

Primer Pterjium Eksizyonunda Amnion Membran Grefti Ve İntraoperatif Mitomisin C Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Bağdagül Bilek*, Uğur Keklikçi**, Yıldırım Bayazıt Şakalar**, M. Kaan Ünlü**, İhsan Çaça**

ÖZET

Primer pterjium tedavisinde insan amnion membranı uygulanmasının etkinlik ve güvenilirliğinin, Mitomisin C uygulanması ile karşılaştırılması amaçlandı.

Primer pterjium tanısı konan 60 hastanın 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrılarak, 30 hastanın 30 gözüne, pterjium eksizyonu ile intraoperatif 0.2 mg/ml Mitomisin C uygulandı. Diğer 30 göze ise pterjium eksizyonu ve amnion membranı uygulandı.

Amnion membran uygulanan grupta %6.66, Mitomisin C grubunda ise %16.66 nüks gelişti. İki grup nüks açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Komplikasyon olarak, amnion membran grubunda bir hastada (%3.33) postoperatif erken dönemde sütür açılması saptanırken, Mitomisin C grubunda bir hastada (%3.33) skleral erime, bir hastada da (%3.33) punktat epiteliyopati saptandı. Gruplar komplikasyon yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Her ne kadar iki grup arasında komplikasyon ve nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülme de; primer pterjium cerrahisinde amnion membran kullanımının intraoperatif Mitomisin C kullanımından daha güvenilir olduğu kanatına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Amnion membran, Mitomisin C, Pterjium

Comparison of Amniotic Membrane Grafts and Intraoperative Mitomycin C for Primary Pterygium Excision

SUMMARY

To evaluate and compare the effectiveness and safety of the human amniotic membrane graft with intraoperative application of Mitomycin C in primary pterygium surgery.

In 60 consecutive patients, 60 eyes were included in the study. The patients were randomly divided into two groups, primary pterygium excision with intraoperative Mitomycin C (0.2 mg/ml) were applied to the 30 patients and amniotic membrane grafts were applied to the other 30 patients.

Recurrence was detected in two patients (%6.66) who received amniotic membrane grafts, and in five patients (%16.66) who received primary pterygium excision with intraoperative Mitomycin C. No statistical difference was observed between groups according to the recurrence ($p > 0.05$). Suture lysis in early postoperative period was detected in one patient (%3.33) who received amniotic membrane grafts. Scleral melting was developed in one patient (%3.33) and punctate epitheliopathy was developed in one patient (%3.33) who received primary pterygium excision with intraoperative Mitomycin C. No statistical difference was observed between groups according to the complications ($p > 0.05$).

Although no statistical difference was observed between two groups according to complication and recurrence, amniotic membrane graft method was safer than primary pterygium excision with intraoperative Mitomycin C.

Key Words: Amniotic Membrane, Mitomycin C, Pterygium

* Özel Reel Tıp Merkezi Göz Hastalıkları Birimi, / Diyarbakır ** Dicle Üniv. Tıp Fak., Göz Hast. A.D. / Diyarbakır

GİRİŞ

Pterjium, bulber konjonktivadan orjin alıp korneaya uzanan anormal fibrovasküler dokudur. Sıklıkla nazal bölgede bulunur. Özellikle sıcak iklimlerde yaygın olarak görülmektedir. Kuru hava, güneşe maruz kalma ve gözyaşı film tabakasındaki bozuklukların önemli olduğu bilinmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda etiyoloji de, 17. kromozomda P⁵³ gen mutasyonunun önemli olduğu vurgulanmıştır (1,2).

Pterjiumun tedavisi cerrahidir. Pterjium dokusunun görme aksını kapatarak veya düzensiz astigmatizmaya sebep olarak vizyon düşüklüğüne yol açması, kronik iritasyon oluşturması, tekrarlayan enflamasyon, okuler motilite kısıtlılığı ve kozmetik sebepler başlıca cerrahi endikasyonları oluşturur (3).

Günümüzde cerrahi tedavide nüksü azaltmak için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Antimetabolit, konjonktival veya limbal otogreft en sık uygulanan yöntemler arasındadır. Mitomisin C, *Streptomyces caespitosus*'den izole edilir. DNA sentezini bozarak, antibiyotik ve antineoplastik etki gösterir (4). Amnion membran uygulaması da pterjium cerrahisi sonrası konjonktival defektin rekonstruksiyonunda kullanılmaktadır (5-8). Bu çalışmada primer pterjium tedavisinde amnion membranı ile Mitomisin C uygulamasının nüks ve komplikasyon açısından karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2003-Aralık 2003 tarihleri arasında kliniğimize primer pterjium tanısı ile başvuran 60 hastanın 60 gözü dahil edildi. Olguların tümünün sistemik muayeneleri ve ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Ciddi sistemik hastalık, glokom, vitreoretinal hastalık, kuru göz ve skatrisyel pemfigoid gibi göz hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular rastgele iki gruba ayrılarak 30 hastanın 30 gözüne pterjium eksizyonu ile intraoperatif 0.2 mg/ml Mitomisin C tatbiki uygulanırken, diğer gruptaki 30 hastanın 30 gözüne ise pterjium eksizyonu ve amnion membran greftlemesi uygulandı. Olguların hepsinde aynı cerrah tarafından cerrahi uygulandı.

Cerrahi teknik; Göz ve eklerinin lokal temizliği povidon iodin solüsyonu ile sağlandı. Topikal anestetik olarak Oksibuprokain Hidroklorür (Benoxinate®) damlatılmasını takiben pterjium sahasına subkonjonktival olarak 0.5-1 ml %2 epinefrin içeren lidokain (Jetokain®) enjeksiyonu uygulandı. Pterjium dokusu limbusta eksize edilerek kornea merkezine doğru diseksiyonu yapıldı. Pterjium başının diseksiyonu sonrasında pterjium gövdesi çevre dokudan ayrılarak eksize edildi. Tüm vakalarda skleraya koter uygulamasından kaçınıldı. Pterjium eksizyonunu takiben amnion membran grubunda; Kim ve Tseng'in (9) tanımladığı şekilde hazırlanan amnion membran grefti, yaklaşık 6x8 mm'lik konjonktival defekt sahasına stromal yüzeyi altta olacak şekilde yayıldı. Yayılmış olan amnion membran greft, açık sklera sahasının kenarlarında normal konjonktiva ve episkleral sahaya 8/0 vikril ile tek tek sütüre edildi.

Mitomisin C grubunda; pterjium ve tenonun eksizyonundan sonra soyulmuş skleral sahaya 0.2 mg/ml Mitomisin C emdirilmiş sponge 2 dakika süreyle uygulandı. Sonrasında çıplak skleral ve komşu konjonktival sahada Mitomisin C kalmaması için 100 ml dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı. Konjonktiva 8/0 vikril ile tek tek sütüre edilerek primer olarak kapatıldı.

Hastalar postoperatif olarak 1. gün, 1, 2, 4. hafta ve sonrasında aylık takiplerle değerlendirildi. Olgular; amnion membranın pozisyonu, gözdeki inflamasyonun durumu, epitelin kapanması, konjonktivalizasyonun tamamlanması, nüks ve komplikasyonlar açısından izlendi. Tüm hastalar cerrahi sonrası epitel iyileşene kadar baskılı bandaj ile kapatıldı. Hastalara inflamasyon baskılanana kadar yaklaşık 1 ay süreyle topikal antibiyotik (%0.3 Ofloksasin, Exocin®), steroid (%0.10 Fluorometolon, FML®) ve prezervan içermeyen suni gözyaşı damlaları (Hidroksipropil metil selüloz, Tears Naturele Free®) günde 4 kez kullanıldı. Limbustan korneaya doğru herhangi bir fibrovasküler doku gelişimi nüks olarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-Square (χ^2) ile iki oran ve ortalama değerleri karşılaştıran Student's t testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalar yapılacak ameliyat hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'nde belirlenmiş etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. İki grup cinsiyet ($p = 0.796$), yaş ($p=0.363$) ve takip süreleri ($p=0.751$) yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

Gruplar	Sayı	Kadın n(%)	Erkek n(%)	Yaş Ort.± SD	Takip süresi Ort.± SD
Amnion Memb.	30	14(46.7)	16(53.3)	42.13±13.54	23.41 ± 7.32
Mitomisin C	30	15(50.0)	15(50.0)	45.06±11.35	24.00 ± 7.02
Test t	Top=60	$\chi^2 = 0.670$	$p = 0.796$	$t = -.917$	$t = -.138$ $p = 0.751$

Amnion membran grubunda biri postoperatif ikinci, ötekisi üçüncü ayda olmak üzere toplam iki hastada (%6.66) nüks gelişirken, Mitomisin C grubunda dört hastada postoperatif birinci ay, bir hastada ise ikinci ayda olmak üzere toplam beş hastada (%16.66) nüks gelişimi tespit edildi.

Amnion membran grubunda bir hastada (%3.33) postoperatif erken dönemde (üçüncü gün) tespit sütürlerinde açılma saptandı ve amnion membran greftin revizyonu yapıldı. Hastanın takibi sonrasında ilave sorun yaşanmadı. Gruplar nüks gelişimi yönünden karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Mitomisin C grubunda bir hastada (%3.33) birinci haftanın sonunda skleral iskemi izlendi. Günlük takibe alınan hastada ikinci haftada skleral erime saptanınca lameller greftleme uygulandı. Hastanın takipleri sırasında ilave sorun görülmedi. Bir hastada (%3.33) ise postoperatif ikinci gün başlayan punktata tarzdaki epitel defekti birinci haftanın sonunda ilerleyerek devam etti. Mitomisin C'nin limbal kök hücre üzerindeki toksik etkisine bağlanan bu komplikasyon sıkı bandaj, topikal

antibiyotik, steroid ve prezervansız suni göz yaşı damlaları ile postoperatif üçüncü haftada düzeldi. Gruplar komplikasyon yönünden karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların nüks ve komplikasyon oranları

Gruplar	Sayı	Nüks n(%)	Komplikasyon n (%)
Amnion Membran	30	2 (6.66)	1 (3.33)
Mitomisin C	30	5 (16.66)	2 (6.66)
Test t	Top:60	$T = 0.592$ $p > 0.05$	$T = 1.721$ $p > 0.05$

TARTIŞMA

Pterjium tedavisinde çok çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Açık sklera, primer kapama, pedinkül konjonktival flep, pterjium başının rotasyonu gibi yöntemlerde %45'lere varan nüks izlenmesi üzerine beta radyasyon, thiotepa, limbal hücreli veya limbal hücresiz greft ve bukkal mukozal greftler gibi birçok yöntem uygulanmıştır (7-10). Daha önceleri limbusta bir açık sklera bırakılmasının nüks gelişiminde bir bariyer rolü oynayacağı düşünülmekteydi (11). Modifiye açık sklera tekniğinde %5 civarında nüks bildirilmiştir (12). Ancak bazı çalışmalarda ise nüks oranının %35-50 olduğu vurgulanmıştır (13-15). Mc Reynolds tarafından tanımlanan pterjium transplantasyon tekniğinde de nüks oranları %35-75 olarak bildirilmiştir (11,16,17).

Son yıllarda pterjium cerrahisinde, nüks ve komplikasyonları azaltmak, düzgün bir korneal yüzey elde etmek, kolay ve güvenli bir şekilde cerrahi yapabilmek amacıyla bir çok farklı yöntem bildirilmektedir. Pterjium cerrahisinde yara iyileşmesinin modülasyonunda fotodinamik tedaviden yararlanılması, pterjium eksizyonu ile birlikte amnion membran uygulanmasında siyanoakrilat kullanılması, pterjium dokusunun eksizyonunda diseksiyonu kolaylaştırmak için hava uygulanması bu yöntemler arasındadır (18-20). Tüm bu farklı yöntemlere rağmen nüks hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Nüks sebebinin, cerrahi travma ve cerrahi sonrası inflamasyonun fibroblastları aktive ederek

fibroblast proliferasyonunu, vasküler hücreleri ve ekstrasellüler matriksi arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Wood ve ark. Mitomisin C ile birlikte geçici nasal tarsorafi uyguladıkları tekniğin güvenilir ve başarılı olduğunu belirtmişlerdir (21). Atmaca ve ark. eksizyon ve intraoperatif Mitomisin C uyguladıkları hastalarında, nüks oranını %10 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada komplikasyon olarak %45 skleral incelme, %20 granülom ve %15 dellen bildirilmiştir (22). Hayasaka ve ark. çalışmalarında, skleral incelme oranını %11 olarak bildirmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda Mitomisin C grubunda nüks oranı %16.66 olarak bulunurken, skleral incelme bir hastada (%3.33) görüldü. Skleral incelme oranındaki düşüklüğün, cerrahi sırasında koterizasyon yapılmamasıyla ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Nitekim ülkemizdeki bir çalışmada da, Atmaca ve ark. skleral incelmeyi önemli bir nedeninin koter uygulaması olabileceğini bildirmişlerdir (22). Bu nedenle pterjium cerrahisinde, özellikle de operasyon sırasında Mitomisin C kullanılan olgularda, gereksiz ve aşırı koterizasyondan kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Prabhasawat ve ark. amnion membran allogreftlerinin, primer kapamanın ve serbest konjonktival otogreftlerin karşılaştırıldığı çalışmada; konjonktival otogreft grubunda nüks oranı %4.9, amnion membran grubunda %14,8 ve primer kapama grubunda ise %45 olarak bildirmişlerdir. Amnion membran allogreftlerinin konjonktival otogreftlere alternatif olabileceğini bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda amnion membran grubunda nüks %6.66 olarak bulundu.

Hui-Kang ve ark. (10), 180 olguluk çalışmalarında sadece primer pterjiumlu olguları değerlendirmişlerdir. Nüks oranını sırasıyla; Mitomisin C grubunda %3.7 amnion membran grubunda %3.8 ve konjonktival otogreft grubunda %5.4 olarak bildirmişlerdir. Sonuçta bu 3 yöntem arasında fark olmadığını ancak amnion membran uygulamasının daha kolay ve az komplikasyonlu bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Katırcıoğlu ve ark. (24), primer pterjium tedavisinde nüksü engellemede amnion membran ve konjonktival otogreft

yöntemlerinin eşit ölçüde etkili olduğunu, ayrıca nüks pterjiumda da, Mitomisin C ile kombine edilen konjonktival otogreft uygulamasının nüksü engellemede bu iki yöntem kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda amnion membran grubunda iki hastada (%6.66) nüks gelişirken, Mitomisin C grubunda beş hastada (%16.66) nüks gelişti.

Hui-Kang ve ark. çalışmalarında komplikasyon olarak, amnion membran grubunda %1 pyojenik granülom ve %1 iatrojenik mikrohifema, Mitomisin C grubunda %1.8 skleral iskemi ve konjonktival otogreft grubunda %3.6 pyojenik granülom, %7.3 konjonktival inklüzyon kisti bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda ise amnion membran grubunda bir hastada (%3.33) postoperatif dönemde tespit sütürlerinde açılma saptandı ve amnion membran greftin revizyonu yapıldı. Mitomisin C grubunda bir hastada (%3.33) skleral iskemi, bir hastada da punktat epiteliyopati gelişti. Skleral iskemi görülen hastanın takibinde skleral erime saptanınca lameller greftleme uygulandı (%3.33). Mitomisin C'nin limbal kök hücre üzerindeki toksik etkisine bağlanan punktat epiteliyopati kapama ve tedaviyle düzeldi. Hastaların uzun süreli takiplerinde ilave bir sorun saptanmadı.

Amnion membran hem antiinflamatuvar hem de antifibrotik etkisinden dolayı pterjium cerrahisinde iyi bir seçenek olarak düşünülmektedir. Ayrıca amnion membran bazal membran görevi görüp, epitelde yapışmayı ve migrasyonu arttırmakta, apoptozisi azaltmaktadır. Bu etkilerinden başka yara iyileşmesini hızlandıran birçok matriks proteini ve growth faktör içermektedir (6,25,26). Tüm bu olumlu etkileri ile birlikte komplikasyon oranı da düşük olarak izlenmektedir. Amnion membran uygulaması bu etkilerinden ötürü oküler yüzey düzeltmede kullanılmaktadır (27). Mitomisin C uygulamasında da komplikasyon yüksek oranda görülmemekle birlikte skleral erime, katarakt ve glokom gelişimi gibi ciddi komplikasyon riski taşımaktadır (28).

Sonuç olarak, nüks ve komplikasyon yönünden istatistiki olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmasa da Mitomisin C uygulamasının daha ciddi komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Buna karşın

amniyon membran uygulaması komplikasyonların ciddiyeti yönünden oldukça düşük bir risk taşımaktadır. Kolay elde edilebilir bir doku olan amniyon membranın, hem primer hem de nüks pterijumda güvenle uygulanabilecek etkili bir yöntem olduğunu önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10:282-288.

2. Chowers I, Pe'er J, Zamir E, Livni N, Ilisar M, Frucht-Pery J. Proliferative activity and p53 expression in primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology*. 2001;108:985-988.

3. Oldenburg JB, Garbus J, McDonnell JM, McDonnell PJ. Conjunctival pterygia. *Cornea*. 2000; 9: 200-204

4. Chabner BA, Ryan DP, Paz-Ares L, et al. Antineoplastic agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:1431.

5. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:748-752.

6. Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol* 1999;83:399-402.

7. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104:974-985.

8. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998;82:235-240.

9. Kim JC, Tseng SCG. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995; 14: 473-484.

10. Kang DH, See LC, Liav SB, Tsai RTF. Amniotic membrane graft for primary pterygium comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:973-978.

11. King JH, Joseph AC. An atlas ophthalmic surgery. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1981:218-229.

12. Anduze AL, Merritt JC. Pterygium: clinical classification and management in Virgin Islands. *Ann Ophthalmol* 1985; 17:92-95.

13. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989;96:1612-1614.

14. Frucht-Pery J, Siganos CS, Ilisar M. Intraoperative application of topical mitomycin C for pterygium surgery. *Ophthalmology* 1996;103:674-677.

15. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE. Long term results of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol* 1996;80:288-291.

16. Jaros PA, Deluise VP. Pinguecula and pterygia. *Surv Ophthalmol* 1988;33:41.

17. Adamis AP, Starck T, Kenyon KR. The management of pterygium. *Ophthalmol Clin North Am* 1990;3:611.

18. Hueber A, Grisanti S, Diestelhorst M. Photodynamic therapy for wound-healing modulation in pterygium surgery A clinical pilot study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:942-946.

19. Nakamura T, Inatomi T, Sekiyama E, et al. Novel clinical application of sterilized, freeze-dried amniotic membrane to treat patients with pterygium. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:401-405.

20. Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Ozsutcu M. A New Technique for Pterygium Excision: Air-Assisted Dissection. *Ophthalmologica*. 2006;220:307-10.

21. Wood TO, Williams EE, Hamilton DL, Williams BL. Pterygium surgery with mitomycin and tarsorrhaphy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:108-114.

22. Atmaca P, Bekir NA, Bülbül M. Pterijum cerrahisinde farklı tekniklerin karşılaştırılması. *T Klin Oftalmoloji*. 2002; 11: 212-218.

23. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:715-718.

24.Katircioglu YA, Altiparmak UE, Duman S. Comparison of Three Methods for the Treatment of Pterygium: Amniotic Membrane Graft, Conjunctival Autograft and Conjunctival Autograft plus Mitomycin C. Orbit. 2007;26:5-13.

25.Tseng SCG, Prabhasawata P, Lee SH. Amniotic membrane trasplantation for conjunctival surface reconstruction. Am J Ophthalmol 1997; 124:765-774.

26.Tseng SCG, Dequen L, Xiang MA. Suppression of transforming growth factor beta isoforms,TGF receptor type II and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblast by amniotic membrane matrix. J Cell Physiol 1999;179:325-335.

27.Tseng SCG, Di Pascuale MA, Liu DT, Gao YY, Baradaran-Rafii A. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. Ophthalmology. 2005;112:896-903.

28.Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. Ophthalmology. 1992; 99:1647-1654.

Yazışma Adresi

Uğur KEKLİKÇİ
Dicle Üniv.Tıp Fak.Göz Hast. A.D. / Diyarbakır
E-mail: ukeklikci@yahoo.com