

Topikal Bevacizumabın Pterjiyum Nüksü Üzerine Etkisi

Effect of Topical Bevacizumab on Pterygium Recurrence

Dr. Abide SİNCER,^a
Dr. Mustafa İlker TOKER,^a
Dr. Haydar ERDOĞAN,^a
Dr. Ayşe VURAL ÖZEÇ,^a
Dr. Mustafa Kemal ARICI,^a
Dr. Ayşen TOPALKARA^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sivas

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Haydar ERDOĞAN
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Sivas,
TÜRKİYE/TURKEY
herdogan@cumhuriyet.edu.tr

ÖZET Amaç: Primer ve nüks pterjiyumlu hastalarda konjonktival otogreftli pterjiyum eksizyonu sonrası topikal bevacizumab kullanımının pterjiyum nüksüne olan etkisini değerlendirmektir. **Ge-reç ve Yöntemler:** Prospektif, randomize çalışmada, primer ve nüks pterjiyum tanısı alan 48 hastanın 60 gözüne konjonktival otogreftli pterjiyum eksizyonu yapıldı. Gözler iki gruba ayrıldı. Otuz göze cerrahi sonrası en az 1 ay süreyle günde 4 kez 5 mg/mL yoğunluğunda topikal bevacizumab ve deksametazon kullanıldı. Kontrol grubu olarak alınan diğer 30 göze konjonktival otogreftli pterjiyum eksizyonu sonrası 1 ay boyunca günde 4 kez topikal deksametazon kullanıldı. İki grup nüks oranları ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Bevacizumab grubundaki hastaların 13 (%54.2)'ü erkek, 11 (%45.8)'i kadın ve yaş ortalaması 50.62 ± 14.18 (31-74) yıl idi. Kontrol grubunun 18 (%78.3)'i erkek, 5 (%21.7)'i kadın ve yaş ortalaması 49.26 ± 11.41 (21-69) yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05). Ameliyat sonrası ortalama bevacizumab kullanma süresi 2.06 ± 0.83 (1-3) ay idi. Topikal bevacizumab kullanan 30 gözün 6 (%20.0)'sında nüks görülürken, kontrol grubunda 10 (%33.3) gözde nüks görülmüştür. İki grubun nüks oranı arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (p > 0.05). Komplikasyon olarak bevacizumab grubunda 4 hastada, kontrol grubunda ise 1 hastada semblefaron gelişti. **Sonuç:** Bu çalışma, konjonktival otogreftli pterjiyum eksizyonu sonrası topikal bevacizumabın pterjiyum nüksü üzerine etkili olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab; pterjiyum

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of topical bevacizumab usage upon pterygium recurrence after pterygium excision with conjunctival autograft in the patients with primary and recurrent pterygium is investigated. **Material and Methods:** In this prospective controlled randomized study, the pterygium excision with autograft has been performed on sixty eyes of fourthy eight patients with primary and recurrent pterygium. After surgery, topical bevacizumab and dexamethasone were used four times daily (5 mg/mL) during at least one month in thirty eyes. The remaining thirty eyes were selected as the control group, were performed only pterygium excision with autograft and topical dexamethasone was used four times daily at least one month. The recurrence rates of the two groups were compared. **Results:** There were 13 (%54.2) male and 11 (%45.8) female patients in the bevacizumab group and, their mean age was 50.62 ± 14.18 (31-74) years. In control group, there were 18 (%78.3) male and 5 (%21.7) female patients and their mean age was 49.26 ± 11.41 (21-69) years. There were no statistically significant difference between both groups for sex and age (p > 0.05). The mean period of postoperative bevacizumab usage was 2.06 ± 0.83 (1-3) months. The recurrences were seen in six (%20.0) patients in the study and in 10 (%33.3) patients in the control group. There were no statistically significant difference between the groups for the rate of recurrence (p > 0.05). As a complication, symblepharon occurred in 4 and 1 eyes in the bevacizumab and control groups, respectively. **Conclusion:** This study shows that the use of topical bevacizumab after pterygium excision with conjunctival autograft has no effect on the rate of pterygium recurrence.

Key Words: Bevacizumab; pterygium

Pterjiyum, göz kliniklerinde sık karşılaşılan oküler yüzey hastalıklarından biridir. Bulber konjonktivadan, dejeneratif fibrovasküler dokunun korneaya ilerlemesi ile oluşan pterjiyum, hem kozmetik bozukluğa hem de görme aksını kapatarak ve astigmatizma oluşturarak görmeye azalmaya neden olmaktadır. Yıllardır nedeni, patogenezi ve tedavisi konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır. Klasik cerrahi sonrası %2-75 oranlarında nüks bildirilmiş olup, günümüzde ana hedef nüks oranını azaltmaktır.¹⁻⁵

Anjiyogenezis bazı oküler patolojilerin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Birçok anjiyogeneze bağlı oküler patolojide ve pterjiyum dokusunda, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) açığa çıktığı gösterilmiştir.^{6,7} VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörü gibi anjiyojenik büyüme faktörlerinin pterjiyum patogenezinde direkt ya da indirekt etkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁻¹¹ Pterjiyum dokusunda ve korneal vaskülarizasyonlarda VEGF ekspresyonunun bulunması bu hastalarda anti-VEGF tedavi gelişimine yol açmıştır. Anti-VEGF tedavi ile eksizyon sonrası pterjiyum nüksünün önlenebileceği ya da pterjiyum kan damarlarının gerilemesi sağlanarak,^{8,12} bevacizumab gibi anti-VEGF ilaçlarla, pterjiyumdaki anjiyogenezinin kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir.¹³

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarına etkili monoklonal bir antikordur. Metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyojenik ajandır.¹⁴⁻¹⁶ Bu ilaç gözde yeni damar oluşumuyla seyreden bazı patolojilerde özellikle de yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu (YBMD) olgularda koroid neovasküler membranı geriletmek amacıyla "off-label" kullanılmaktadır.¹⁷⁻²³

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyularak ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınarak yapılmıştır. Tüm hastalar ayrıntılı onam formu ile bilgilendirilerek imzaları alındı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında prospektif ve randomize olarak planlanan bu çalışmaya, Ocak

2007-Mart 2009 tarihleri arasında primer veya nüks pterjiyum tanısı alan konjonktival otogreftli pterjiyum eksizyonu yapılan 48 hastanın 60 gözü alındı. Nüks pterjiyum olan olguların hepsinde ilk cerrahi yöntem olarak çıplak sklera yönteminin uygulandığı kayıt edildi. Gözler iki gruba ayrılarak, 24 hastanın 30 gözüne cerrahi sonrası en az 1 ay süreyle topikal bevacizumab ve steroid damla kullanıldı. Topikal bevacizumab kullanılmayan 30 göz ise kontrol grubu olarak alındı ve steroid damla kullanıldı. İzlem süresi sonunda gruplar arası ve gruplar içi nüks oranları karşılaştırıldı.

Ameliyat öncesi her hastaya görme keskinliği, biyomikroskopi ve göz dibi muayenesini içeren tam bir oküler muayene yapıldı. Korneayı 2 mm geçmiş veya pupiller alana yaklaşmış pterjiyum, yanma, batma, sulanma gibi kronik irritatif semptomlar, göz hareketlerinde kısıtlılık ve diplopinin olması ve kozmetik nedenlerden dolayı ameliyata istekli olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Pterjiyumların hepsi nazal yerleşimli idi. Hastanın yaşı, sistemik hastalıkları, daha önce gözle ilgili cerrahi geçirip geçirmediği sorularak kaydedildi. Geçirilmiş göz cerrahisi ve travması, kuru göz, üveit ve glokom gibi kronik göz hastalığı olanlar, göz yüzeyini etkileyecek ilaç kullananlar çalışmaya dâhil edilmedi. Kontrolsüz hipertansiyonu, serebrovasküler hastalık öyküsü ve koroner arter hastalığı olan hastalara topikal bevacizumab uygulanmadı.

Tüm girişimsel işlemler ameliyat mikroskobu ile lokal anestezi altında, tecrübeli ve aynı cerrahlar tarafından yapıldı. Topikal proparakain HCl (Alcaine, Alcon, Puurs, Belçika) anestezisi sonrası göz steril olarak örtüldü, spekulum yerleştirildi. Eksizyonu kolaylaştırmak ve kanamanın engellenmesi için pterjiyum gövdesi içine 25 gauge iğne ile 0.5 cc %2'lik adrenalini lidokain enjeksiyonu yapıldı. İnce dişli forseps yardımı ile pterjiyum dokusu kornea üzerinden soyuldu. Pterjiyum gövdesi ve altındaki tenon, konjonktiva makası ile diseke edildikten sonra eksize edildi. Greft beslenmesini bozmamak için, sadece lüzum halinde episkleral damarlardan kanayan noktalara minimal koterizasyon yapıldı. Üst temporalden alınacak greft için, çıplak sklera alanının ölçülerine uyacak büyüklükte konjonktival alan işaretlendi, %2 adrenalini li-

dokain enjeksiyonu ile tenondan ayrıldı ve konjonktiva makası ile forniks tarafından başlanıp di-seke edilerek çıkarıldı. Bu bölge açık olarak ikincil iyileşmeye bırakıldı. Alınan greft, eksize edilen pterjiyum bölgesindeki çıplak sklera üzerine getirilerek, epitelyal yüzey üstte limbus-limbusa gelecek şekilde 8/0 vikril ile sütüre edildi.

Topikal bevacizumab kullanan hastalar, ilacı cerrahi sonrası en az 1 ay süreyle günde 4 kez kullandı. Topikal bevacizumab, 100 mg/4 mL (25 mg/mL) olan flakondan (Altuzan, Roche, İstanbul, Türkiye) 1 mL bevacizumab 4 mL serum fizyolojik ile sulandırılarak 5 mg/mL yoğunluğunda hazırlandı. Hastalar kullandıkları süre içerisinde ilacı buzdolabında +4°C'de sakladılar. Bevacizumab grubuna ameliyat sonrası günde 4 kez topikal bevacizumab (en az 1 ay süreyle), antibiyotik (Tobramisin 3 mg/ml, Tobrex, Alcon-Couvreur Puurs/Belçika) ve steroid (Deksametazon 0.1 mg/5 ml, Maxidex, Alcon) tedavisi uygulandı. Antibiyotik 2 hafta sonra, steroid 4 hafta sonra kesildi. Kontrol grubu ise günde 4 kez topikal steroid ve antibiyotik tedavisi aldı.

Hastalar otogreftli pterjiyum eksizyonu yapıldıktan sonra 1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay'da kontrollere çağırıldı. Biyomikroskopik muayenede limbusu aşan fibrovasküler doku nüks olarak kabul edildi. Ayrıca olgular oküler sistemik yan etkiler açısından değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL METOT

Çalışmanın verileri SPSS 14.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi, Fisher's Exact testi iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Bevacizumab grubundaki hastaların 13 (%54.2)'ü erkek, 11 (%45.8)'i kadın ve yaş ortalaması 50.62 ± 14.18 (31-74) yıl idi. Kontrol grubunun 18 (%78.3)'i erkek, 5(%21.7)'i kadın ve yaş ortalaması 49.26 ± 11.41 (21-69) yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Ameliyat sonrası ortalama bevacizumab kullanma süresi 2.06 ± 0.83 (1-3) ay idi. Grupların pterjiyum eksizyonu yapılan göz sayıları, ameliyat sonrası izlem süresi ve nüks oranları Tablo 1'de görülmektedir. İki grubun nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Gruplar içi, primer ve nüks pterjiyum ve cinsiyete göre nüks oranları Tablo 2'de görülmektedir. (Tablo 2). Bevacizumab grubunda primer pterjiyumlardaki nüks oranı, nüks pterjiyumlarından anlamlı olarak daha azdı ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise primer ve nüks pterjiyumlar arasında, nüks açısından farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Ayrıca bevacizumab ve kontrol grubundaki primer ve nüks

TABLO 1: Grupların göz sayıları, ameliyat sonrası ortalama izlem süresi ve nüks oranları.

Grup	Sağ	Sol	Bilateral	İzlem süresi (ay)	Nüks %, (n)
Bevacizumab	7	11	6	8.70 ± 3.45	20.0 (6)
Kontrol	9	9	6	15.00 ± 6.53	33.3 (10)

$\chi^2 = 1.36$, $p = 0.243$, $p > 0.05$.

TABLO 2: Grupların primer, nüks pterjiyum ve cinsiyete göre nüks oranları.

Grup		Nüks, % (n)		Nüks, %(n)	
Bevacizumab	Primer (19)	5.3, (1)	$\chi^2 = 7.03$ $p = 0.008$	Erkek (13)	7.7, (1)
	Nüks (11)	45.5, (5)		Kadın (11)	36.4, (4)
Kontrol	Primer (19)	21.1, (4)	$\chi^2 = 3.51$ $p = 0.061$	Erkek (18)	38.9, (7)
	Nüks (11)	54.5, (6)		Kadın (5)	40.0, (2)

pterjiyumlu hastaların nüks oranları ikişerli olarak karşılaştırıldı (primer-primer, nüks-nüks). Hem primer hem de nüks pterjiyumlu hastaların nüks oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Erkek ve kadın bireyler arasında nüks açısından her iki grupta da anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Ameliyat sonrası, komplikasyon olarak bevacizumab grubunda 4 hastada, kontrol grubunda ise 1 hastada semblefaron gelişti. Bevacizumab grubundaki semblefaron oranı daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Semblefaron nedeni ile göz hareketlerinde kısıtlılık olan 1 olguya cerrahi uygulandı.

TARTIŞMA

Pterjiyum oftalmologların sık karşılaştığı kornea-konjunktival patolojilerden biri olup, kornea üzerine doğru yayılım göstererek hem kozmetik hem de görsel problemlere neden olmaktadır.²⁴⁻²⁶ Güneş ışığı, allerjenler, rüzgâr, toz, duman gibi etkenlere daha sık maruz kalındığı için, tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan bireylerde daha sıktır. Pterjiyum etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmediğinden, postoperatif nüks oranları sifıra indirgenememiştir.²⁷ Çevresel (ultraviyole radyasyon, kronik iritasyon), inflamatuvar ve immünopatolojik faktörler gibi farklı nedenler suçlanmıştır.²⁸⁻³² Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve VEGF gibi bazı fibroanjyogenetik faktörler pterjiyum dokusunda artmaktadır. Bazı çalışmalarda bFGF, TGF-(beta), VEGF ve trombositlerden salınan büyüme faktörünün pterjiyum oluşumu ve tekrarlanması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Son zamanlardaki immünohistokimyasal çalışmalar VEGF'nin pterjiyum dokusunda normal konjunktival dokulardan daha yoğun olduğunu göstermiştir.³³⁻³⁷ Pterjiyumun histopatolojisi, oluşumu ve ilerlemesi için VEGF'nin rol oynadığı yeni damar oluşumunu gerektirmesi ve bevacizumabın anti-VEGF etkisi bu çalışmanın yapılması temelini oluşturmuştur.

Pterjiyum dejeneratif bir problem olarak tanımlanmasına rağmen, inflamasyon ve ilerleyici fibrovasküler proliferasyon ile yakından ilişkilidir. Bu fibrovasküler büyümenin boyutu ve şiddeti, ek-

sizyon sonrasında pterjiyumun tekrarlama olasılığının önceden belirlenmesinde güvenilir bir morfolojik indeks olarak bulunmuştur.^{28,38}

Pterjiyum cerrahi sonrası beklenen, iyi bir kozmetik görünümün sağlanması, yanma, batma, sulanma gibi yakınmaların düzelmesi, görmenin artması, varsa diplopi ve bakış kısıtlılığının giderilmesi ve en önemlisi nüks olmamasıdır. Pterjiyum ameliyatı sonrası en yaygın komplikasyon nüks olmasıdır. Nüks oranlarının yüksek oluşu oftalmologları sürekli yeni yöntem arayışına sevk etmiştir. Nüksü azaltmak için birçok tıbbi ve cerrahi yöntem geliştirilmiş olup, günümüzde antineoplastikler dâhil birçok ajan kullanılmaktadır.²⁴⁻²⁶ Halen bütün oftalmologlar tarafından benimsenen standart bir tedavi yöntemi yoktur.

Literatürde yaş ve cinsiyetin pterjiyum nüksünde risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.^{39,40} Bu çalışmada topikal bevacizumab kullanan gruptaki ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması literatürde bildirilen yaş gruplarıyla uyumlu olup, yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Yapılan çalışmalarda, nüks pterjiyum tanısı alan hastalarda nüks oranı daha yüksek tespit edilmiştir.⁴¹ Çalışmamızda primer pterjiyum tanısı alan topikal bevacizumab kullanan olgularda %5.3 oranında nüks görülürken, nüks pterjiyumlu olgularda bu oran %45.5 olup, nükslerin ilerideki nüks riskini artırdığını tespit edildi. Ma ve ark. bunun nedeni olarak, cerrahi travma sonrasında ortaya çıkan inflamasyonun; fibroblast proliferasyonunu, subkonjunktival fibrozisi, ekstrasellüler matriks protein birikimini hızlandırması olarak göstermişlerdir.⁴² Limbusta yer alan hücreler sağlam kornea epitelini oluştururlar ve ayrıca konjunktiva epitelinin korneayı invaze etmesine engel olurlar. Ancak nüks pterjiyumlarda limbal kök hücreleri tahrip olduğu için konjunktiva epitelinin korneayı invaze etmeyi önleme yetenekleri azalmış olabilir.⁴³ Bütün bu mekanizmalar nüks pterjiyumun neden daha fazla nüks ettiğini açıklamaktadır.

Pterjiyum nüksünde önemli diğer bir faktör cerrahi tekniktir. Primer ve nüks pterjiyumda yapılan çok çeşitli ameliyat yöntemleri sonucunda

nüks oranları %0-88 arasında değişmektedir.⁴⁴⁻⁴⁷ Biz hem primer hem nüks pterjiyum tanısı almış bütün hastalara, nüks oranı nisbeten düşük olan konjonktival otogreftli pterjiyum eksizyonu yaptık. Bu yöntem, düşük nüks oranı nedeni ile son yıllarda popüler hale gelmiş olup, pterjiyum tedavisinde en çok uygulanan tekniklerden biridir. Serbest konjonktival greftler, ilk kez 1985 yılında Kenyon ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Nüks pterjiyumda %5.3 nüks tespit etmelerine rağmen, primer pterjiyumlarda hiç nüks saptamamışlardır.⁴⁸ Bu yöntemle kontakt inhibisyon etkisiyle ve mekanik bir bariyer oluşturarak pterjiyum nüksünün önlenildiği ya da geciktirildiği düşünülmektedir.⁴² Literatüre bakıldığında bu teknikte görülen nüks oranları en düşük %2.6 iken, en fazla %39 olarak bildirilmektedir.^{49,50} Limbal dokuyu da içeren nakillerde nüks oranının daha düşük olacağı vurgulanmıştır. Bu yöntemin, cerrahi teknik açıdan zor olması, konjonktiva greftinin alındığı bölgede gelişen skar dokusunun, ileride olası filtran cerrahisi uygulanabilecek hastalarda filtran cerrahinin başarısını düşürmesi dezavantajlarıdır.^{46-48,51}

Bevacizumab, kolorektal kanserin tedavisinde İntravenöz (IV) kullanılmak üzere onay almış ve VEGF'ye özgü bir humanize monoklonal antikordur. Şimdilerde proliferatif ve non-proliferatif diyabetik retinopati, yaşla ilişkili maküler dejenerasyon sonucu gelişen koroidal neovasküler membran, neovasküler glokom gibi durumlarda vitreus içine enjekte edilmekte ve patolojik kan damarlarının gerilemesinde başarılı sonuçlar bildirilmektedir.³⁷ Pterjiyum dokusunda VEGF ekspresyonunun bulunması anti-VEGF tedavi gelişimine yol açmıştır. Anti-VEGF tedavi ile eksizyon sonrası pterjiyum nüksünün önlenilebileceği ya da pterjiyum kan damarlarının gerilemesinin sağlanabileceği düşünülmüştür.⁸ Pterjiyum endikasyonu ile bevacizumab kullanımına yönelik yapılan ilk çalışmaları yapan Bahar ve ark, nüks pterjiyum tanısı almış hastalara korneal damarlanmanın gerilemesi için subkonjonktival (2.5 mg/0.1 mL) bevacizumab uygulamışlar, fakat pterjiyumda korneal damarlanmaya bevacizumabın yararlı etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Bunun nedenini, yapılan enjeksiyon dozunun ve sıklığının yetersizliğine, patoge-

nezde VEGF dışında bFGF, TGF-beta, PEDF gibi sitokinlerin rol almasına, bevacizumabın VEGF dışındaki sitokinlere etki göstermemesine ve pterjiyum oluşumunun tek bir nedene bağlı olmamasına bağlamışlardır.³⁷ Bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda bevacizumabı topikal olarak ve konjonktival otogreftli pterjiyum eksizyonu sonrasında kullandık. Çalışmamızın sonucunda topikal bevacizumabın nüks oranını değiştirmediğini saptadık. Bunun nedeni, Bahar ve ark.nın yaptığı çalışmada gösterilen başarısızlık nedenleriyle benzer olabilir. Ayrıca pterjiyum tedavisinde, cerrahiye ek olarak yapılacak uygulamaların nüks oranlarını azaltacağı düşünüldü.

Literatüre baktığımızda son zamanlarda çeşitli nedenlere bağlı gelişen korneal vaskülarizasyonların tedavisinde subkonjonktival veya topikal bevacizumab kullanılmıştır. Manzano ve ark. farelerde deneysel olarak oluşturdukları korneal neovaskülarizasyona topikal uygulanan bevacizumabın etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, korneal neovaskülarizasyonun sınırlandırıldığını ve kimyasal yaralanma sonrası gelişen korneal neovaskülarizasyonun %40 oranında azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir.¹² Uy ve ark. Stevens-Johnson sendromlu hastalarda 3 ay topikal bevacizumab kullanımını sonrası oküler yüzey vaskülarizasyonunda gerileme tespit etmişlerdir.⁵² Bock ve ark. çeşitli nedenlere bağlı korneal neovaskülarizasyonlarda bevacizumabı 5 x 1/güne dozunda, ortalama 3 ay kullanarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.⁵³ Bu çalışmalarda korneal vaskülarizasyonlarda VEGF'nin önemi vurgulanmış olup, bevacizumabın anti-VEGF etkisinden yararlanılmıştır.

Çalışmamızda topikal bevacizumabı 5 mg/mL yoğunluğunda kullandık. Hastalar kullandıkları süre içerisinde ilacı buzdolabında +4°C'de sakladılar. Bevacizumabın topikal kullanımında saklama koşulları ve etkin yoğunluğunun ne olduğuna dair standart protokoller yoktur. Manzano 4 mg/mL, Bock 5 mg/mL ve Leippi 25 mg/mL yoğunluğunda kullanmışlardır.^{12,53,54} Bu protokolleri oluşturmak için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Başarısız olmamızın nedenlerinden biri de topikal bevacizumabın etkin doz ve süresinin yetersiz kalması olabilir.

Bu çalışmada olgular, bevacizumabın topikal kullanımını iyi tolere ettiler ve oküler veya sistemik yan etki gözlenmedi. Topikal bevacizumabın uzun süreli etkilerini değerlendirmek için daha uzun süreli, daha fazla hastada karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerekir. Topikal bevacizumab kullanan olgular ile kontrol grubu arasında nüks açısından istatistiksel olarak önemli farklılıklar olmaması nedeni ile, bu çalışma konjonktival otograftli pterijyum eksizyonu sonrası topikal bevacizumab kullanımının pterijyum nüks oranını etkilemediğini göstermektedir. Başarılı bir sonuç elde edebilmek için uygun cerrahi tekniğin de önemli olduğunu düşünmekteyiz. Cerrahi tedaviye ek olarak yapılan tedavilerle daha başarılı sonuçlar elde edilip nüks oranları en aza indirilebilir. Topikal bevacizumab tedavisinin minimal etkin dozunu ve süresini araştırmak için daha kapsamlı, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalar gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Jaros PA, DeLise VP. Pingecula and pterygia. *Surv Ophthalmol* 1988;33(1):41-9.
- Sugar A. Conjunctival and corneal degenerations. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 1st ed. Sec. 5. London: Mosby International Ltd; 1999. p. 5.6.1.
- Güler M, Sobacı G, İlker S, Mutlu FM, Yıldırım E. [Limbal-conjunctival otograft transplantation in cases with recurrent pterygium]. *T Oft Gaz* 1994;24(4):308-13.
- Soliman Mahdy MA, Bhatia J. Treatment of primary pterygium: role of limbal stem cells and conjunctival autograft transplantation. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(5):729-32.
- Sakarya Y, Sakarya R. Pulse-mode mitomycin C use in pterygium surgery. *Am J Ophthalmol* 2009;148(3):475-6.
- 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.
- 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.
- Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Rosner M, Pollack A, et al. Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2002;25(1):17-22.
- 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* 2007;21(8):1095-101.
- Van Seten G, Aspiotis M, Blalock TD, Groten-dorst 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; 241(2):135-9.
- Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, Pufe T, Recker K, Nolle B, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology* 2005;112(6):1023-30.
- Manzano R, Peyman G, Khan P, Carvounis P, Kivilcim M, Ren M, et al. Inhibition of experimental corneal neovascularization by Bevacizumab (AVASTIN). *Br J Ophthalmol* 2007;91(6):804-7.
- Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Med Hypotheses* 2007;69(4):925-7.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
- Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005;32(6 Suppl 9):43-7.
- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(5):391-400.
- Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelissen F, Szurman P, Jaissle G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(7):941-8.
- Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbursch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):1054-6.
- Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006;26(9):1006-13.
- Jorge R, Costa RA, Calucci D, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) associated with the regression of subretinal neovascularization in idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(9):1045-8.
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36(4):331-5.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellari AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-72.
- Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(4):383-90.
- Yıldırım C, Karadavut H, Onur C, Özden S. [The usage of topical mitomycin-C in the surgical treatment of primary pterygium]. *MN Oftalmoloji* 1997;4(3):177-80.
- Sak A, Karakaş N, Söker S. [The use of mitomycin-C in the recurrent pterygium cases]. *MN Oftalmoloji* 1996;3(4):345-6.
- Durukan A, Doğan H. [The results of mitomycin-C application after pterygium excision]. *MN Oftalmoloji* 1998;5(3):262-4.
- Hirst LW, Axelsen RA, Schwab I. Pterygium and associated ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol* 2009;127(1):31-2.
- Hill LC, Mask R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989;3(2):218-26.
- Cilova-Atanasova B. On the pathogenesis of pterygium. *Folia Med (Plovdiv)* 1971;13(2):67-74.

30. Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1984;98(2):225-8.
31. Solomon AS. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1985;99(2):216-7.
32. Tsironi S, Ioachim E, Macher 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.
33. 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.
34. Kria L, Ohira A, Amemiya T. Growth factors in cultured pterygium fibroblasts: Immunohistochemical and ELISA analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236(9):702-8.
35. Powers MR, Qu Z, O'Brien B, Wilson DJ, Thompson JE, Rosenbaum JT. Immunolocalization of bFGF in pterygia: Association with mast cells. *Cornea* 1997;16(5):545-9.
36. 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.
37. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization in recurrent pterygium. *Curr Eye Res* 2008;33(1):23-8.
38. 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.
39. 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(11):182-90.
40. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989;96(11):1612-4.
41. Ti SE, Tseng SC. Management of primary and recurrent pterygium using amniotic membrane transplantation. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(4):204-12.
42. Ma DH, See LC, Liao SB, Tsai RJ. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol* 2000;84(9):973-8.
43. Tseng SC. Concept and application of limbal stem cell. *Eye* 1989;3(Pt 2):141-3.
44. Rivaud C, Vingtain P, Cozette P, Ginoux J, Menerath JM. Techniques and results of autografts in surgery of pterygium. Study based on 34 grafts. *J Fr Ophthalmol* 1986;9(3):217-20.
45. Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol* 2003;48(2):145-80.
46. Ünal M, Durmuş M, Biryılmaz A. [Limbal conjunctival autograft transplantation in primary and recurrent pterygium surgery]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1999;8(1):37-42.
47. Demireller T, Durak İ, Gürsel E, Güven H. [Mitomycine-C treatment for primary and recurrent pterygium]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1992;1(4):329-31.
48. Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985;92(11):1461-70.
49. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104(6):974-85.
50. 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(2):151-60.
51. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989;96(11):1612-4.
52. Uy HS, Chan PS, Ang RE. Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with Stevens-Johnson Syndrome. *Cornea* 2008;27(1):70-3.
53. Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(2):281-4.
54. Leippi S, Grehn F, Geerling G. Antiangiogenic therapy for pterygium recurrence. *Ophthalmology* 2009;116(5):413-9.