

Primer Pterijyum Eksizyonundan Sonra Topikal Siklosporin A Tedavisinin Etkinliği

Effectiveness of Topical Cyclosporine A Treatment After Excision of Primary Pterygium

Banu Torun, Turgut Yılmaz*, Gülşen Ülkü*, Osman Arslanhan*

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Primer pterijyum cerrahisinden sonra pterijyum nüksünü önlemek için postoperatif topikal siklosporin A %0,05 (Restasis®, Allergan Pharmaceutical) kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında primer nazal pterijyum tanısı alan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Yirmi hasta tedavi grubu, diğer 20 hasta kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Yara yeri epitelizasyonu tamamlandıktan sonra postoperatif 7. gün, tedavi grubuna günde 2 kez topikal siklosporin A % 0,05 başlandı. Kornea üzerinde 0,5 mm'den fazla fibrovasküler büyüme nüks olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı.

Sonuçlar: Topikal siklosporin A %0,05 ile tedavi edilen grupta 2 (%10,0) hastada, kontrol grubunda ise 8 (%40,0) hastada nüks görüldü. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,028$). Kontrol grubunun nüks görülme rölatif riski tedavi grubundan 2 (%95 CI: 1,16-3,42) kat fazla olarak saptandı. Tedavi grubunda 2 hastada nüks görülmüş olup ortalama nüks süresi $7,50\pm 0,7$ ay; kontrol grubunda ise 8 hastada nüks görülmüş olup ortalama süre $4,25\pm 1,03$ ay olarak saptandı. Tedavi grubunda bir yıllık nükssüz sağkalım hızı % $87,5\pm 8,3$, ortalama nükssüz sağkalım süresi $11,50\pm 0,33$ ay; kontrol grubunda ise aynı değerler sırasıyla $60,0\pm 11,0$, $8,90\pm 0,86$ ay olarak bulundu. Nükssüz sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık görüldü (Log rank: 5,74; $p: 0,017$; $p<0,05$).

Tartışma: Bu çalışma, pterijyum eksizyonu sonrası topikal siklosporin A %0,05 kullanımının pterijyum nüksünü önlemede etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir. (TOD Dergisi 2010; 40: 71-5)

Anahtar Kelimeler: Pterijyum, pterijyum nüksü, topikal siklosporin A %0,05

Summary

Purpose: To investigate the efficacy and safety of postoperative topical cyclosporine A 0.05% (tCsA) (Restasis, Allergan Pharmaceutical) eye drops in preventing the recurrence of pterygium after excision of primary pterygium.

Material and Method: Forty patients with primary nasal pterygium were involved in the study between June 2008 and May 2009. The patients were divided into two groups: a treatment group of 20 patients and a control group. At the 7th postoperative day and after epithelialization of the wound was complete, topical 0.05% cyclosporine A (Restasis®, Allergan Pharmaceutical) was applied twice a day to the treatment group. Recurrence was defined when there was a fibrovascular growth >0.5 mm on the cornea. All statistical analyses were performed using NCSS 2007& PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA).

Results: The pterygium recurred in 2 (10.0%) of 20 eyes in the treatment group and in 8 (40.0%) of 20 eyes in the control group. The difference between the two rates was statistically significant ($p=0.028$). The control group had 2 (95% CI: 1.16-3.42) times higher risk of pterygium recurrence compared with the treatment group. In the treatment group, recurrence of pterygium was observed in 2 eyes with a mean recurrence time of 7.50 ± 0.7 months, and in the control group, recurrence was observed in 8 eyes with a mean recurrence time of 4.25 ± 1.03 months. The estimated one-year recurrence-free rates for the patients treated with topical CsA and without CsA were $87.5\pm 8.3\%$ and $60.0\pm 11.0\%$, respectively; the recurrence-free time was 11.5 ± 0.33 months in the treatment group and 8.9 ± 0.86 months in the control group. A statistically significant difference in recurrence-free probabilities was found for the treatment and control groups (log-rank test: 5.74; $p=0.017$; $p<0.05$).

Discussion: This study suggests that primary excision of pterygium with postoperative use of 0.05% cyclosporine A is both safe and efficient. (TOD Journal 2010; 40: 71-5)

Key Words: Pterygium, pterygium recurrence, topical cyclosporine A 0.05%

Giriş

Pterijyum, konjonktivanın kornea üzerine fibrovasküler uzanım göstermesi ile karakterize, dejeneratif ve proliferatif bir oküler yüzey hastalığıdır. Tabanı bulber konjonktivada, tepesi korneada olan bir üçgen şeklinde ve daima interpalpebral aralıkta izlenir. Çoğunlukla nazal yerleşimlidir ve horizontal uzanma eğilimindedir, ancak bazen hem nazal hem temporalde veya yalnız temporalde de görülebilir (1). Etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılmayan pterijyumun sıcak, güneşli ve tropikal ülkelerde görülme sıklığı diğer bölgelerle karşılaştırıldığında çok daha fazladır. Ekvatorun 37 derece kuzeyi ve güneyinde kalan bölgeleri içine alan bir "pterijyum kuşağı" ndan bahsedilmektedir (2). Pterijyumun görülme sıklığı yaşla birlikte artar (3,4). Bildirilen diğer etyolojik faktörler arasında lakrimal yetersizlik, mikrobik veya viral enfeksiyonlar, büyüme faktörleri, kalıtım ve hücrel immünite yer almaktadır (5-10).

Pterijyumun tedavisi daima cerrahidir (1). Nüks, pterijyum cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyondur. Çıplak sklera tekniği, basit konjonktival kapama gibi klasik teknikleri modifiye etme ve bu metotlara alternatif teknikler geliştirme arayışı, pterijyum tedavisindeki en büyük problem olan nüks gelişmesini önlemeye yöneliktir. Konjonktival flep kaydırma, konjonktival otogreft, konjonktival limbal otogreft, amniyotik membran transplantasyonu, lamellar keratoplasti, excimer lazer ve cerrahi tedavilerle kombine uygulanan intraoperatif ya da postoperatif mitomisin C, intraoperatif 5-florourasil, thiotepa, radyoterapi gibi tedaviler yeni cerrahi teknikler arasındadır (11-18).

Bir mantardan izole edilen siklosporin A (CsA), yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin etkisini ve sitokin sentezini inhibe ederek immünsupresif ve antiinflamatuvar etkiye neden olur (19). Siklosporin A, psöriazis, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda, organ reddini önlemek için transplantasyonlarda immünsupresif ajan olarak kullanılmaktadır (20). Topikal CsA, vernal keratokonjonktivit, kornea ülseri, herpetik stromal keratit, keratoplasti gibi birçok oküler yüzey patolojisinde kullanılmaktadır (21-24).

Bu çalışmanın amacı, konjonktival otogreft tekniği ile ameliyat olmuş primer pterijyumu olan hastalarda topikal CsA kullanımının etkinliğini araştırmak ve pterijyum nüksü insidansını tedavi ve kontrol grupları arasında karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında primer nazal pterijyum tanısı alan 40 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalara preoperatif detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Korneaya 2 mm'den daha fazla invaze olan, primer, hipere-mik nazal pterijyumu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Nüks ya da atrofik pterijyumu olanlar; sistemik hastalığı, kapak ya da oküler hastalığı bulunanlar; sistemik ya da topikal tedavi alanlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastalar aynı cerrah tarafından konjonktival otogreft tekniği ile ameliyat edildi. Tüm hastalara da uygun saha temiz-

liğini takiben kapak ekartörü yerleştirildi, topikal anestezi (%0,5 proparacain hidroklorür, Alcaine®) damlatıldı. Ameliyata pterijyumun eksizyonu ile başlandı. Pterijyum dokusuna subkonjonktival lokal anestezi (lidokain hidroklorür +%2 epinefrin, Jetokain®) enjekte edildi. Daha sonra pterijyumun başı bisturi (Beaver No. 64) bıçağı ile korneadan diseke edilerek ayrıldı. Pterijyum başı diseke edildikten sonra pterijyum gövdesi, altındaki skleral yataktan disseke edildi. Bundan sonra pterijyum dokusu devamlılık gösterdiği bulber konjonktivadan Westcott tenotomi makasıyla eksize edildi. Islak saha koteriyle hemostaz sağlandıktan sonra korneal ve limbal yüzey bisturi ile kazınarak ya da elmas burr ile düzeltilmeye çalışıldı. Aynı gözün superior temporal kadranından konjonktivanın diseksiyonunu kolaylaştırmak için subkonjonktival alana insulin iğnesiyle lidokain hidroklorür +%2 epinefrin (Jetokain®) verildi. Skleral açıklığı örtecek büyüklükteki konjonktival doku, Tenon kapsülü ve limbal dokuyu içermeyecek şekilde künt diseksiyonla ayrılıp eksize edildi. Alınan konjonktiva grefti, anatomik uzanım doğrultusu değiştirilmeden, epitel yüz üste, limbal taraf limbusa gelecek şekilde açık sklera dokusu üzerine kaydırıldı. Greft 8/0 Vicryl® ile çevre konjonktivaya, bir miktar episkleradan da geçecek şekilde suture edildi.

Ameliyattan sonra, bütün gözler 24 saat kapatıldı. Postoperatif 1. günden itibaren tüm hastalar 1 ay boyunca günde dört kez topikal antibiyotik (Ofloksasin %3, Exocin®), topikal steroid (Florometolon %0,1, FML®) ve suni gözyaşı (Polivinil Alkol+Povidon, Refresh®) ile tedavi edildi. Hastalar cerrahiden sonra 1., 7., 15. ve 30. gün muayene edildi. Daha sonra aylık takibe alındı. Hastaların maksimum takip süresi 12 (6-12) aydı.

Pterijyum cerrahisi geçiren 40 hasta; 20 hasta tedavi grubu ve diğer 20 hasta kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Gruplar arası hasta dağılımı yaş, cinsiyet ve çevresel faktörler gözönüne alınarak yapıldı. Yara yeri epiteliyasyonu tamamlandıktan sonra postoperatif 7. gün, tedavi grubuna günde 2 kez topikal siklosporin A %0,05 (Restasis®, Allergan Pharmaceutical) başlandı. Tedaviye 6 ay devam edildi. Kontrol grubuna ilave tedavi yapılmadı. Kontrollerde pterijyum nüksü, ortaya çıkan komplikasyonlar ve yan etkiler incelendi. Kornea üzerinde 0,5 mm'den fazla fibrovasküler büyüme nüks olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya 40 hasta dahil edildi (20 hasta tedavi grubu, 20 hasta kontrol grubu). Hastaların ortalama yaşı; tedavi grubunda 52,9±10,73 (36-70) yıl, kontrol grubunda 52,75±10,79 (35-70) yıl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p<0,05). Hastaların ortalama takip süresi, tedavi grubunda 9,85±1,77 ay, kontrol grubunda 9,05±1,79 ay idi. Takip süresi açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p<0,05). Tedavi

grubunda hastaların 10'u (%50,0) kadın, 10'u (%50,0) erkek; kontrol grubunda hastaların 12'si (%60,0) kadın, 8'i (%40,0) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$) (Tablo 1).

Erken postoperatif dönemde iki grupta da ağrı, fotofobi, lakrimasyon, gözde yabancı cisim hissi görüldü.

Topikal siklosporin A %0,05 ile tedavi edilen 20 hastanın 2'sinde (%10,0) pterijyum nüksü görüldü. Postoperatif tedavi uygulanmayan kontrol grubunda ise 8 (%40,0) hastada pterijyumun nüks ettiği görüldü (Şekil 1). İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,028$) (Tablo 2). Tedavi grubunda nüks anlamlı olarak düşüktü. Kontrol grubunun nüks görülme relatif riski tedavi grubundan 2 (%95 CI: 1,16-3,42) kat fazla olarak saptandı.

Tedavi grubunda 2 hastada nüks görülmüş olup ortalama nüks süresi $7,50\pm 0,7$ ay; kontrol grubunda ise 8 hastada nüks görülmüş olup ortalama süre $4,25\pm 1,03$ ay olarak saptandı (Tablo 3). Tedavi grubunda sadece 2 hastada nüks görüldüğünden gruplar arasında süreler açısından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı.

İncelenen 40 hasta 6 ay ile 12 ay arası takip edildi, takip süresinin medyanı 9 ay olarak saptandı. Tedavi grubunda bir yıllık nüksüz sağkalım hızı $87,5\pm 8,3$; kontrol grubunda ise bir yıllık nüksüz sağkalım hızının $60,0\pm 11,0$ olduğu görüldü.

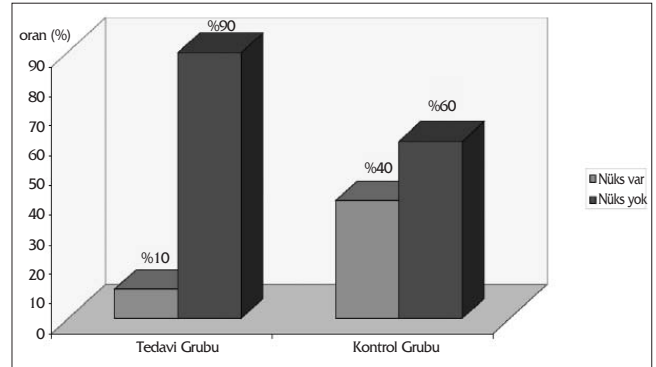
Tedavi grubunda 18 hastada (%90) nüks gözlenmediği, 2 hastada nüks gözlendiği, ortalama nüksüz sağkalım süresinin $11,50\pm 0,33$ ay olduğu anlaşıldı. Kontrol grubunda ise 12 hastada (%60) nüks gözlenmediği, 8 hastada nüks gözlendiği, ortalama nüksüz sağkalım süresinin $8,90\pm 0,86$ ay olduğu anlaşıldı. Nüksüz sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmektedir (Log rank: 5,74; $p<0,017$; $p<0,05$) (Şekil 2).

Tartışma

Ülkemizin, mevcut iklim koşulları ve çevresel özellikleri bakımından pterijyum etyopatogenezinde etkili oldu-

ğu düşünülen birçok faktörü barındırması nedeniyle pterijyum, kliniklerimizde sıklıkla rastlanan önemli bir oküler yüzey hastalığıdır. Pterijyum tedavisinde günümüzdeki rutin yaklaşım cerrahi ile lezyonun eksizyonudur. Operasyon sonrasında hedeflenen, hastanın kızarıklık, sulanma, yanma, batma gibi spesifik olmayan şikayetlerini gidermek, kozmetik olarak kabul edilebilir bir görünüm kazanırmak, görme kalitesini yükseltmek, bakış kısıtlılığı ve diplopi gibi ileri evre komplikasyonlarını düzeltmektir. Başarılı bir pterijyum cerrahisinin ana hedeflerinden biri de nüksün önlenmesidir. Günümüze kadar nüksle başa çıkabilmenin yollarını bulmak amacıyla çok farklı cerrahi yaklaşımların ortaya konmasına ve mevcut metotların geliştirilmesine rağmen bu konudaki başarı halen kısıtlı kalmaktadır (25). Pterijyum nüksünde rol oynayan faktörlerin tam olarak bilinmemesi ve nüksün kişisel ve çevresel birçok etkenle ilişkili olması, aynı cerrahi teknikle çok farklı sonuçlar alınmasına neden olmaktadır.

Literatürdeki konuyla ilgili son yirmi yılda yapılan çalışmalar incelendiğinde, pterijyum cerrahisi sonrası görülen nüks oranlarının %0 ile %88 arasında değiştiğini görmekteyiz. Pterijyum tedavisinde çeşitli cerrahi tekniklerin yanında, yardımcı tedavi yöntemlerinin kullanılması da söz konusu-



Şekil 1. Grupların nüks dağılımı

Tablo 1. Grupların demografik özelliklere göre değerlendirilmesi

	Tedavi Grubu (n=20) Ort±SD	Kontrol Grubu (n=20) Ort±SD	p
+Yaş	52,90±10,73	52,75±10,79	0,965
+Takip süresi	9,85±1,77	9,05±1,79	0,094
	n (%)	n (%)	
++Cinsiyet			0,525
	Kadın	10 (%50,0)	
	Erkek	10 (%50,0)	
		12 (%60,0)	
		8 (%40,0)	

+Student t test
++Ki-Kare test

Tablo 2. Gruplara göre nüks değerlendirilmesi

Nüks	Tedavi Grubu (n=20) n (%)	Kontrol Grubu (n=20) n (%)	++p
Nüks var	2 (%10,0)	8 (%40,0)	0,028*
Nüks yok	18 (%90,0)	12 (%60,0)	

+Ki-Kare test
*p<0,05

dur. Bunlar arasında en sık kullanılan mitomisin C'dir (15). Bu antimetabolit, hücrede DNA sentezini inhibe ederek mitozu ve hücre bölünmesini engeller. Pterijyum cerrahisinde, subkonjonktival doku proliferasyonuna ve fibrozise neden olan fibroblastik aktiviteyi durdurmak amacıyla kullanılmaktadır. İntraoperatif ya da postoperatif mitomisin C kullanılan pterijyum eksizyonları ile ilgili yayınlara bakıldığında, nüks oranlarının çok farklı olduğu göze çarpmaktadır. Bazı uygulamalarda nüks oranı %0'lara kadar düşerken (26,27) özellikle çıplak sklera tekniği uygulandığında %40'lara ulaştığını görmekteyiz (28,29).

Pirimidin analogu olan 5-Flourourasil, timidilat sentetazi inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu engeller (16). Çıplak sklera üzerine uygulanan bu antimetabolit kullanımı ile ilgili olarak literatürde %11 ve %25 gibi değişen nüks oranları rapor edilmiştir (30). Mitomisin kadar olmasa da lokal irritan yan etkilerinin olması kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

Nitrojen mustardın analogu olan thiotepa (Triethylene thiophosphoramide) alkilleyici bir ajandır (18). Hızlı çoğalan dokularda mitozu ve bölünmeyi inhibe eder. Pterijyumun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra damla formunda günde 4 kez, 6-8 hafta kullanılır. Bu uygulamadan sonra görülen nüks oranları en düşük %0, en yüksek %28 olarak bildirilmiştir (31,32). Thiotepa, alerjik reaksiyon ve lokal irritasyonların yanında göz kapaklarında siyah pigment depozitlerine ve cildin hiperpigmentasyonuna neden olduğu için günümüzde tercih edilmemektedir (18).

Radyoterapi, yüksek enerjili, beta emisyonlu radyoaktif maddelerin kullanıldığı tedavi şeklidir. Oluşan radyasyon, arteriollerin obliterasyonu ve fibroblast proliferasyonunun

baskılanması şeklinde bir etkiye neden olur (33). Literatürdeki rekürrens oranları %0 ve %50 arasındadır (33-36). Skleral nekroz, katarakt ve endoftalmi gibi nadir ancak ciddi komplikasyonları olan, pahalı ve ekipmana dayalı, zahmetli bir prosedürdür.

Cerrahinin yanında yardımcı olarak kullanılan bu tedavilerin, nüks oranını azalttığı düşünülse de bu tedavilerin palpebrada hiperpigmentasyon, sklera veya korneada ülser, sekonder glokom, katarakt, üveit, glob perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı bildirilmektedir (32).

CsA, Torulopsis inflatum Gans. adlı bir mantardan izole edilen 11 aminoasitli bir peptiddir. Hücre içi sitokin sentezini inhibe eder (özellikle IL-2, IL-3, IL-4, G-CSF ve TNF). Aynı zamanda yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerinin etkisini de inhibe eder ve dolayısıyla immün yanıtın efferent evresini etkiler. Ayrıca CsA, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını da azaltarak antiinflamatuvar bir etki de gösterir. Mast hücrelerinden mediatör salınımının ve sitokin kaskadının inhibisyonuyla alerjik reaksiyonu da iyileştirir (19). Topikal CsA'nın kornea greftindeki kullanımına ait 1985'teki ilk yayından itibaren (37), oküler yüzeyin birçok inflamatuvar veya immunolojik patolojilerinde, keratokonjonktivitis siccada, kornea ülserlerinde topikal CsA kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır (38-40).

Bazı çalışmalarda pterijyumun etyolojik faktörleri arasında inflamasyon ve immünite tanımlanmıştır (10,41-43). Beden ve arkadaşları, eksize edilen pterijyumun epitel ve subepitel dokusunda T-CD4 ve T-CD8 lenfositlerinde anlamlı bir infiltrasyon ve HLA DR ekspresyonunda bir artış gözlemlemişlerdir (42). Pinkerton ve arkadaşları (10) ve Joachim-Velogianni ve arkadaşları (43), pterijyum etyolojisinde immunitenin oynadığı role ait benzer sonuçlar bildirmişlerdir.

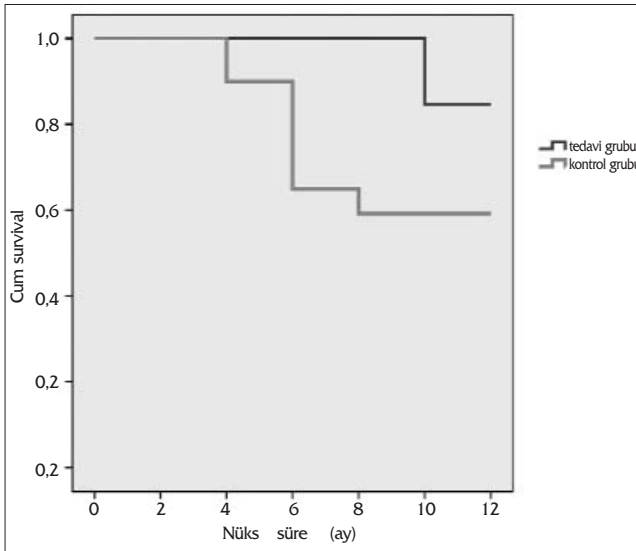
Bu sonuçlara rağmen, pterijyum tedavisinde topikal CsA'nın etkinliğine dair çok az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde Wu ve Chen (44), pterijyum olan 50 hastada postoperatif nükslerin önlenmesinde CsA'nın ve thiotepanın etkinliğini karşılaştırmıştır. On aylık bir takipten sonra, nüks oranı CsA kullanılan grupta %5 ve thiotepa kullanılan grupta %10 bulunmuştur. Yakın zamandaki bir başka çalışmada, Hercules ve arkadaşları (45), CsA %0,05'in Tenon kapsülü kültüründe fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda topikal CsA ile tedavi edilen grupta pterijyum nüksü %10,0, kontrol grubunda %40,0 bulunmuştur. Tedavi grubunda nüksün azalması istatistiksel olarak anlamlıdır. CsA kullanılan hastalarda, damlatma sonrasında geçici yanma şikayeti haricinde ciddi bir komplikasyon görülmemiştir. Yayınlarında da kuru göz tedavisinde kullanılan %0,05-0,2'lik topikal CsA'nın güvenli ve iyi tolere edilebilir bir tedavi olduğu bildirilmiştir (46-48).

Bu çalışma, primer pterijyum eksizyonu sonrası topikal siklosporin A %0,05 kullanımının pterijyum nüksünü önlemede etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Bunun yanında buradaki örnekleme boyutunun küçük olması nedeniyle, bu sonuçlar daha fazla sayıda hastanın yer aldığı ve daha uzun sürede gerçekleştirilen çalışmalar ile teyit edilmelidir.

Tablo 3. Gruplara göre nüks süreleri değerlendirilmesi

	Nüks süresi Ortalama±SD	Medyan
Tedavi (n=2)	7,50±0,70	7,50
Kontrol (n=8)	4,25±1,03	4,00



Şekil 2. Nükse göre sağkalım eğrisi

Kaynaklar

1. Arffa RC. Grayson's Diseases of The Cornea. (3rd ed). St. Louis; MO; Mosby's; 1991;342-5.
2. Cameron ME. Pterygium Throughout The World. Springfield, İBB; Charles C Thomas, 1965.
3. Buratto L, Phillips RL, Carito G. Pterygium Surgery, Thorofare; Slack Incorporated; 2000.
4. Duke Elder S. Systems of Ophthalmology. Diseases of The Outer Eye. London; Henry Kimpton; 1977;573-82.
5. Kadayıfçılar SC, Orhan M, İrkeç M. Tear functions in patients with pterygium. Acta Ophthalmol Scand. 1998;76:176-9. [Abstract] / [PDF]
6. Detorakis ET, Drakonaki EE, Spandidos DA. Molecular genetic alterations and viral presence in ophthalmic pterygium. Int J Mol Med. 2000;6:35-41. [Abstract] / [PDF]
7. Dushku N, John MK, Schultz GS, Reid TW. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. Arch Ophthalmol. 2001;119:695-706. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. Comand G. Pterygium: clinical course and treatment. Rev Int Trach Pathol Ocul Subtrop Sante Publique. 1989;66:31-108. [Abstract]
9. Booth F. Heredity in one hundred patients admitted for excision of pterygia. Aust N Z J Ophthalmol. 1985;13:59-61. [Abstract] / [PDF]
10. Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. Am J Ophthalmol. 1984;98:225-8. [Abstract]
11. Lei G. Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. Br J Ophthalmol. 1996;80:33-4. [Abstract] / [PDF]
12. Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, Gangopadhyay N, Sridhar MS, Garg P, et al. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. Eye. 2005;19:1182-90. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Laughrea PA, Arentsen JJ. Lamellar keratoplasty in the management of recurrent pterygium. Ophthalmic Surg. 1986;17:106-8. [Abstract]
14. Talu H, Taşındı E, Çiftçi F, Yıldız TF. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent pterygium. J Cataract Refract Surg. 1998;24:1326-32. [Abstract]
15. Oğuz H, Basar E, Gürlü B. Intraoperative application versus postoperative mitomycin C eye drops in pterygium surgery. Acta Ophthalmol Scand. 1999;77:147-50. [Abstract] / [Full Text]
16. Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemo adjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. Cornea. 2003;22:522-6. [Abstract]
17. Bekibebe CO, Baiyerolu AM, Ajayi BG. 5-fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. Int J Clin Pract. 2004;58:920-3. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
18. Kleis W, Pico G. Thio-tepa therapy to prevent postoperative pterygium occurrence and neovascularization. Am J Ophthalmol. 1973;76:371-3. [Abstract]
19. Robert PY, Leconte V, Olive C, Ratsimbazafy V, Javerliat V, Adenis JP. Collyre a la cyclosporine A: fabrication, toxicite, pharmacocinetique et indications en l'an 2000. J Fr Ophthalmol. 2001;24:527-35. [Full Text] / [PDF]
20. Koo J, Lee J. Cyclosporine: what clinicians need to know. Dermatol Clin. 1995;13:897-907. [Abstract] / [Full Text]
21. Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A. Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol. 1990;110:641-5. [Abstract]
22. Zhao JC, Jin XY. Immunological analysis and treatment of Mooren's ulcer with cyclosporin A applied topically. Cornea. 1993;12:481-8. [Abstract]
23. Gündüz K, Özdemir O. Topical cyclosporin as an adjunct to topical acyclovir treatment in herpetic stromal keratitis. Ophthalmic Res. 1997;29:405-8. [Abstract] / [PDF]
24. Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. Am J Ophthalmol. 1995;119:189-94. [Abstract]
25. Sebban A, Hirst LW. Treatment of pterygia in Queensland. Aust NZ J Ophthalmol. 1991;19:123-7. [Abstract] / [PDF]
26. Anduze AL. Pterygium surgery with mitomycin-C. Ten-year results. Ophthalmic Surg Lasers. 2001;32:341-5. [Abstract] / [PDF]
27. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Long-term follow-up study of mitomycin eye drops as adjunctive treatment of pterygia and its comparison with conjunctival autograft transplantation. Cornea. 1990;9:331-4. [Abstract]
28. Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. Am J Ophthalmol. 1995;120:151-60. [Abstract]
29. 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;105:901-4. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
30. Bekibebe CO, Baiyerolu AM, Ajayi BG. 5-Fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. Int J Clin Pract. 2004;58:920-3. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
31. Meacham CT. Triethylene thiophosphoramide. In the prevention of pterygium recurrence. Am J Ophthalmol. 1962;54:751-3. [Abstract]
32. Ngoy D, Kayembe L. A comparative study of thio-tepa and mitomycin C in the treatment of pterygium. Preliminary results. J Fr Ophthalmol. 1998;21:96-102. [Abstract]
33. de Kezier R, Swart-van den Berg M, Baartse WJ. Results of pterygium excision with Sr 90 irradiation, lamellar keratoplasty and conjunctival flaps. Doc Ophthalmol. 1987;67:33-44. [Abstract] / [PDF]
34. Hurby G, Christie D. Reirradiation for recurrent pterygia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;35:635. [Abstract] / [PDF]
35. Şimşek T, Günalp İ, Atilla H. Comparative efficacy of beta-irradiation and mitomycin-C in primary and recurrent pterygium. Eur J Ophthalmol. 2001;11:126-32. [Abstract]
36. Amano S, Motoyama Y, Oshika T, Eguchi S, Eguchi K. Comparative study of intraoperative mitomycin C and beta irradiation in pterygium surgery. Br J Ophthalmol. 2001;85:121. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
37. Hoffmann F, Wiederholm M. Local treatment of corneal transplants in the human with cyclosporin A. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1985;187:92-6. [Abstract]
38. Tatlıpınar S, Akpek EK. Topical cyclosporin in the treatment of ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 2005;89:1363-7. [Abstract] / [Full Text]
39. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporin ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology. 2000;107:631-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
40. Zhao JC, Jin XY. Immunological analysis and treatment of Mooren's ulcer with cyclosporin A applied topically. Cornea. 1993;12:481-8. [Abstract]
41. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. Br J Ophthalmol. 1984;68:343-6. [Abstract] / [PDF]
42. Beden U, İrkeç 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 ethiopathogenesis of pterygium. Ocul Immunol Inflamm. 2003;11:115-22. [Abstract] / [PDF]
43. Joachim-Veligianni E, Tsironi E, Agnantis N, Datsis G, Psilas K. HLA-DR antigen expression in pterygium epithelial cells and lymphocyte subpopulations: an immunohistochemistry study. Ger J Ophthalmol. 1995;2:123-9. [Abstract] / [PDF]
44. Whu H, Chan G. Cyclosporin A and thiotepa in prevention of postoperative recurrence of pterygium. Yan Ke Xue Bao. 1999;15:91-2. [Abstract]
45. Hercules LA, Vivelros MM, Schellini SA, Candelas J, Padovani CR. Exposure of Tenon's capsule fibroblasts of pterygium to cyclosporin 0.05 %. Arq Bras Oftalmol. 2006;69:831-5. [Abstract] / [PDF]
46. Bleik JH, Tabbara KF. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology. 1991;98:1679-84. [Abstract]
47. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology. 2000;107:967-74. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
48. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89:298-303. [Abstract]