu, **Özge Yanık**, Ahmed Abdullayev. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2014;7(2):12-20.

4. Figen Şermet, **Özge Yanık**. Polipoidal Koroidal Vaskülopati, Retinal Anjiomatöz Proliferasyon ve Büyük Pigment Epitel Dekolmanı Tedavimizi Nasıl Etkiler? *Journal of Retina-Vitreous* 2015;23:70-77

5. Oya Tekeli, Emine Çatak, **Özge Yanık Odabaş**. Primer Konjenital Glokomda Santral Kornea Kalınlığı. *Journal of Glaucoma-Cataract* 2017;12:129-131.

6. Melek Banu Hoşal, **Özge Yanık Odabaş**. Fasial Paralizde Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Özel Sayısı*; 2018. p.32-9.

C. Uluslararası Bildiriler:

1. Batioglu F, Demirel S, **Yanik O**, Ozmert E. Intraocular pressure changes related to intravitreal injections of ranibizumab: analysis of pseudophakia and glaucoma subgroup. The 13th Euretina Congress, 26-29 September 2013, Hamburg, Germany (Free paper session).
2. Ucakhan-Gunduz O, **Yanik O**, Bayraktutar B. The Use of Bandage Contact Lenses in Adenoviral Keratoconjunctivitis. 44th ECLSO Congress, 10-11 October 2014, Dubrovnik, Croatia (Poster).
3. Ucakhan-Gunduz O, **Yanik O**. Pediatric Ocular Rosacea. 12th ISOPT Clinical, 9-12 July 2015, Berlin, Germany (Poster).
5. **Yanik O**, Demirel S, Batioglu F, Ozmert E. Indocyanine green angiography characteristics in polypoidal choroidal vasculopathy and treatment strategies. 15th ESASO Retina Academy, October 22-24, 2015, Barcelona-Spain (Poster presentation 123).
4. Demirel S, **Yanik O**, Batioglu F, Ozmert E. The incidence of flat irregular pigment epithelial detachment in central serous chorioretinopathy: Analysis of cases. 15th ESASO Retina Academy, October 22-24, 2015, Barcelona-Spain (Oral presentation 82).
6. Ozmert E, Demirel S, **Yanik O**, Batioglu F, Atilla H. Low-fluence photodynamic therapy vs. yellow-wavelength micropulse laser in treatment of chronic central serous chorioretinopathy. AAO November 14-17, 2015, Las Vegas USA (Poster presentation PO:498).
7. Demirel S, **Yanik O**, Batioglu F, Ozmert E. The role of optical coherence tomography angiography in the diagnosis of choroidal neovascularization in flat irregular pigment epithelial detachment. The 16th EURETINA Congress, 8-11 September 2016, Copenhagen, Denmark (Poster).

8. Şermet F, Demirel S, **Yanık Ö**, Özmert E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. The 17th EURETINA Congress, 7-10 September 2017, Barcelona, Spain (Free paper session)

D. Ulusal Bildiriler

1. **Yanık Ö**, Yalçındağ FN, Özdemir-Kumbasar Ö. Asemptomatik bir olguda sarkoidoz üveiti. Türk Oftalmoloji Derneği 26. Yaz Sempozyumu, 21-23 Haziran 2013, İzmir (Poster).

2. **Yanık Ö**, Demirel S, Batioğlu F, Özmert E. Tekrarlayan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası göz içi basınç değişim paterni: Glokom ve Psödofaki subgrup analizi. Türk Oftalmoloji Derneği 47. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 6-10 Kasım 2013, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-TR-226)

3. **Yanık Ö**, Yalçındağ FN, Düzgün N. Behçet hastalığına bağlı dirençli üveit olgularında İnfliximab tedavisinin etkinliği. Türk Oftalmoloji Derneği 47. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 6-10 Kasım 2013, Antalya (Poster) (PS-1010)

4. **Yanık Ö**, Demirel S, Batioğlu F, Özmert E. Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab tedavisinin uzun dönem sonuçları. Türk Oftalmoloji Derneği 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-TR-198)

5. Baş Z, **Yanık Ö**, Gündüz K. Göz içi tümörlerinde vitreoretinal cerrahi. Türk Oftalmoloji Derneği 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-VRC-295)

6. Nalcı H, **Yanık Ö**, Uçakhan Gündüz Ö. Adenoviral keratokonjonktivitte bandaj kontakt lens kullanımı. Türk Oftalmoloji Derneği 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-KL-124)

- 7. Yanık Ö**, Uçakhan Gündüz Ö. Pediyatrik yaş grubunda oküler rozasea. Türk Oftalmoloji Derneği 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya (Poster) (PS-0327)
- 8. Demirel S, Yanık Ö**, Şermet F, Özmert E. Santral seröz koryoretinopatili olgularda düz irregüler pigment epitelyum dekolmanının sıklığı ve tanımı: Olguların analizi, ayırıcı tanı ve tedavi cevabı. Türk Oftalmoloji Derneği 49. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2015, İstanbul (Sözlü Bildiri) (SS-TR-074)
- 9. Yanık Ö**, Şermet F, Demirel S, Özmert E. Polipoidal koroidal vaskülopatide indosiyanin yeşili anjiyografi özellikleri ve tedavi yaklaşımları. Türk Oftalmoloji Derneği 49. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2015, İstanbul (Sözlü Bildiri) (SS-TR-089)
- 10. Biçer Ö, Yanık Ö**, Gündüz K. Göz içi tümörlerinde pars plana vitrektomi ile tümör endobiyopsisi. Türk Oftalmoloji Derneği 49. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2015, İstanbul (Sözlü Bildiri) (SS-VRC-23)
- 11. Yanık Ö**, Hoşal B, Tekeli A. Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularında lakrimal kese ve nazal sürüntü örneğinde PCR yöntemi ile viral nükleik asit analizi. Türk Oftalmoloji Derneği 50. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 9-13Kasım 2016, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-OPC-11)
- 12. Yanık Odabaş O**, Demirel S, Özmert E, Şermet F. Optik koherens tomografi anjiyografi ile yapılan retina damar yoğunluğu ve yüzeyel-derin foveal avasküler zon ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. TOD 51. Ulusal Kongresi, 24-29 Ekim 2017, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-TR-38)
- 13. Demirel S, Yanık Ö**, Nalcı H, Özmert E, Şermet F. Pakikoroid neovaskülopatili tanısında optik koherens tomografi anjiyografi ve indosiyanin yeşili anjiyografi bulgularının karşılaştırılması. TOD 51. Ulusal Kongresi, 24-29 Ekim 2017, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-TR-36)

14. Yanık Odabaş O, Demirel S, Değirmenci MFK, Gerede DM, Şermet F, Özmert E. Atherosklerotik kalp hastalığı olan olgularda karotis intima-media ve koroid kalınlığı korelasyon analizi. TOD 51. Ulusal Kongresi, 24-29 Ekim 2017, Antalya (Poster) (PS-0820)

15. Demirel S, Özcan G, **Yanık Odabaş Ö**, Şermet F, Özmert E. Kronik Santral Seröz Koryoretinopatide Yarım-Fluens Fotodinamik Tedavi Sonrası Vasküler ve Yapısal Koroid Değişikliklerinin Optik Koherens Tomografi ve Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi. TOD 52. Ulusal Kongresi, 13-18 Kasım 2018, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-TR-49)

16. Yanık Odabaş Ö, Demirel S, Arslantürk Eren M, Şermet F, Özmert E. Subretinal hiperreflektif materyal içeren neovasküler lezyonların optik koherens tomografi anjiyografi ile patern özellikleri açısından değerlendirilmesi. TOD 52. Ulusal Kongresi, 13-18 Kasım 2018, Antalya (Sözlü Bildiri) (SS-TR-50)

Konuşmacı-Panelist:

Katarakt ve Refraktif Cerrahide Güncel Yaklaşımlar. Türk Oftalmoloji Derneği Bursa Şubesi Aylık Bilimsel Toplantısı, 31 Mayıs 2014, Bursa

E.Kitap Bölümü Çevirisi:

1. Shields Textbook of Glaucoma. 6th edition. Chapter 35. Principles of Laser Surgery of Glaucoma.

F. Yurtdışı Eğitimleri

1. Venice Ophthalmology Summer School 2015. 12-19 July 2015, Venice, Italy

G. Katıldığı Kongre ve Kurslar:

Uluslararası toplantılar:

1. 19th Winter Meeting of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons. 20-22 February 2015, Istanbul, Turkey

2. 15th European School for Advanced Studies in Ophthalmology Retina Academy, 22-24 October 2015, Barcelona, Spain

Uluslararası sertifikalar:

1. International Scleral Lens Fitting Seminar, Baskent University Hospital in Ankara, Turkey, 4 Nov 2013
2. Clinical Edge, Visual Acuity Certification for the conduct of: Best-Corrected Visual Acuity Examination and Low Luminance Visual Acuity Examination. 20 Feb 2015. (protocol number: GX29185)

Ulusal Toplantılar:

1. 32. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu, Pediatrik Oftalmoloji, 6-8 Nisan 2012, Ankara
2. 33. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu, Göz Enfeksiyonları, 29-31 Mart 2013, Ankara
3. Türk Oftalmoloji Derneği Temel Eğitim ve Mesleki Planlama Birimi, Oftalmolojide Eğitim Buluşması 8. Oftalmolojide Hasta-Hekim ve Endüstri-Hekim İlişkileri, 20 Haziran 2013, İzmir
4. Türk Oftalmoloji Derneği 47. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 6-10 Kasım 2013, Antalya
5. 34. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu, Makula Hastalıkları, 11-13 Nisan 2014, Ankara
6. Türk Oftalmoloji Derneği 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya
7. Türk Oftalmoloji Derneği XVI. Glokom Cerrahi Sempozyumu, 6-7 Aralık 2014, Ankara

8. 35. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu, Kornea, Refraktif Cerrahi ve Kontakt Lens, 3-5 Nisan 2015, Ankara

9. Türk Oftalmoloji Derneği 49. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2015, İstanbul

10. 36. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu, Glokom, 1-3 Nisan 2016, Ankara

11. İstanbul Retina 2016 "Büyük Resmi Görmek" 3. OCT Kulübü & 2. Vitrektomi Kulübü Toplantısı. 15-16 Nisan 2016, İstanbul

12. Türk Oftalmoloji Derneği 50. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 9-13 Kasım 2016, Antalya

13. 37. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu, Şaşılık, 7-9 Nisan 2017, Ankara

14. Türk Oftalmoloji Derneği 51. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 24-29 Ekim 2017, Antalya

15. Türk Oftalmoloji Derneği 52. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, 13-18 Kasım 2018, Antalya

16. 39. Türk Oftalmoloji Derneği Nisan Kursu, Retina Hastalıkları, 4-6 Nisan 2019, Ankara

Ulusal sertifikalar:

1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Glokom Wetlab Kursu. 9 Nisan 2016, Ankara

H. Katıldığı ve Yürüttüğü Projeler

1. Bilimsel Araştırma Projesi, Ankara Üniversitesi (13L3330012)

Konu: Primer Kazanılmış Nazolokrimal Kanal Tıkanıklığı Olgularında Lakrimal Kесе Doku ve Nazal Sürüntü Örneğinde PCR Yöntemi ile Viral Nükleik Asit Analizi

Proje yürütücüsü: Prof. Dr. Melek Banu Hoşal

Araştırcılar: Dr. Özge Yanık

2. Bilimsel Araştırma Projesi, Ankara Üniversitesi (14A0230005)

Konu: Keratokonusta Standart ve Hızlandırılmış Kollajen apraz Bağlama Protokollerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Proje yürütücüsü: Prof. Dr. Ömür Gündüz

Araştırcılar: Dr. Özge Yanık

3. Bilimsel Araştırma Projesi, Ankara Üniversitesi (16H0230006)

Konu: Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularında lakrimal kese doku rneğinde PCR yöntemi ile oküler virüs ve Chlamydia trachomatis'e ait nükleik asit analizi

Proje yürütücüsü: Prof. Dr. Melek Banu Hoşal

Araştırcılar: Dr. Özge Yanık, Prof. Dr. Alper Tekeli, Dr. Hilal Nalcı