

تأثیر بواسیزوماب بر ناخنک عودکرده

علی آقا علیشیری^۱ MD، مصطفی نادری^{*} MD، خسرو جدیدی^۱ MD، یاسر بلوکی مقدم^۱ MD، سلمان کورد^۱ MD^{*} گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران
^۱ گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران

چکیده

اهداف: بیماری ناخنک ناشی از نوعی فرآیند رگ‌زایی است و داروی بواسیزوماب (آواستین) علیه تمامی انواع VEGFها عمل کرده و باعث توقف رگ‌زایی می‌شود. با توجه به خاصیت ضد رگ‌زایی داروی آواستین و درصد بالای عود ناخنک به دنبال جراحی به عنوان روش درمان اصلی، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان تأثیر این دارو بر ناخنک عود شده انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی روی ۱۷ بیمار مبتلا به ناخنک عود شده که در فاصله بین آبان سال ۱۳۸۷ تا اسفند همان سال به درمانگاه چشم یکی از بیمارستان‌های نظامی شهر تهران مراجعه کرده بودند و به روش نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند، انجام شد. در بدو مطالعه میزان رفرکشن، آستیگماتیسم، رگ‌زایی و اندازه ناخنک اندازه‌گیری شد و علایم بالینی بیماران ثبت شد. پس از تزریق یک دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم از داروی آواستین به بستر ناخنک، علایم بالینی، آستیگماتیسم، رگ‌زایی و اندازه ناخنک یک هفته، یک ماه و سه ماه بعد ارزیابی شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 11.5 به کمک آزمون‌های ویلکاکسون و مجذور کای تحلیل شد.

یافته‌ها: خارش چشم ($p=0/04$) و میزان رگ‌زایی ناخنک ($p=0/001$) به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. در بررسی میزان آستیگماتیسم، اندازه ناخنک و میزان رفرکشن چشم بیماران اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد استفاده از آواستین روی خارش چشم و رگ‌زایی ناخنک تأثیر زیادی دارد، ولی روی سایر علایم تأثیر کمتری می‌گذارد. قضاوت در مورد تأثیر آواستین بر ناخنک عود شده، مستلزم مطالعات بیشتر است.

کلیدواژه‌ها: ناخنک عود شده، رگ‌زایی، بواسیزوماب (آواستین)

Effect of bevacizumab on recurrent Pterygia

Alishiri A. A.¹ MD, Naderi M.* MD, Jadidi Kh.¹ MD, Bolouki Moghadam Y.¹ MD, Kord S.¹ MD^{*}Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran¹Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Aims: Pterygium is caused by a type of angiogenesis process and *Bevacizumab* (*Avastin*) acts against all kinds of VEGF and inhibits angiogenesis. According to the anti-angiogenic effect of *Avastin* and the considerable recurrence of Pterygium after surgery as the treatment choice, this study was conducted to evaluate the effect of this medication on recurrent Pterygium.

Materials & Methods: This single arm clinical trial study was performed on 17 recurrent Pterygium patients who referred to the ophthalmology clinic of one of Tehran military hospitals during November 2008 to March 2009 and were selected by simple sampling method. Symptoms, refraction, astigmatism, angiogenesis and Pterygium size were measured at the beginning, at the first week and 1 and 3 months after injection of 1.25 mg *Avastin* in Pterygium bed. Data was analyzed by SPSS 11.5 software using Wilcoxon and Chi-square tests.

Results: Eye irritation ($p=0.04$) and Pterygium angiogenesis ($p=0.001$) significantly improved. No significant difference was observed in astigmatism, Pterygium size and the level of refraction ($p>0.05$).

Conclusion: *Avastin* has significant effect on eye irritation and angiogenesis but has less effect on other symptoms; therefore, judgment about its efficacy on recurrent pterygia needs further study.

Keywords: Recurrent Pterygium, Angiogenesis, *Bevacizumab* (*Avastin*)

مقدمه

و ۱۸۳ عمل کرده و باعث توقف رگ‌زایی می‌شود. *بواسیزوماب* در مقایسه با *رانیبیزوماب* سه‌برابر بزرگ‌تر است و تمایل کمتری برای اتصال با VEGF دارد. نیمه عمر این داروها حدود ۳ روز است. درمان‌های متعددی برای پروسه رگ‌زایی پیشنهاد شده است، اما در این میان، روش‌های کم‌عارضه‌تر همواره مدنظر بوده‌اند [۱۶، ۱۷، ۱۸]. *دی‌روکس* و همکاران، بررسی‌های متعددی در این زمینه انجام دادند، اما هیچ نوع اثر سیتوتوکسیکی برای *بواسیزوماب* ذکر نکردند. آپت و همکاران نیز این آزمایش را روی ۱۰ خرگوش انجام دادند. بعد از ۴ هفته پیگیری، هیچ کاهش در پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) خرگوش‌ها گزارش نشد که نشان‌دهنده عدم اثرات توکسیک سلولی روی شبکه این حیوانات بوده است. این محققان ثابت کرده‌اند که *بواسیزوماب* بعد از تزریق، طی ۲۴ ساعت به درون چشم نفوذ کرده و اثر خود را اعمال می‌کند [۱۹، ۲۰، ۲۱]. *بواسیزوماب* به دلیل خاصیت ضد رگ‌زایی، استفاده وسیعی در درمان انواع بیماری‌های مرتبط پیدا کرده است. *کلاوس* و همکاران، مؤثر بودن این آنتی‌بادی انسانی را در درمان زخم‌های "زرنو" نیز ثابت کرده‌اند [۲۲].

به دلیل این که در پژوهش‌ها نشان داده شده است که بیماری ناخنک ناشی از نوعی فرآیند رگ‌زایی است و داروی *بواسیزوماب* علیه تمامی انواع VEGF‌ها عمل کرده و باعث توقف رگ‌زایی می‌شود و همچنین به دلیل در دسترس بودن داروی *بواسیزوماب*، در این پژوهش از این دارو استفاده شد. هدف از این مطالعه، بررسی میزان تاثیر داروی *بواسیزوماب* بر ناخنک عودشده بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است. تعداد ۱۷ بیمار مبتلا به ناخنک عودشده که در فاصله بین آبان سال ۱۳۸۷ تا اسفند همان سال به درمانگاه چشم یکی از بیمارستان‌های نظامی شهر تهران مراجعه کرده بودند، به روش نمونه‌گیری ساده انتخاب و به تدریج وارد مطالعه شدند. بیماران از نظر سایر بیماری‌های چشمی مورد بررسی قرار گرفتند. افراد مورد مطالعه، به جز ناخنک سابقه بیماری چشمی دیگری نداشتند و در گذشته، تحت عمل جراحی ناخنک قرار گرفته بودند. بیماران در اولین مراجعه در مورد تحقیقاتی بودن طرح توجیه شده و در صورت تمایل و داشتن سایر مشخصات (سن و سابقه بیماری) با پر کردن برگه رضایت‌نامه، وارد مطالعه شدند.

معاینه اولیه بیماران شامل معاینه کامل چشم با دستگاه اسلیت‌لامپ (مارک دستگاه Haag-Streit؛ سوییس)، گرفتن فشار چشم به همراه نقشه توپوگرافیک قرنیه، میزان رفراکشن و فوتوگرافی از ضایعه بود و روز بعد، بیماران برای تزریق *بواسیزوماب* مراجعه کردند. ابتدا چشم به وسیله یک قطره تتراکائین ۰/۰۵٪ تحت بی‌حسی موضعی قرار گرفت و ۳ دقیقه بعد، چشم به وسیله پویدون‌آیودین ۱۰٪ استریل شد. پس از گذاشتن اسپاکولوم، ۱/۲۵ میلی‌گرم از داروی *بواسیزوماب*

ناخنک (پتریژیوم) نوعی ناهنجاری سطحی چشم است. در این بیماری، مثلثی گوشتی از جنس ملتحمه به سطح روی قرنیه دست‌اندازی می‌کند. این ضایعات عمدتاً در سطح لیمبوس نازال یا تمپورال تشکیل می‌شوند [۱، ۲]. ناخنک از دو بافت اپیتلیوم و همبندی با گسترش عروقی فراوان تشکیل می‌شود [۳]. هرچند پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مواجهه طولانی‌مدت با اشعه ماوراءبنفش خورشید نقش مهمی در تشکیل این ضایعات دارد، اما پاتوژنز اصلی مسئول شکل‌گیری آن به درستی شناخته نشده است. عفونت‌های ویروسی، مکانیزم‌های ایمنی، بازسازی ماتریکس خارج سلولی، فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها، فرآیندهای آپوپتوزی و فاکتورهای رگ‌سازی ویروسی، نقش اثبات‌شده‌ای در پاتوژنز این ضایعه دارند [۱، ۲، ۳، ۴، ۵]. ویروس HPV به‌ویژه تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ نیز در تومورهای ناخنکی لیمبوسی دیده شده‌اند. آنچه مسلم است این است که فاکتورهای رگ‌زایی بسیاری نظیر؛ فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (BFGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و فاکتور رشد تبدیل‌کننده (TGF) در ساختارهای بافت‌شناسی بررسی شده از ناخنک به دست آمده‌اند [۶، ۷]. علاوه بر این، فیبروبلاست‌های راس ناخنک، مقادیر بسیار زیادی از آنزیم ماتریکس‌متالوپروتئیناز (MMP) و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز (TIMP) را متجلی می‌سازند. مقادیر IGFBP3 (پروتئین شماره ۳ متصل‌شونده به فاکتور رشد شبه‌انسولینی) نیز در این بافت‌ها کاهش یافته که این یافته‌ها همگی شواهدی از سرطانی‌بودن بافت ناخنک است [۸، ۹]. بسیاری از پژوهش‌ها نیز از حضور فاکتورهای رشد مرتبط با سلول‌های بنیادی نظیر TGF-B، VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و SCF (فاکتور سلول‌های بنیادی) در نمونه‌های ناهنجار خبر داده‌اند [۱۰].

پگاپتانیب (Pegaptanib) را می‌توان نخستین داروی الیگونوکلوئید دانست که در درمان این دسته از بیماران به کار رفته است. *رانیبیزوماب* (Ranibizumab) از جمله دیگر داروهای این خانواده با اثری مشابه است. قدرت تاثیر این دارو در مهار رگ‌زایی تومورها و درمان بیماری‌های چشمی یکسان است [۱۱، ۱۲، ۱۳].

بواسیزوماب (Bevacizumab) یا آواستین (Avastin) به‌عنوان نوعی آنتی‌بادی نوترکیب مونوکلونال که ضد VEGF عمل می‌کند، نخستین بار برای توقف فرآیند متاستازی سرطان‌های کولورکتال استفاده شد [۱۲]. در سال ۲۰۰۴، انجمن دارو و غذای ایالات متحده آمریکا (FDA) این دارو را به‌عنوان خط اول درمان متاستازهای کسرس کولون تایید کرد [۱۴]. پس از آن، این دارو به سرعت جای خود را در تحقیقات مربوط به درمان کارسینوم سلول کلیوی (RCC)، متاستازهای کسرس پستان و سرطان‌های پیشرفته پانکراس باز کرد [۱۳، ۱۵]. هرچند پژوهش‌های مربوط به نتایج عملکرد این دارو در کودکان محدود است. داروی *بواسیزوماب* علیه تمامی انواع VEGF‌ها، از جمله VEGF‌های ۱۱۰، ۲۰۶، ۱۲۱، ۱۴۵، ۱۶۵، ۱۸۹

در بررسی میزان آستیگماتیسم، اندازه ناخنک و میزان رفرکشن چشم بیماران، در بدو ورود، یک هفته، یک ماه و ۳ ماه بعد از تزریق، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$; جدول ۲).

جدول ۲) تغییرات شاخص‌های بررسی‌شده در مراحل مختلف در بیماران مورد مطالعه

متغیرهای مورد بررسی	بیشترین میزان	میانگین	کمترین میزان
آستیگماتیسم	قبل از عمل	۵/۵	۰/۱۲
	هفته اول	۳/۸۷	۰/۱۲
	ماه اول	۳/۸۷	۰/۱۲
	ماه سوم	۳/۸۷	۰
اندازه ناخنک	قبل از عمل	۴	۲/۴۴
	هفته اول	۴	۲/۱۴
	ماه اول	۴	۲
	ماه سوم	۴	۱/۸۵
رفراکشن	قبل از عمل	۴	-۱/۲
	هفته اول	-۳/۵	-۱/۱۳
	ماه اول	-۳/۵	-۰/۹۸
	ماه سوم	-۳/۵	-۰/۹۵

در مورد میزان رگ‌زایی، در مقایسه قبل از عمل با ۳ ماه پس از عمل، اختلاف آماری معنی‌دار مشاهده شد ($p = 0.001$; جدول ۳).

جدول ۳) بررسی میزان رگ‌زایی در مراحل مختلف در بیماران مورد مطالعه

میزان رگ‌زایی ←	۰	۱+	۲+	۳+
قبل از عمل	۰	۴ (۲۳/۵٪)	۶ (۳۵/۳٪)	۷ (۴۱/۲٪)
هفته اول	۰	۴ (۲۳/۵٪)	۱۰ (۵۸/۸٪)	۳ (۱۷/۶٪)
ماه اول	۰	۸ (۴۷/۱٪)	۸ (۴۷/۱٪)	۱ (۵/۹٪)
ماه سوم	۳ (۱۷/۶٪)	۹ (۵۲/۹٪)	۵ (۲۹/۴٪)	۰

عدد صفر بیانگر عدم وجود رگ‌زایی، ۱+ بیانگر رگ‌زایی قابل مشاهده با دقت، ۲+ بیانگر رگ‌زایی قابل مشاهده به‌طور معمول و ۳+ بیانگر رگ‌زایی کاملاً واضح با قرمزی شدید است.

بحث

همان‌گونه که در مطالعات گذشته دیدیم، نخستین مورد مصرف بوسیزوماب به مهار متاستازهای کولون بازمی‌گردد. در همین زمان، به خاصیت ضد رگ‌زایی آن پی برده و از آن در مهار سنتر رگ‌های نابجا سود بردند. ناخنک را به‌عنوان نوعی بافت تومورال با رگ‌سازی وسیع می‌شناسیم که با دست‌اندازی به اپیتلیوم روی قرنیه باعث کاهش بینایی و ازدست‌رفتن حدت آن می‌شود. در بسیاری از پژوهش‌ها، تأثیر چشمگیر خاصیت ضد رگ‌زایی این آنتی‌بادی مشاهده شد [۱۱، ۱۲،

به‌وسیله سرنگ انسولین با سرسوزن شماره ۲۵ در ناحیه بستر ناخنک تزریق شد و پس از آن، برای بیماران قطره کلرامفنیکل هر ۶ ساعت یک قطره به‌مدت ۳ روز تجویز شد. سپس از بیماران خواسته شد یک هفته، یک ماه و ۳ ماه بعد به‌منظور انجام معاینات مراجعه نمایند. معاینات چشم (قبل و بعد از تزریق) و همچنین تزریق دارو، به‌عده یک چشم‌پزشک بود. علایم اولیه بیماران (خارش، سوزش، قرمزی و اشک‌ریزش) در بدو ورود به‌همراه سایر مشخصات و اندازه‌گیری‌های فوق در فرم اطلاعات بیماران ثبت شد و همین علایم یک هفته، یک ماه و ۳ ماه بعد نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان رفرکشن، اندازه آنژیوژنز، اندازه ناخنک و میزان آستیگماتیسم، علاوه بر نخستین مراجعه، ۳ بار دیگر نیز (یک هفته، یک ماه و ۳ ماه بعد) ارزیابی شدند. اطلاعات تمامی بیماران همراه با کدی که به هر بیمار داده شده بود، برای آنالیز در نرم‌افزار SPSS 11.5 وارد شد. با توجه به عدم نرمال بودن توزیع داده‌ها، برای آنالیز آنها از آزمون‌های ویلکاکسون و مجذور کای استفاده شد.

روند طرح توسط کمیته اخلاق دانشگاه تایید شد. تمامی معاینات و اقدامات درمانی انجام‌شده با اطلاع و رضایت بیمار بود. مندرجات پرسش‌نامه و اطلاعات اخذشده از بیمار کاملاً محرمانه باقی ماند و فقط در جهت این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. خوشبختانه در هیچ‌یک از موارد درمان‌شده، عارضه‌ای ناشی از دارو مشاهده نشد.

جدول ۱) شیوع (تعداد و درصد) علایم بیماری در بیماران مورد مطالعه

زمان معاینه ←	قبل از عمل	یک هفته بعد از عمل	یک ماه بعد از عمل	۳ ماه بعد از عمل
خارش	۷ (۴۱/۲٪)	۳ (۱۷/۶٪)*	۳ (۱۷/۶٪)*	۳ (۱۷/۶٪)*
سوزش	۱۷ (۱۰۰٪)	۱۰ (۵۸/۵٪)	۱۰ (۵۸/۵٪)	۱۰ (۵۸/۵٪)
آبریزش	۵ (۲۹/۴٪)	۲ (۱۱/۸٪)	۲ (۱۱/۸٪)	۱ (۵/۹٪)
قرمزی	۱۷ (۱۰۰٪)	۱۱ (۶۴/۷٪)	۱۱ (۶۴/۷٪)	۱۱ (۶۴/۷٪)

* $p = 0.04$ در مقایسه با قبل از عمل

نتایج

۵ بیمار، زن و ۱۲ بیمار، مرد بودند. میانگین سن بیماران $45/52 \pm 1/47$ سال بود. کمترین سن ۲۳ و بیشترین آن ۷۰ سال بود. شیوع علایم بیماری در بیماران مورد مطالعه در ۴ مرحله معاینه (قبل از عمل، یک هفته، یک ماه و ۳ ماه بعد از عمل) در جدول ۱ آورده شده است. فقط در مورد خارش چشم، در مقایسه قبل از عمل با یک هفته، یک ماه و ۳ ماه بعد از عمل، اختلاف آماری معنی‌دار به‌دست آمد ($p = 0.04$).

تحت تزریق ۱/۲۵ میلی گرم از داروی *پواسیزوماب* قرار گرفت و تا ۷ هفته علائم خارش، قرمزی و رگ‌زایی پیگیری شد. در هفته اول، پرخونی و خارش تقریباً به‌طور کامل کاهش یافت و تا هفته دوم ادامه یافت. ولی در پایان هفته هفتم رگ‌زایی، قرمزی و خارش به‌حالت قبل از تزریق بازگشت [۲۶]. در صورتی که در تحقیق ما خارش و رگ‌زایی تا پایان ماه سوم به‌طور معنی‌داری کاهش یافت.

استفاده از داروی *پواسیزوماب* نسبت به جراحی، راحت‌تر و تک‌دوز بوده و در میان بیماران مقبولیت بیشتری دارد. پیشنهاد می‌شود بررسی‌های بیشتر با مدت پیگیری طولانی‌تر از جهت پیگیری عوارض احتمالی در بلندمدت، استفاده از دوزهای بیشتر، دفعات تزریق بیشتر و حجم نمونه بالاتر در مطالعات آتی انجام شود.

نتیجه‌گیری

مصرف داروی *پواسیزوماب* با بهبودی علائم ناخنک همراه بوده و فاقد هر نوع عارضه جانبی است. به‌نظر می‌رسد استفاده از این دارو روی خارش چشم و رگ‌زایی ناخنک تاثیر زیادی دارد، ولی روی سایر علائم، رفاکشن، آستیگماتیسم و اندازه ناخنک تاثیر کمتری می‌گذارد، هرچند این علائم نیز کاهش پیدا می‌کنند.

منابع

- 1- Hyman L. Epidemiology of eye disease in the elderly. *Eye*. 1987;1(2):330-41.
- 2- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(6):375-413.
- 3- Guyer DR, Fine SL, Maguire MG. Subfoveal choroidal neovascular membranes in age related macular degeneration: Visual prognosis in eyes with relatively good initial visual acuity. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(5):702-5.
- 4- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16.
- 5- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
- 6- Mruthyunjaya P, Stinnett SS, Toth CA. Change in visual function after macular translocation with 360 degrees retinectomy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1715-24.
- 7- Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P. Macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(4):451-9.
- 8- Tatar O, Kaislerling E, Adam A. Consequences of verteporfin photodynamic therapy on choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):815-23.
- 9- Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(2):154-62.
- 10- Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol*. 2005;167(5):1451-9.
- 11- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic

۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۳، ۲۴]. در این پژوهش نیز شاهد بهبود معنی‌داری در کاهش سطح رگ‌زایی ناخنک در ماه سوم بودیم.

در این مطالعه، *پواسیزوماب* نتوانست بهبود معنی‌داری در آستیگماتیسم افراد ایجاد کند. در این‌جا طیفی از علل و عوامل مداخله‌گر مطرح می‌شوند. پراکندگی سنی وسیع بیماران در این طرح، از جمله عواملی است که می‌تواند در حصول این نتیجه نقش داشته باشد.

رفرکشن بیماران نیز در انتهای این پژوهش تفاوتی با میزان آن در ابتدای طرح نداشت. در این گام، ما تنها از تک‌دوز *پواسیزوماب* برای درمان علائم بیماری استفاده کردیم. چه‌بسا تزریق دوزهای بعدی، این نتایج را نیز از نظر آماری معنی‌دار کند.

از بین علائم بیماری، خارش چشم نسبت به شروع مطالعه، بهبود معنی‌داری پیدا کرد که این تغییر می‌تواند به‌علت شیوع زیاد این علامت و شیوع کمتر سایر علائم در بین بیماران باشد، هرچند این تغییر در اولین ویزیت بیماران یعنی یک هفته بعد از شروع مطالعه دیده شد. عمده‌ترین بهبودی درمان، از هفته اول مطالعه شروع شد و تا ماه سوم ثابت ماند. از یک نظر می‌توان این بهبودی را ثانویه دانست و به کوچک‌تر شدن ابعاد ناخنک و از آن مهم‌تر به کاهش میزان رگ‌زایی منسوب کرد. از سوی دیگر در برخی مطالعات به نقش ضدالتهابی این دارو و تغییرات حاصل از آن در سطح فاکتورهای ایمنی به‌طور مستقل نیز اشاره شده است [۲۲، ۲۳].

اندازه ناخنک نیز در دومین مراجعه کاهش یافت و این روند تا ۳ ماه پیگیری ادامه داشت. هرچند این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود، ولی از لحاظ کلینیکی برای بیمار و علائم ناشی از بیماری بسیار حایز اهمیت است. این یافته مهم توأم با یافته‌های مثبتی نظیر بهبود علائم بیمار، کاهش میزان رگ‌زایی و مصرف تک‌دوز این ماده قوی، آن را دوشادوش درمان جراحی به‌عنوان اصلی‌ترین شیوه درمان شناخته‌شده مطرح می‌کند.

در تحقیق دکتر خوش‌نیت و همکاران روی ۹۸ بیمار مبتلا به ناخنک، اندازه ناخنک، حساسیت به نور و پرخونی ملتحمه بررسی شد و دو گروه دریافت‌کننده آواستین و N/S مقایسه شدند. در تحقیق مذکور، اندازه ناخنک، حساسیت به نور و پرخونی ملتحمه از ۴۸ ساعت بعد از تزریق کاهش یافت و تا هفته دوم به اوج رسید و در گروه دوم همه علائم افزایش یافت [۲۴]. در تحقیق ما اندازه ناخنک و قرمزی، تغییر معنی‌داری نداشت که این امر به‌علت تعداد کم بیماران ما در مقایسه با تحقیق دکتر خوش‌نیت است. در تحقیق فلیپ و همکاران روی ۱۵ بیمار تحت درمان با تزریق زیرملتحمه‌ای *پواسیزوماب* (۱/۲۵ میلی گرم، هر دو هفته یک‌بار به‌مدت ۱۰ هفته)، رگ‌زایی و ضخامت ناخنک و اندازه ناخنک (۲ سانتی‌متر) تا یک ماه پس از تزریق پیگیری شد. اندازه ناخنک پس از هفته ۱۶ تغییر واضحی نداشت، اگرچه روی ضخامت و رگ‌زایی تاثیر داشت [۲۵] که در مطالعه ما نیز روی رگ‌زایی تاثیر داشته است. در تحقیق تنگ و همکاران، یک بیمار،

- 19- Diez-Roux G, Lang RA. Macrophages induce apoptosis in normal cells in vivo. *Development*. 1997;124(18):3633-8.
- 20- Apte RS, Richter J, Herndon J, Ferguson TA. Macrophages inhibit neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration. *PLoS Med*. 2006;3(8):e310.
- 21- Bhutto IA, Kim SY, McLeod DS. Localization of collagen XVIII and the endostatin portion of collagen XVIII in aged human control eyes and eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(5):1544-52.
- 22- Clauss M, Gerlach M, Gerlach H. Vascular permeability factor: A tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity and promotes monocyte migration. *J Exp Med*. 1990;172(6):1535-45.
- 23- Bora NS, Kaliappan S, Jha P. CD59, a complement regulatory protein, controls choroidal neovascularization in a mouse model of wet-type age-related macular degeneration. *J Immunol*. 2007;178(3):1783-90.
- 24- Khoshniat H, Jahadi Hosseini HR, Nejabat M, Fatehi K, Mosallaei M. Local injection of bevacizumab as an alternative method for management of recurrent pterygium. *IRCMJ*. 2009;11(3):306-11.
- 25- Felipe F, Lim Bon Siong R, Harvey S. Subconjunctival injection of bevacizumab for treatment of pterygium. *Philipp J Ophthalmol*. 2010;35(2):17-21. Available from: <http://www.paojournal.com/vol34no2/avastin-ptygium.php>
- 26- Christopher C, Nandesh N, Lawrence J. Effect of subconjunctival bevacizumab on primary pterygium. *Cornea*. 2009;28(4):468-70.
- science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25(4):581-611.
- 12- Sakurai E, Anand A, Ambati BK, Rooijen N, Ambati J. Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(8):3578-85.
- 13- Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Hernandez EP, Monroy D, Csaky KG, Cousins SW. Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(8):3586-92.
- 14- Nishimura T, Goodnight R, Prendergast RA, Ryan SJ. Activated macrophages in experimental subretinal neovascularization. *Ophthalmologica*. 1990;200(1):39-44.
- 15- Kwak N, Okamoto N, Wood J. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):3158-64.
- 16- Chavakis T, Cines DB, Rhee JS. Regulation of neovascularization by human neutrophil peptides (alpha-defensins): A link between inflammation and angiogenesis. *FASEB J*. 2004;18(11):1306-8.
- 17- Lang RA. Apoptosis in mammalian eye development: Lens morphogenesis, vascular regression and immune privilege. *Cell Death Differ*. 1997;4(1):12-20.
- 18- Diez-Roux G, Argilla M, Makarenkova H, Ko K, Lang RA. Macrophages kill capillary cells in G1 phase of the cell cycle during programmed vascular regression. *Development*. 1999;126(10):2141-7.