



Korneal Neovaskülarizasyon Tedavisinde Bevasizumab Kullanımı

Use of Bevacizumab in the Treatment of Corneal Neovascularization

Tuba Çelik*, Mustafa Köşker**

*Gerede Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bolu, Türkiye

**Ulus Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Korneal neovaskülarizasyon çeşitli derecelerde görme kaybıyla sonuçlanabilen ciddi bir durumdur. Anormal damarlanma, korneal skarlaşmaya bağlı olarak ışığı bloke eder ve böylece görme keskinliğini azaltır. Korneal neovaskülarizasyon, anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler arasındaki dengenin anjiyojenik faktörlerin lehine doğru kayması sonucunda oluşur. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiogenezisten esas sorumlu medyatördür. Anti-VEGF ajanlar neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, maküler ödem, neovasküler glaukom ve diğer neovasküler hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda korneal neovaskülarizasyon tedavisinde de etkindir. Bu çalışmada, anti-VEGF ajanların en bilineni olan bevasizumab ve bu ajanın uygulanma yolları, etkinlik ve komplikasyonları tartışılmıştır. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 31-36)

Anahtar Kelimeler: Korneal neovaskülarizasyon, anti-VEGF, bevasizumab

Summary

Corneal neovascularization is a serious condition resulting in various degrees of vision loss. The abnormal vascularization blocks the light depending on the corneal scarring, thus it reduces the visual acuity. Corneal neovascularization occurs as a result of shifting the balance between the angiogenic and the antiangiogenic factors on behalf of the angiogenic factors. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the primary mediator of angiogenesis. Anti-VEGF agents are widely used in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, macular edema, neovascular glaucoma, and the other neovascular diseases. These agents are also effective in the treatment of corneal neovascularization. Herein, we discuss the most known anti-VEGF agent bevacizumab and its administration routes, the efficiency and the complications. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 31-36)

Key Words: Corneal neovascularization, anti-VEGF, bevacizumab

Giriş

Gözün mekanik bariyeri ve ön refraktif yüzeyini oluşturan kornea normalde avasküler ve saydam bir bağ dokudur. Kornea neovaskülarizasyonu, kornea iskemisi, kornea hasarı ve ön segment inflamasyonu gibi bazı patolojik durumlarda ortaya çıkar ve istenmeyen bazı durumları da beraberinde getirir.^{1,2} Perikorneal pleksustan köken alan yeni damarlar ışığı bloke ederek görme keskinliğini azaltabilir, inflamasyona, korneal skar ve ödeme neden olabilir.² Normal avasküler korneadaki anjiyojenik ve anti-anjiyojenik uyarınlar arasındaki dengesizlik, uyarının anjiyojenik faktörlerin fazla (örneğin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme

faktörü (bFGF) ve matriks metalloproteinazlar) ve anti-anjiyojenik faktörlerin eksik olmasıyla sonuçlanır.³

Kornea neovaskülarizasyonu kimyasal yanıklar, iskemi, enfeksiyon, travma ve inflamasyona ikincil olarak ortaya çıkar ve göz şikayetleri nedeniyle hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %4'ünü etkiler. Yılda yaklaşık 1,4 milyon kişiyi etkileyerek körlüğün en önemli nedenleri arasında yer almaktadır.⁴ Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, enfeksiyon hastalıkları, uzun süreli kontakt lens kullanımı ve korneal transplantasyona vasküler yanıt korneal neovaskülarizasyonun ana nedenleridir.^{4,5} Korneal neovaskülarizasyon için mevcut tedaviler topikal kortikosteroid ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, fotodinamik tedavi, lazer, konjonktival, limbal ve amnion

membran transplantasyonudur.^{4,6,7} Ne yazık ki, bunların hepsi sınırlı klinik etkinliğe ve aynı zamanda kortikosteroid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen yan etkilere, özellikle yüksek intraoküler basınç ve arka subkapsüler katarakta yol açmaktadır.^{4,6} Gözün ön segment tedavisinde hedeflenen, sağlam dış epiteli geçme yeteneği de dahil olmak üzere benzersiz yetenekleri olan ilaçlar gerektirir.⁸

VEGF artışı korneal hasar ile başlar ve neovaskülarizasyon daha sonra ortaya çıkan anti-VEGF antikorlar ile bloke olur.⁸ Anti-VEGF ajanlar neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve neovasküler glokom gibi oküler hastalıkların tedavisinde etkindir.⁹ Birçok çalışma ve klinik araştırma, anti-VEGF ajanlardan bevasizumab (Avastin; Genentech/Roche, Altuzan; Roche), ranibizumab (Lucentis; Novartis) ve pegaptanib (Macugen; Pfizer) retinal bozukluklarda etkinliği ve güvenilirliğini göstermiştir.^{10,11,12} Bugüne kadar Anti-VEGF ajanların korneal neovaskülarizasyon üzerine etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır ve bunların çoğu son zamanlarda yayınlanmıştır.^{13,14,15,16,17,18} Bevasizumab, VEGF'nin bütün izoformlarını tanıyan tam uzunlukta, insanlaştırılmış murin monoklonal antikordur. Bevasizumab başlangıçta ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından metastatik kolon kanserinin tedavisi için onaylanmıştır.¹⁹ Aynı zamanda, çeşitli neovasküler göz hastalıkları tedavisinde de etkinlik göstererek neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde endikasyon dışı kullanılmıştır.^{4,20} Buna ilaveten çalışmalar topikal, subkonjonktival ve intraoküler olarak uygulanan bevasizumab tedavisinin kısmi olarak korneal neovaskülarizasyonu azalttığını bildirmiştir.^{21,22,23,24,25,26,27,28} Bunun bir nedeni, VEGF'sinden başka sitokin ve büyüme faktörlerinin de (FGF, TGF- β , vb.) kornea anjiyogenezisine neden olmasıdır.²⁹ Bevasizumab sadece VEGF-A'ya karşı bir antikordur. Bu nedenle, VEGF ailesinin diğer üyelerinin faaliyetlerini engellemez.

Bevasizumabın korneal neovaskülarizasyonu azaltmadaki etkisi pegaptinib sodyum ve ranibizumab gibi diğer anti-VEGF ajanlarla da karşılaştırılmıştır. Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisi için ilk FDA onaylı anti-VEGF ajan olan Pegaptanib, spesifik olarak yüksek afinite ile VEGF-165 izoformunu bağlar.³⁰ Hürmeriç ve ark.³¹ 21 kobayda oluşturulan deneysel kornea neovaskülarizasyonu modelinde 1 mg subkonjonktival bevacizumab ve 0,15 mg pegaptanib sodyum enjeksiyonlarının etkinliğini karşılaştırmışlardır. Enjeksiyon sonrası 10. günde korneaları histolojik olarak incelemişler ve oluşturdukları deneysel modelde bevasizumabın pegaptanibe göre kornea neovaskülarizasyonlarını azaltmada daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Pegaptinib sodyumun belirli bir izoformu bağlar olması ranibizumab ve bevasizumaba göre sınırlı etkinliğini açıklayabilir. Bu sınırlı etkinlik muhtemelen onun güvenli kullanımını ve diğer anti-VEGF antikorları ile karşılaştırıldığında yan etki riskinin daha az olmasını açıklar.³⁰ Ranibizumab, bevasizumab oluşturmak için kullanılan aynı Fab kısmıdır ve VEGF-A'ya daha yüksek bir afinite ile bağlanır. Ranibizumab ve Bevasizumabın neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde benzer etkinlik profillerinin

olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.^{32,33} Dursun ve ark.³⁴ çalışmalarında kimyasal olarak koterize ettikleri sıçan kornealarına subkonjonktival 2,5 mg bevasizumab ve 1 mg ranibizumab uygulamışlar ve 3 hafta sonra bevasizumabın ranibizumaba göre korneal neovaskülarizasyonu azaltmada daha etkin olduğunu görmüşlerdir. Akar ve ark. ise subkonjonktival bevasizumabın etkinliğini subkonjonktival uygulanan ranibizumab ve pegaptinib ile karşılaştırmışlardır. Kimyasal olarak koterize edilen 16 sıçan korneası 4 gruba ayrılmış ve bevasizumab grubuna 0,05 ml/1,25 mg subkonjonktival bevasizumab, ranibizumab grubuna 0,05 ml/0,5 mg subkonjonktival ranibizumab, pegaptanib grubuna 0,05 ml/0,15 mg subkonjonktival pegaptanib sodyum ve kontrol grubuna 0,05 ml salin solüsyonu uygulanmıştır. On beşinci günde yapılan kontrolde anti-VEGF tedavisi alan üç grupta da korneal vaskülarizasyonda kontrol grubuna göre anlamlı azalma gözlenirken ranibizumab ve pegaptinib sodyum tedavisi uygulanan gruplarda neovaskülarizasyon azalma oranı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Subkonjonktival bevasizumab uygulanan grup ise diğer gruplara göre anlamlı olarak korneal neovaskülarizasyonda azalma göstermiştir.³⁵

Anti-VEGF ajanların stabil, eski neovaskülarizasyondan ziyade aktif, taze neovaskülarizasyonda daha etkin olduğundan bir çok çalışmada bahsedilmiştir.^{4,36,37} Yeni oluşan korneal damarların endotel hücreleri zaman içerisinde perisitlerle ve düz kas hücreleriyle kaplanırlar.^{29,38,39,40} Cursiefen ve ark.²⁹ peristlerle kaplanmanın 2 hafta içerisinde %80 oranında tamamlandığını bildirmişlerdir. Daha sonraları Gee ve ark.⁴¹ bir sıçan modelinde olgunlaşmış damarların perisitlerle kaplanmasının anti-vasküler tedavi tümör damar cevabına belirgin bir şekilde etki ettiğini göstermişlerdir. Yakın zamanda yayınlanan tavşanlarda yapılmış bir çalışmada korneal neovaskülarizasyonun engellenmesinde erken ya da geç uygulanan subkonjonktival enjeksiyonun etkisi incelenmiş ve altta yatan mekanizmalar tartışılmıştır.⁴² Çalışmada erken tedavi grubuna 5 mg bevasizumab neovaskülarizasyonun başlamasından hemen sonra bir ay boyunca haftalık olarak uygulanırken, geç tedavi grubunda ise neovaskülarizasyonun başlamasından bir ay sonra uygulanmıştır. İmmun boyama yöntemiyle bevasizumabın intrakorneal difüzyonu ve neovaskülarizasyon çevresindeki perisitler ve düz kas hücreleri değerlendirilmiştir. Aynı zamanda anti-makrofaj antikor, VEGF ve reseptörleri (VEGF-1 ve VEGF-2) ve vasküler endotelial apoptozis de değerlendirilmiştir. İntrakorneal bevasizumab difüzyonunun gruplar arasında farklı olmadığı görülürken, erken tedavinin korneal neovaskülarizasyonu geç tedaviye göre önemli oranda azalttığı görülmüştür. Bevasizumabın erken tedavi grubunda makrofaj infiltrasyonunu ve VEGF-1 ve VEGF-2 ekspresyonunu engellediği, geç tedavi grubunda ise engellemediği gözlenmiştir. Vasküler endotelial apoptozis ise geç tedavi grubunda 4. haftada görülmüş ve erken tedavi grubunda görülmemiştir.

Topikal ve Subkonjonktival Uygulama

Topikal bevasizumabın deneysel hayvan modellerinde korneal neovaskülarizasyonu kısmen azalttığı görülmüştür.⁴² Topikal bevasizumab tedavisinin korneal neovaskülarizasyonu azalttığına

dair ilk çalışmada, iki hastaya %1'lik topikal bevasizumab günde 4 kez uygulanmış ve yüzeysel ve derin stromal neovaskülarizasyonda önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir.⁴³ Koenig ve ark.²⁶ daha önce geleneksel anti-inflamatuar tedavilere yanıt vermeyen 27 hastanın 30 gözüne topikal bevasizumab uygulamışlar ve ortalama vaskülarize alanda %61 ve damar çapında %24 azalma kaydetmişlerdir. Aynı zamanda maksimum etkinin daha önceki hayvan çalışmalarıyla uyumlu olarak neovaskülarizasyonun erken dönemlerinde bevasizumab uygulandığında görüldüğünün altını çizmişlerdir. Daha sonra yapılan insan çalışmaları da topikal bevasizumabın korneal neovaskülarizasyonu azaltmada etkin olduğunu desteklemiştir.^{24,44,45} Dastjerdi ve ark.⁴⁵ klinik olarak stabil neovaskülarizasyona sahip 10 hastanın 10'unda ortalama neovaskülarize alanda %47,1 azalma ve damar çapında %54,1 azalma gözlemlemişlerdir. Bununla beraber topikal bevasizumab uygulanması daha sonra ortaya çıkabilecek artmış korneal epitelyal yan etki riskiyle beraberdir.⁴⁶

Subkonjonktival bevasizumab tedavisi de gelecek vaad eden sonuçlar ortaya koymuştur. Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalar, subkonjonktival bevasizumab tedavisi sonrası neovaskülarizasyonda ve oküler doku VEGF düzeylerinde ciddi bir azalma olduğunu göstermiştir.^{13,15} Chu ve ark.⁴⁷ korneal neovaskülarizasyona sekonder lipid keratopatisi olan 18 hastaya aylık olarak subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonu uygulamışlar, korneal neovaskülarizasyon ve lipid depozisyonunda önemli bir azalma olduğunu kaydetmişlerdir. Benayoun ve ark.⁴⁸ subkonjonktival bevasizumabın etkinliğini iyileşme süreci tamamlanmış korneal ülserler, kronik inflamatuvar hastalıklar ve yanık sonrası gelişen korneal iskemi gibi farklı oküler yüzey hastalığı olan 11 hastada değerlendirmişlerdir. Tüm hastalara tek doz 2,5 mg (0,1 ml) bevasizumab subkonjonktival olarak uygulanmış ve enjeksiyon sonrası 1. ayda korneal neovaskülarizasyonda %25'e varan azalma kaydetmişlerdir. Çeşitli nedenlerle korneal neovaskülarizasyon gelişmiş 30 hastaya yapılan bir çalışmada ise, hastalar rastgele 2 gruba ayrılmış ve 1. gruba 2,5 mg (0,1 ml) subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonu, 2. gruba %0,9 salin solüsyonu birer ay arayla 3 kez uygulanmıştır. Korneal neovaskülarizasyonun bevasizumab grubunda anlamlı olarak azaldığı görülürken; görme keskinliği, santral kornea kalınlığı, göz içi basıncı ve endotel hücre sayısı gibi veriler iki grup arasında benzer bulunmuştur.⁴⁹ Majör ve minör korneal neovaskülarizasyonu olan 10 hasta ile yapılan bir çalışmada ise uygulanan 2,5 mg (0,1 ml) subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonu iyi tolere edilmiş ve enjeksiyondan 3 ay sonrasına kadar neovaskülarizasyonda azalma görülmüştür.¹⁸ Daha sonra yapılan bir çok çalışma subkonjonktival bevasizumab uygulanmasının korneal neovaskülarizasyonu azalttığını desteklemiştir.^{17,18,50,51,52} You ve ark.¹⁷ ise 2,5 mg (0,1 ml) ve 5 mg (0,2 ml) subkonjonktival bevasizumabın neovaskülarizasyon üzerindeki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 5 mg (0,2 ml) olarak uygulanan bevasizumabın korneal neovaskülarizasyonu arttırdığını savunmuşlardır. Buna karşın, Gültekin ve ark.⁵³ yaptıkları bir çalışmada 15 hastanın 9'una 2,5 mg (0,1 ml) ve 6'sına 5 mg (0,2 ml) dozunda aylık subkonjonktival bevasizumab

enjeksiyonu uygulamışlardır. Üç defa 2,5 mg (0,1 ml) enjeksiyon yapılmasına rağmen etki görülmeyen 4 hastada doz artırılarak 5 mg (0,2 ml) dozunda 3 kez daha uygulanmış ve sonuç olarak korneal vaskülarizasyonda %21 oranında bir azalma olduğunu görmüşlerdir. Acar ve ark.⁵⁴ ise çalışmalarında, 14 hastaya 2,5 mg (0,1 ml) dozunda ve 10 hastada 5 mg (0,2 ml) dozunda uygulayarak iki farklı dozun etkinliğini karşılaştırmışlardır. Enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda yapılan kontrollerde iki grup arasında neovaskülarizasyonun gerileme oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını görmüşler ve bu gerilemenin uygulanan doz ile bağlantılı olmadığını sonuca varmışlardır.

Subkonjonktival enjeksiyonun topikalden daha etkin olduğu ise henüz netlik kazanmamıştır. Bir çalışmada, kornea transplantasyonu uygulanmış yüksek riskli fare korneal greft modellerine subkonjonktival ya da topikal bevasizumab uygulanmış, neovaskülarizasyondaki azalma subkonjonktival uygulama yapılan grupta daha başarılı bulunmuştur. Bundan başka, sadece subkonjonktival uygulama, greft reddi oranını azaltmıştır. Sağlam greft oranı subkonjonktival uygulanan grupta %33 iken kontrol grubu ve topikal bevasizumab uygulanan grupta %0 bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak topikal uygulanan bevasizumabın yeterli düzeyde korneal endotelinden geçmediği kanısına varılabilir.⁵⁵ Öte yandan topikal bevasizumab uygulanmasının korneal neovaskülarizasyonu azalttığına dair birçok çalışma yapılmıştır.^{26,27,56,57} Belki de fare çalışmasında yeterli dozda uygulanmadığı için bu sonuçlarla karşılaşılmış olabilir çünkü bevasizumabın subkonjonktival uygulandığındaki etkisinin görülebilmesi için topikal uygulandığında daha yüksek dozlarda uygulanması gerekmektedir.⁵⁵ Buna karşın Rocher ve ark.⁵⁸ sıçanlarda yaptıkları bevasizumab yerine sıçan anti-VEGF antikollarını kullandıkları çalışmalarında daha önceden yapılan fare çalışmasına benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Kontrol grubuyla kıyasladıklarında subkonjonktival enjeksiyonun neovasküler alanın %20'sinden fazlasında, topikal uygulamanın ise %15'inde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Daha önceki çalışmayla kıyaslandığında subkonjonktival ve topikal enjeksiyonunun greft reddini azaltmada benzer etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Özetle deneysel modeller her iki metodda korneal neovaskülarizasyonu azaltmada etkindir fakat eşit etkinin sağlanabilmesi için düşük doz subkonjonktival uygulamaya karşın yüksek dozda topikal uygulama gerekmektedir.⁵⁵ Subkonjonktival uygulamanın daha sonra bahsedilecek olan kendine özgü riskleri vardır. Ortak bir kaniye varabilmek için her iki uygulamanın güvenlik profiline karşılaştırıldığı daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

İntraoküler Uygulama ve Diğer Yöntemler

Korneal neovaskülarizasyon inhibisyonu için bevasizumabın intraoküler uygulanmasıyla ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda farelerde yapılan çalışmalarda, intraoküler bevasizumab uygulanmasının (intravitreal ya da intrakamaral) korneal neovaskülarizasyonu engellemede subkonjonktival uygulamadan daha etkin olduğu gösterilmiştir.^{59,60} Avisar ve ark.⁵⁹ intravitreal ya da intrakamaral bevasizumab enjeksiyonun

farelerde enjeksiyon sonrası 10 güne kadar etkin bir şekilde neovaskülarizasyonu azalttığını göstermişlerdir. Derin intrastromal bevasizumab enjeksiyonu uygulandığında derin stromada dramatik regresyon gösteren ve 6 ay içinde nüksetmeyen neovaskülarizasyon görülmüştür.⁶¹ Regresyon diğer enjeksiyon yöntemlerine göre daha iyi sonuçlar oluşturmuştur çünkü bevasizumab stromada daha iyi terapötik düzeylere ulaşmıştır. Elbette intrakorneal enjeksiyonun güvenilirliği de stromada yüksek bevasizumab seviyelerine neden olduğu için daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Yan Etki ve Komplikasyonlar

İn vitro güvenlik profili çalışmaları göstermiştir ki, bevasizumabın insan kornea hücrelerinde 4 mg/ml konsantrasyona kadar sitotoksik etkisi yoktur.^{62,63} İn vivo çalışmalarda gösterilen komplikasyonlar literatürde daha yaygındır. Bevasizumab ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, araştırmacılar bevasizumabı yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde sistemik olarak uygulamışlardır. İntravenöz uygulanmasında özellikle kanser hastalarında inme, miyokard infarktüsü gibi trombotik olaylarda artış meydana gelmektedir.⁶⁴ Sistemik kullanılan bevasizumabın konsantrasyonu, oküler enjeksiyonlarda kullanılanın 500 katıdır fakat oküler uygulama da (topikal, subkonjonktival, intravitreal) yan etkilere neden olur. İntravitreal bevasizumab enjeksiyonu uygulanan hastaların %24,1'inde en az bir ciddi sistemik yan etki görülmüştür.⁶⁵ Tavşanlarda yapılan çalışmalarda intravitreal ve subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonları ilacın yüksek plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. Bir göze yapılan enjeksiyonun sistemik dolaşım yoluyla diğer gözü de etkileyebileceği düşüncesi savunulmuştur.⁶⁶

Bevasizumabın topikal uygulanması, doz ve tedavi süresine bağlı olarak artmış kornea epitel defekti riskiyle birlikte görülmektedir. Kim ve ark.²⁹ 7 hastanın 10 gözüne 3 ay boyunca günde iki kez %1,25 topikal bevasizumab uygulmuş, 6 gözde tedavinin 2. ayında, epitel ve bazal membran arasındaki adezyonun bozulmasına bağlı olarak epitelyopati geliştiğini görmüşlerdir. Uygulama süresini 3 haftaya indiren ve %1 gibi daha az bir doz uygulayan Dastjerdi ve ark.⁴⁴ ortalama vasküler alanda %47 azalma gibi umut vaat eden bir sonuç elde ederken hiçbir yan etkiyle karşılaşmamışlardır. Koenig ve ark. topikal bevasizumabı Kim ve ark. göre %0,5 gibi daha düşük bir dozda uygulamışlar ve daha düşük yeni korneal epitelyal defekt insidansı kaydetmişlerdir (%17,7 Kim ve ark., %60 Koenig ve ark.).³¹ Bütün bu çalışmalar birlikte ele alındığında, kısa tedavi süreleri ve daha düşük bir doz ile bu tedavinin güvenlik profili geliştirilebilir. Daha geniş çaplı, randomize, kontrollü klinik çalışmalar bunu onaylamak ve güvenli olan en az dozu belirlemek için gereklidir. Bevasizumab ile topikal tedavi sonrası bulunan epitelyopati için açıklama anti-VEGF ajanlar tarafından korneal yara iyileşmesinin baskılanmasıdır. VEGF korneal defekt iyileşmesinde yer alan karmaşık mekanizmada kilit rol oynar.⁴³ Kim ve ark.⁶⁷ tavşanlarda topikal bevasizumab uygulanmasını takiben korneal yara iyileşmesinde yavaşlama olduğunu görmüşlerdir. Bevasizumab yüzey integrinlerinin ve kollajenin

ekspresyonunu azaltarak kornea hücrelerinin adhezyonunu azaltır ve bu uzamış iyileşme sürecinde spontan kornea epitelyal defektlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu yan etki önceden var olan defekte sahip kornealarda da kornea neovaskülarizasyonu tedavisinde sorundur. Bevasizumabın subkonjonktival olarak kullanıldığı birçok klinik çalışmada ciddi herhangi bir yan etki ile karşılaşmadığı bildirilmiştir. Az sayıda çalışmada ise subkonjonktival hemoraji ve korneal epitelyal defektler gibi komplikasyonlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir.^{17,46} Daha ciddi olan glob perforasyonu ve okülokardiak refleks gibi komplikasyonlar da subkonjonktival bevasizumab enjeksiyonu sonrası bildirilmiştir.^{68,69} Buna karşın, subkonjonktival enjeksiyon yöntemi diğer ilaç uygulama yöntemlerine nazaran daha yaygın uygulanan ve göreceli olarak daha az yan etkiye sahip bir yöntemdir. Lichtinger ve ark.⁷⁰ korneal neovaskülarizasyon tedavisinde birlikte uygulanan subkonjonktival ve intrakorneal bevasizumab enjeksiyonu sonrası endotel hücre sayısındaki değişimi 10 hasta üzerinde incelemişler ve hastalara 4-5 hafta süresince 3 kez bevasizumab 25 mg/ml (1,25 mg/0,05 ml subkonjonktival ve 1,25 mg/0,05 ml intrastromal) enjeksiyonu uygulamışlardır. Tedavi öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. ayda, 3. ayda ve 6. aylarda speküler mikroskopi ile endotel hücre sayımı yapılmış ve enjeksiyon öncesi endotel hücre sayısı ile enjeksiyon sonrası endotel hücre sayısı arasında anlamlı bir değişikliğe rastlanmamışlardır.

Bevasizumabın intravitreal yan etkileri ise daha geniş bir yelpazede görülmektedir. Bildirilen komplikasyonlar arasında korneal abrazyonlar, infiltratif keratit, stromal ödem, retina pigment epiteli yırtığı, ani görme kaybı, lens hasarı, vitritis, vitreus hemorajisi, endoftalmi, hipertansiyon ve miyokard infarktüsü görülmüştür.^{71,72,73} Bu yan etkilerin büyük bir kısmı retinal bozukluklar nedeniyle intravitreal uygulanması sırasında ortaya çıkmıştır. Belki de korneal anjiyogenezisi azaltma amacıyla intravitreal uygulandığında yan etki profili değişiklik gösterebilir. Bu kadar geniş yan etki spektrumuna rağmen intravitreal bevasizumab, düşük komplikasyon insidansı ile yıllardır uygulanmaktadır. İntravitreal bevasizumabın güvenlik profili, uluslararası intravitreal bevasizumab güvenlik anketinde %0,21 olarak bulunmuştur.^{74,75} Fakat yine de oküler ve sistemik yan etkileri hastalara anlatılmalı, intravitreal enjeksiyonun da sistemik dolaşıma karıştığı ve kan basıncı değişikliklerine ve buna bağlı serebrovasküler komplikasyonlara neden olabileceği vurgulanmalıdır.

Sonuç

Bevasizumab, retinal anjiyogenezis tedavisinde etkinliğini kanıtladıktan sonra kornea neovaskülarizasyon tedavisinde de büyük umut yaratmıştır. Bevasizumabın korneal neovaskülarizasyonu azaltmadaki etkisi diğer anti-VEGF ajanlara göre üstün gözükmektedir. Anti-VEGF ajanlar, yeni oluşan korneal damarların endotel hücrelerinin zaman içerisinde perisitlerle ve düz kas hücreleriyle kaplandığı için eski neovaskülarizasyondan ziyade aktif, yeni neovaskülarizasyonda daha etkin rol oynamaktadır.

Bevasizumabın kornea neovaskülarizasyonunu azaltmada uygulama yöntemi olarak topikal, subkonjonktival, intrakorneal ve intraoküler uygulama denenmiş ve bunlardan en çok topikal ve subkonjonktival uygulamaya dair çalışma yapılmıştır. Günümüzde de topikal ve subkonjonktival uygulama en çok uygulanma şekli olsa da bu iki uygulama yönteminin birbirine üstünlüğü henüz netlik kazanmamıştır. Bugüne kadar yapılmış çalışmaların çoğunluğu subkonjonktival uygulamanın daha etkin olduğunu desteklemekte ya da bevasizumabın subkonjonktival uygulandığındaki etkisinin görülebilmesi için topikal uygulandığında daha yüksek dozlarda uygulanması gerektiği yönündedir. Ancak tüm terapötikler gibi klinik ortamda güvenle kullanılabilmesi için önce güvenli doz ve uygulama yöntemleri geliştirilmelidir. Bevasizumabın korneal neovaskülarizasyon inhibisyonu üzerinde kilit terapötik ilaç olabilmesi için klinik olarak daha fazla, büyük, randomize, kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Del Monte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:588-598.
- Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:242-249.
- Ambati BK, Nozaki M, Singh N, Takeda A, Jani PD, Suthar T, Albuquerque RJ, Richter E, Sakurai E, Newcomb MT, Kleinman ME, Caldwell RB, Lin Q, Ogura Y, Orecchia A, Samuelson DA, Agnew DW, St Leger J, Green WR, Mahasreshti PJ, Curiel DT, Kwan D, Marsh H, Ikeda S, Leiper LJ, Collinson JM, Bogdanovich S, Khurana TS, Shibuya M, Baldwin ME, Ferrara N, Gerber HP, De Falco S, Witta J, Baffi JZ, Raisler BJ, Ambati J. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature.* 2006;443:993-997.
- Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular neovascularization: an epidemiologic review. *Surv Ophthalmol.* 1998;43:245-269.
- Bachmann BO, Bock F, Wiegand SJ, Maruyama K, Dana MR, Kruse FE, Luetjen-Drecoll E, Cursiefen C. Promotion of graft survival by vascular endothelial growth factor a neutralization after high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:71-77.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285:1182-1186.
- Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. *Cornea.* 2003;22:273-281.
- Bock F, König Y, Dietrich T, Zimmermann P, Baier M, Cursiefen C. Inhibition of angiogenesis in the anterior chamber of the eye. *Ophthalmologie.* 2007;104:336-344.
- Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 2011;56:95-113.
- Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006;19:361-372.
- Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, Goldbaum M, Katz B, Guyer D. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1606-1611.
- Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Bunce C, Xing W; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ.* 2010;340:2459.
- Oh JY, Kim MK, Shin MS, Lee HJ, Lee JH, Wee WR. The anti-inflammatory effect of subconjunctival bevacizumab on chemically burned rat corneas. *Curr Eye Res.* 2009;34:85-91.
- Oh JY, Kim MK, Wee WR. Subconjunctival and intracorneal bevacizumab injection for corneal neovascularization in lipid keratopathy. *Cornea.* 2009;28:1070-1073.
- Papathanassiou M, Theodosiadis PG, Liarakos VS, Rouvas A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Vergados IA. Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival bevacizumab in an animal model. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:424-431.
- Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, Amiran MD, Slomovic AR. Combined use of subconjunctival and intracorneal bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea.* 2011;30:1110-1114.
- You IC, Kang IS, Lee SH, Yoon KC. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:653-658.
- Zaki AA, Farid SF. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:868-871.
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333:328-335.
- Avila MP, Farah ME, Santos A, Carla L, Fuji G, Rossi J, Nau J. Three-year safety and visual acuity results of epimacular 90 strontium/90 yttrium brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2011;32:10-18.
- Hosseini H, Khalili MR. Therapeutic potential of bevacizumab (Avastin) in herpetic stromal keratitis (HSK) *Med Hypotheses.* 2007;69:568-570.
- Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, Yazdchi T, Sedaghat A, Noori F. Bevacizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:745-748.
- Hosseini H, Nejabat M, Khalili MR. Bevacizumab (Avastin) as a potential novel adjunct in the management of pterygia. *Med Hypotheses.* 2007;69:925-927.
- Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim TI. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology.* 2008;115:33-38.
- Kim TI, Kim SW, Kim S, Kim T, Kim EK. Inhibition of experimental corneal neovascularization by using subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin) *Cornea.* 2008;27:349-352.
- Koenig Y, Bock F, Horn F, Kruse F, Straub K, Cursiefen C. Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1375-1382.
- Lee SH, Leem HS, Jeong SM, Lee K. Bevacizumab accelerates corneal wound healing by inhibiting TGF-beta2 expression in alkali-burned mouse cornea. *BMB Rep.* 2009;42:800-805.
- Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Carvounis PE, Kivilcim M, Ren M, Lake JC, Chévez-Barrios P. Inhibition of experimental corneal neovascularisation by bevacizumab (Avastin) *Br J Ophthalmol.* 2007;91:804-807.
- Cursiefen C, Hofmann-Rummelt C, Kuchle M, Schlötzer-Schrehardt U. Pericyte recruitment in human corneal angiogenesis: an ultrastructural study with clinicopathological correlation. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:101-106.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-2816.
- Durukan AH, Kurt B, Erdurman FC, Dağlı O, Mumcuoğlu T, Karaca U, Hürmeriç V. Deneysel Kornea Neovaskülarizasyonu Modelinde Subkonjonktival Bevasizumab ve Pegaptinib Sodyum Enjeksiyonunun Erkinliğinin Karşılaştırılması. *Türk Oftalmoloji Dergisi.* 2009;39:349-354.
- Hosseini H, Nejabat M. A potential therapeutic strategy for inhibition of corneal neovascularization with new anti-VEGF agents. *Med Hypotheses.* 2007;68:799-801.
- Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents. *Eye.* 2008;22:1330-1336.

34. Dursun A, Arici MK, Dursun F, Ozec AV, Toker MI, Erdogan H, Topalkara A. Comparison of the effects of bevacizumab and ranibizumab injection on corneal angiogenesis in an alkali burn induced model. *Int J Ophthalmol*. 2012;5:448-451.
35. Akar EE, Oner V, Küçükerdönmez C, Aydın Akova Y. Comparison of subconjunctivally injected bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib for inhibition of corneal neovascularization in a rat model. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:136-140.
36. Papatthanasious M, Theodoropoulos S, Analitis A, Tzonou A, Theodosiadis PG. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: a meta-analysis. *Cornea*. 2013;32:435-444.
37. Cursiefen C, Küchle M, Naumann GO. Angiogenesis in corneal diseases: histopathologic evaluation of 254 human corneal buttons with neovascularization. *Cornea*. 1998;17:611-613.
38. Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2514-2522.
39. Motiejūnaite R, Kazlauskas A. Pericytes and ocular diseases. *Exp Eye Res* 2008;86:171-177.
40. Lin CT, Hu FR, Kuo KT, Chen YM, Chu HS, Lin YH, Chen WL. The different effects of early and late bevacizumab (Avastin) injection on inhibiting corneal neovascularization and conjunctivalization in rabbit limbal insufficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:6277-6285.
41. Gee MS, Procopio WN, Makonnen S, Feldman MD, Yeilding NM, Lee WM. Tumor vessel development and maturation impose limits on the effectiveness of anti-vascular therapy. *Am J Pathol*. 2003;162:183-193.
42. Chen WL, Chen YM, Chu HS, Lin CT, Chow LP, Chen CT, Hu FR. Mechanisms controlling the effects of bevacizumab (avastin) on the inhibition of early but not late formed corneal neovascularization. *PLoS One*. 2014;9:e94205. doi: 10.1371/journal.pone.0094205.
43. DeStafeno JJ, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:834-836.
44. Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:281-284.
45. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, Hamrah P, Jurkunas UV, Pineda R 2nd, Pavan-Langston D, Dana R. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:381-389.
46. Yan J, Zeng Y, Jiang J, Zhou J, Yin Z, Wang Z, Zhu P. The expression patterns of vascular endothelial growth factor and thrombospondin 2 after corneal alkali burn. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2007;60:105-109.
47. Chu HS, Hu FR, Yang CM, Yeh PT, Chen YM, Hou YC, Chen WL. Subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization associated with lipid deposition. *Cornea*. 2011;30:60-66.
48. Benayoun Y, Adenis JP, Casse G, Forte R, Robert PY. Effects of subconjunctival bevacizumab on corneal neovascularization: results of a prospective study. *Cornea*. 2012;31:937-944.
49. Petsoglou C, Balaggan KS, Dart JK, Bunce C, Xing W, Ali RR, Tuft SJ. Subconjunctival bevacizumab induces regression of corneal neovascularisation: a pilot randomised placebo-controlled double-masked trial. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:28-32.
50. Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea*. 2008;27:992-995.
51. Gueudry J, Richez E, Tougeron-Brousseau B, Genevois O, Muraine M. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *J Fr Ophtalmol*. 2010;33:630-636.
52. Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1577-1579.
53. Gültekin BŞ, Gündüz ÖU, Kanpolat A. Korneal Neovaskularizasyonda Subkonjonktival Bevasizumab enjeksiyonu. *Medikal Network Oftalmoloji* 2010;17:197-201.
54. Acar BT, Halil E, Acar S. The effect of different doses of subconjunctival bevacizumab injection on corneal neovascularization. *Int Ophthalmol*. 2013;33:507-513.
55. Hashemian MN, Z-Mehrjardi H, Moghimi S, Tahvildari M, Mojazi-Amiri H. Prevention of corneal neovascularization: comparison of different doses of subconjunctival bevacizumab with its topical form in experimental rats. *Ophthalmic Res*. 2011;46:50-54.
56. Dastjerdi MH, Saban DR, Okanobo A, Nallasamy N, Sadrai Z, Chauhan SK, Hajrasouliha AR, Dana R. Effects of topical and subconjunctival bevacizumab in high-risk corneal transplant survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2411-2417.
57. Dastjerdi MH, Sadrai Z, Saban DR, Zhang Q, Dana R. Corneal penetration of topical and subconjunctival bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8718-8723.
58. Rocher N, Behar-Cohen F, Pournaras JA, Naud MC, Jeanny JC, Jonet L, Bourges JL. Effects of rat anti-VEGF antibody in a rat model of corneal graft rejection by topical and subconjunctival routes. *Mol Vis*. 2011;17:104-112.
59. Avisar I, Weinberger D, Kremer I. Effect of subconjunctival and intraocular bevacizumab injections on corneal neovascularization in a mouse model. *Curr Eye Res*. 2010;35:108-115.
60. Dratviman-Storobinsky O, Lubin BC, Hasanreisoglu M, Goldenberg-Cohen N. Effect of subconjunctival and intraocular bevacizumab injection on angiogenic gene expression levels in a mouse model of corneal neovascularization. *Mol Vis*. 2009;15:2326-2338.
61. Hashemian MN, Zare MA, Rahimi F, Mohammadpour M. Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior lamellar keratoplasty, a novel technique. *Cornea*. 2011;30:215-218.
62. Chalam KV, Agarwal S, Brar VS, Murthy RK, Sharma RK. Evaluation of cytotoxic effects of bevacizumab on human corneal cells. *Cornea*. 2009;28:328-333.
63. Yoeruek E, Spitzer MS, Tatar O, Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells. *Cornea*. 2007;26:977-982.
64. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-372.
65. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
66. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, Kimura E, Fujii S, Shinomiya K, Nugent AK, Hirooka K, Baba T. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4807-4813.
67. Kim TI, Chung JL, Hong JP, Min K, Seo KY, Kim EK. Bevacizumab application delays epithelial healing in rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4653-4659.
68. Gadhari SS. Evaluation of 19 cases of inadvertent globe perforation due to periocular injections. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:103-107.
69. Kayikcioglu O, Kayikcioglu M, Erakgun T, ve ark. Electrocardiographic changes during subconjunctival injections. *Int Ophthalmol*. 1999;23:37-41.
70. Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, Amiran MD, Elbaz U, Slomovic AR. Corneal endothelial safety following subconjunctival and intrastromal injection of bevacizumab for corneal neovascularization. *Int Ophthalmol*. 2014;34:597-601.
71. Bidot ML, Malvitte L, Bidot S, Bron A, Cruzot-Garcher C. Efficacy of three intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34:376-381.
72. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, Kamei M, Ikuno Y, Oshima Y, Sawa M, Tsujikawa M, Kusaka S, Tano Y. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:372-376.
73. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383-390.
74. Awadein A. Subconjunctival bevacizumab for vascularized rejected corneal grafts. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1991-1993.
75. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-1349.