

Neovasküler Glokom ile Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün İlişkisi ve Anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörlerinin Tedavideki Yeri

The Association of Vascular Endothelial Growth Factor and Neovascular Glaucoma and the Role of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Treatment: Review

Dr. Uğur KEKLIKÇİ,^a
Dr. Süleyman ÇİFTÇİ,^a
Dr. Kaan ÜNLÜ^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
DİYARBAKIR

Geliş Tarihi/Received: 26.09.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Uğur KEKLIKÇİ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, DİYARBAKIR
ukeklikci@yahoo.com

ÖZET Neovasküler glokomun (NVG) temel patogenezi iris yüzeyinde ve açıda yeni damar oluşumudur. Yeni damar oluşumuna fibrovasküler membran eşlik eder. Bu fibrovasküler doku büzüşme eğilimindedir ve irisi trabeküler ağa doğru çeker. Bunun sonucunda periferik ön yapışıklıklar gelişir ve açı kapanır. Neovasküler glokom, tedavisi zor bir hastalıktır, özellikle ikincil sineşial açı kapanması glokomu gelişmişse tedavi çoğunlukla başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Panretinal fotokoagülasyon ve kriyoterapi uygulaması anterior ve posterior yeni damar oluşumunun gerilemesinde etkili olabilir. Ancak göz içi basıncı (GİB) genellikle istenen düzeye indirilemez. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) en önemli yeni damar oluşumu uyarıcısıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü, in vitro endotelial hücre özgün mitojeni ve çeşitli in vivo modellerde anjiyojenik uyarıcıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü endotelial hücre kültürüne eklendiğinde, de novo kan damarı oluşumunu desteklemesinin yanı sıra endotelial hücrelerin çoğalmasını ve göçünü de içeren yeni kan damarı oluşumundaki basamakların çoğunu tetiklemektedir. Neovasküler glokom tedavisinde anti-VEGF ajanların kullanımıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde en az üç VEGF inhibitörü, oküler hastalıklar için ileri klinik geliştirme aşamasında olup (bevacizumab, sodyum pegaptanib, ranibizumab) daha fazla klinik uygulamaya girmek için sırada beklemektedir. Son zamanlarda NVG tedavisinde vitreus içi bevacizumab (VİB) uygulanmaya başlanmıştır. Bevacizumab VEGF'nin bütün izoformlarına yüksek afinite ile bağlanan bir rekombinant insan antikorudur. Oküler dokularda vasküler geçirgenliği ve yeni damarlanma aktivitesini etkili bir şekilde düşürerek, tedavide anatomik ve fonksiyonel bir başarı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab; neovasküler glokom; vasküler endotelial büyüme faktörü

ABSTRACT Principal pathogenesis of neovascular glaucoma is neovascularization of iris and anterior chamber angle. A fibrovascular membrane accompanies neovascularization. This fibrovascular membrane has a tendency to contract and then tent the iris toward the trabecular meshwork. The process has ending with peripheral anterior synechiae (PAS) and angle-closure occurs. The management of neovascular glaucoma (NVG) is difficult and disappointing, especially after development of secondary synechial angle-closure glaucoma. Panretinal photocoagulation and cryotherapy may be effective in the regression of anterior and posterior segment neovascularization; however, generally adequate reduction of intraocular pressure could not be achieved. The principal stimulator factor of neovascularization is vascular endothelial growth factor (VEGF). Vascular endothelial growth factor is an endothelial cell-specific mitogen in vitro and an angiogenic inducer in a variety of in vivo models. Vascular endothelial growth factor not only supports de-novo formation of new vessels, but also triggers multiple steps of angiogenesis including proliferation and migration of endothelial cells in endothelial cell culture. Successful results have been accomplished by the use of anti VEGF's in management of the NVG. Currently at least three anti-VEGF (bevacizumab, sodyum pegaptanib, ranibizumab) are at advanced clinical development for ocular disorders and expected to incur further clinical application. Recently intravitreal bevacizumab has been used in treatment of neovascular glaucoma. Bevacizumab is recombinant human antibody binding high affinity to all isoforms of VEGF. Intravitreal bevacizumab efficiently reduces vascular permeability and neovascular activity in ocular tissue and provides a successful anatomical and functional result in treatment.

Key Words: Bevacizumab; glaucoma, neovascular; vascular endothelial growth factors

Neovasküler glokomun patofizyolojisi ve tedavisi konusunda bildiklerimiz son 20 yılda çok artmıştır.^{1,2} Neovasküler glokom konusunda gelinen son nokta anjiyogenezisin temel mekanizmalarına dayanmaktadır. Son yıllarda bu konuyla ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.²⁻⁶

Vasküler endotelial büyüme faktörü güçlü bir vasküler endotelial mitojendir. Bu homodimerik proteinin 45 kD moleküler ağırlığı vardır ve bir seri oküler hastalıkta (örn. diabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu) suçlanmaktadır.^{7,8}

Son zamanlarda NVG tedavisinde vitreus içi bevacizumab (VİB) uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda VİB tedavisinin oküler dokularda vasküler geçirgenliği ve yeni damarlanma aktivitesini etkili bir şekilde düşürdüğü, anatomik ve fonksiyonel bir başarı sağladığı rapor edilmiştir.^{3,4,9-15}

KLİNİK TABLO

Klasik bir NVG olgusunda gözde ağrı ve fotofobi vardır. Görme keskinliği çoğu zaman parmak sayma veya el hareketi düzeyinde ve GİB 60 mm Hg'nın üstündedir. Konjonktival konjesyon ve bulanık kornea gelişir. İriste yeni damar oluşumları bulanık korneadan bile sıklıkla seçilebilir.

Göz içi basıncı belirgin olarak yüksektir. Hasta genç ve endotel sağlam ise kornea, GİB'nin 60 mmHg ve üstü olduğu basınçta dahi saydam kalabilir. Eğer alttaki hastalık makülayı çok fazla etkilememişse görme keskinliği 20/40 ve üstünde olabilir. Neovasküler glokom ne kadar erken safhada yakalanırsa tedavisi de o kadar başarılı olur. Yeni başlamış NVG'un ilk gözlenebilen bulgusu pupil kenarında, yeni ince damar püskülleridir. Bu damarlar büyür ve glomerülü andıran bir şekle bürünürler.^{1,2,16}

Bütün normal damarlar skleral spurun altında kalır. Eğer bir damar skleral spur üzerinden geçerek trabeküler ağa ulaşıyorsa patolojiktir. Açıdaki yeni damar oluşumları trabeküler ağın önemli bir kısmını örtmedikçe göz içi basıncı yükselmez. Yeni damar oluşumlarına gonyoskopi ile gözlenemeyen fibrovasküler membran eşlik eder. Fibrovasküler membran nedeniyle açı kapanmadan

sekonder açık açılı glokom gelişir. Neovasküler glokom ilerledikçe fibrovasküler membran büzüşür ve irisi trabeküler ağa doğru çekerek periferik ön yapışıklığa neden olur.^{1,2} İlerlemiş iris neovaskülarizasyonu vakalarında arka yapışıklık ve katarakt gözlenebilir. Yapışık kapalı alanlar birleşir ve total açı kapanması oluşur. Düz bir hat şeklinde iridokorneal adezyon çizgisi görülür. Bu çizgi NVG için patognomoniktir.

İris neovaskülarizasyonu sonucu günler içinde açı kapanabilir ya da yıllar sonra bile açı etkilenmeyebilir ve hastalık durağan kalabilir. Yıllar süren durağan dönemden sonra aniden aktifleşebilir. Neovasküler glokomun klinik tablosuna bakarak alttaki birincil hastalık ayırt edilemez, her NVG vakasının kendine özgü bir ilerleyişi vardır. Ancak santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) sonucu oluşan iris neovaskülarizasyonu daha hızlı seyredir. Santral retinal ven tıkanıklığı sonucu gelişen yeni damarlar diabetik retinopati sonucu oluşan yeni damarlara göre daha büyük, kaba ve düzensizdir. İris neovaskülarizasyonu (örn. Panretinal fotokoagülasyon ile) tamamı ile stabil hale gelip gerileyebileceği halde açıda yapışıklık gerilemez.

Klinik olarak neovaskülarizasyon görülmeden önce floresein anjiyografi yapılırsa, anjiyografide vasküler endotel hücre bozukluğuna bağlı olarak floresein sızıntısı gözlenir. Bu yüzden NVG klinik tanı ve araştırmasında iris floresein anjiyografi önemlidir.^{1,2,16}

Ayırıcı tanıda hastalığın iki aşaması göz önüne alınmalıdır: bunlar sadece iris neovaskülarizasyonun olduğu erken safha ve GİB artışı, bulanık kornea ve vasküler konjesyonun olduğu hastalığın geç safhasıdır. Ayırıcı tanıda; Fuchs' Heterokromik İridosiklit, Pseudoexfoliasyon sendromu, akut iridosiklit, akut açı kapanması glokomu, göziçi tümörler, travma-kanama, süregen retinal dekolman, diğer dejeneratif durumlar ve karotiko-kavernöz fistül göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,2,16}

Neovasküler glokomun tedavisinde cerrahi ve ilaç tedavisi yanında panretinal fotokoagülasyon, endofotokoagülasyon, panretinal kriyoterapi, goniofotokoagülasyon, siklodestrüktif prosedürler (siklokriyoterapi, siklodiatemi, direkt lazer

siklofotoko agulasyon, transskleral Neodymium:YAG lazer siklofotokoagulasyon) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda antiVEGF ajanlar da NVG tedavisinde önem kazanmaktadır.^{1-5,16}

PATOGENEZ

Yeni damar oluşumu, normal gelişme sürecinde olduğu gibi iris neovaskülarizasyonu gelişiminde de aynı süreci takip eder. Anjiyojenik uyarının etkisiyle önce mikrovasküler yapılar genişler ve geçirgenlik artar (1.evre). Kapiller ve venüldeki endotel hücrelerden enzimler (metalloproteinler, tip 4 kollejenazlar, serin proteazlar) salgılanıp alttaki bazal membran ve ekstrasellüler matriks yapısı yıkılır (2.evre). Anjiyojenik uyarıya doğru psödopodal çıkıntılar oluşur (3. evre). Komşu dokudaki endotel hücreler anjiyojenik uyarıya doğru göç ederken, daha uzaktaki hücreler ise çoğalmaya başlar. Endotel hücreleri uzar ve lümeni oluşturur. Sonuçta yeni bazal membran oluşur, perisitler yeni kapiller damarların etrafını sarar ve olgun yeni damarlar meydana gelir (4.evre). Son olarak uç noktalarda lümen oluşumu ile birlikte dallanma olur (5.evre). Patolojik anjiyogenez ile fizyolojik anjiyogenez arasındaki fark, patolojik formda yeni damarlanmanın kontrolsüz olmasıdır.¹

NVG NEDENLERİ

Neovasküler glokom vakalarının %43'ü diabetik retinopatiye, %37'si SRVT'na, kalan kısmın ise başta karotid oklüzif hastalık olmak üzere diğer nedenlere bağlı olduğu sanılmaktadır. Bunlar arasında diabetik retinopati hastalarda katarakt cerrahisi, vitrektomi, santral retinal arter tıkanıklığı, retina dekolmanı, üveit, malign melanom, retinoblastom, metastatik tümörler ve retiküler hücreli sarkom gibi göziçi tümörler sayılabilir.^{1,2}

VEGF

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yeni damarlanma uyarıcısıdır. Damar geçirgenliğini sağlamada histaminden 50.000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır.¹⁷ Tümörleri besleyen kan damarlarının geçirgenliğini sağlayan güçlü bir medyatör olduğundan ilk keşfedildiğinde vasküler geçirgenlik

faktörü olarak anıldı. Daha sonraları anjiyogenezde VEGF'nin rolü, deneysel çalışmalarda VEGF allel kaybının anormal vasküler gelişime ve erken embriyo ölümüne neden olmasıyla görülmüştür.¹⁸ Bu faktör güçlü bir in vitro endotelial hücre büyümesi ve in vivo yeni damarlanma uyarıcısıdır.¹⁹

Vasküler endotelial büyüme faktörü endotelial hücre kültürüne eklendiğinde, de novo kan damarı oluşumunu desteklemesinin yanı sıra endotelial hücrelerin çoğalmasını ve göçünü de içeren yeni kan damarı oluşumundaki basamakların çoğunu tetiklemektedir.²⁰

VEGF VE OKÜLER NEOVASKÜLARİZASYON

Vasküler endotelial büyüme faktörünün oküler neovaskülarizasyonda oynadığı esas rolü destekleyen veri çok fazladır. Doku kültüründe, çok sayıda retinal hücre tipi VEGF üretmekte ve üretim hipoksik mikroçevrede artmaktadır.^{21,22} Hipoksik retina hücrelerinin ürettiği tüm faktörler arasında VEGF'nin, tek endotelial hücre mitojeni olduğu düşünülmektedir.²¹ Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibe edilirse mitojenik kapasite ortadan kalkar. Retina iskemik hale getirildiğinde VEGF düzeyleri retinada artar, vitreus ve aközde de yüksek seyreder.^{23,24} Bunun da ötesinde, düzeyler anormal damarların büyümesi ve gerilemesi ile uyumlu olarak yükselir ve düşer. Vasküler endotelial büyüme faktörünün birincil kaynakları; ganglion, müller ve retinal pigment epitel hücreleri de dahil olmak üzere nöral hücrelerdir.²⁴ Özellikle iskemik retinada panretinal fotokoagülasyon sonrasında, VEGF düzeyleri hızla düşer.²⁵ Vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyleri ve yeni damarlanma arasındaki bağlantı kornea, iris, retina, ve koroide ilişkin deneysel yeni damarlanma modellerinde gösterilmiştir.²⁶⁻²⁹ Vasküler endotelial büyüme faktörü bu modellerde seçimli olarak inhibe edildiğinde, bu dokularda kan damarı büyümesi baskılanır. Buna karşın, diğer değerler açısından normal olan bu dokularda VEGF düzeyleri deneysel olarak artırıldığında anormal yeni damarlanmanın tetiklendiği gözlenir. Primat gözlerde vitreus içi VEGF enjeksiyonu, retina ve iris neovaskülarizasyonu ile neovasküler glokomu da içeren şiddetli diabetik retinopati fenotipinin tetiklenmesine yol açar.^{30,31} Bu

veriler hep birlikte ele alındığında, VEGF'nin, birçok oküler dokuda anormal yeni damarlanma oluşumu için gerekli ve yeterli bir faktör olduğunu göstermektedir.³¹

Yapılan çalışmalarda VEGF ve reseptörlerinin, oküler neovasküler hastalıkla ilişkisi saptanmıştır. Bu çalışmalarda (örn. diabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu, iris neovaskülarizasyonu, prematür retinopatisi, yaşa bağlı neovasküler maküla dejenerasyonu [YBMD] ve korneal neovaskülarizasyon) VEGF'nin anormal damar büyümesi sürecinde yer aldığını gösteren veriler elde edilmiştir.³²

VEGF İZOFORMLARI VE AİLE ÜYELERİ

Vasküler endotelial büyüme faktörü ile trombosit büyüme faktörü arasında büyük bir benzerlik vardır. Trombosit büyüme faktörünün α ve β zincirlerinde bulunan sekiz sistin VEGF zincirinde de korunmuştur. İnsan VEGF-A sekiz eksondan oluşmuştur ve 6p21.3 kromozomda yerleşmiştir.¹⁸

Vasküler endotelial büyüme faktörü terimi, aynı genden eksprese edilmiş birbiri ile ilişkili bir protein izoform topluluğu için kullanılmaktadır; bunlardan en önemli olanları VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆'dır.²⁰ Çeşitli izoformları belirtmek için kullanılan isimlendirme, olgun ve salınmış proteinin içerdiği aminoasit sayısını ifade etmektedir. En baskın izoform VEGF₁₆₅'dir. Daha seyrek olarak bildirilmiş olan VEGF₁₄₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₆₂, VEGF_{165b} varyantları ise VEGF'nin mitojen uyarıcı etkisini paradoksal bir şekilde inhibe ederler.³³

Vasküler endotelial büyüme faktörleri, heparine bağlanan ve 45kDa ağırlığında homodimerik proteinlerdir ve heparine gösterdikleri afinite açısından farklılık gösterirler. Heparin afinitesi, hücre yüzeylerinde ve bazal membranlarda heparan sülfat proteoglikan ile etkileşme yeteneği anlamına gelir.³⁴ En küçük izoform (örn: VEGF₁₂₁) asidik olup heparini bağlamamasından dolayı serbestçe çözünebilir ve salgılandığında göreceli olarak daha uzak mesafelere yayılabilir. Daha büyük izoformlar (örn VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆) bazik yapıda olup heparine yüksek bir afinite ile bağlanırlar. Bunlar hücre yüzeylerinde bulunur ve bazal membranda depola-

nırlar. Bunlardan VEGF₁₆₅ intermedier özelliklere sahiptir. Çünkü hem serbestçe çözünebilme hem de önemli bir kısmı hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matrikse bağlı halde bulunabilmektedir.¹⁸ Heparine bağlı izoformlar plazmin gibi proteazlar tarafından hızla salgılanabilir.³⁴ Bu nedenle teorik olarak anjiyojenez, de novo VEGF üretimi için gen ve protein sentezi mekanizmasını beklemeye gerek kalmadan başlatılabilir.³⁵ Bu bağlamda sistem pıhtılaşma kaskadının analogudur. Vasküler endotelial büyüme faktörünün çözünebilir ve heparin bağlayan formlarının üretimi ile mikroçevredeki VEGF dağılımı kontrol edilmiş olur. Mikroçevredeki küçük oynamalar, mükemmel olarak dallanmış, vasküler ağ yapısına yol açar.^{36,37}

Plouet ve ark.³⁸ bioaktif VEGF üretiminde ürokinazın rolü olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre, ürokinaz, 50kDa nonmitojenik prekürsörü, 38 kDa alt fragmentine ayırıştırıp aktif izoform oluşturmaktadır.

Klasik olarak VEGF, VEGF-A'yı ifade etmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü ailesi son 10 yılda oldukça genişleyerek VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörünü de içine almıştır.³²

VEGF GEN EKSPRESYON KONTROLÜ

Düşük oksijen basıncı, VEGF mRNA ekspresyonu için en önemli uyarıcıdır. Bunun dışında birçok büyüme faktörü de (epidermal büyüme faktörü, TGF- α , TGF- β , keratinosit büyüme faktörü, IGF-I, FGF ve PDGF) VEGF mRNA ekspresyonunu uyarabilir. Bu faktörlerin parakrin ya da otokrin salınımı hipoksi ile birleşerek mikroçevrede VEGF salınımını kontrol eder. Yine IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerde sinovyal fibroblastlar dahil olmak üzere birçok hücre tipinde VEGF ekspresyonunu uyarır.¹⁸ Hormonlar da VEGF gen ekspresyonunu kontrol etmektedir. Özellikle TSH, ACTH, gonadotropinler, progesteron VEGF üretimini artırır.¹⁸

Spesifik transformasyon olayları da VEGF gen ekspresyonunu artırır. Ras geninin onkogenik mutasyon sonucu ekspresyonu ya da amplifikasyonu, Wnt sinyal mutasyonu (sıklıkla premalin kolon poliple-

rinde oluşur) VEGF düzeyini artırır. K-ras mutasyonu ise Wnt signali artırır. Amano ve ark. PGE2-EP3 reseptör uyarılmasının stromal hücrelerde VEGF düzeyini artırdığı ve bu şekilde tümör anjiyogenezini potansiyalize ettiğini göstermiştir.³⁹

VEGF RESEPTÖRLERİ

Vasküler endotelial büyüme faktörlerinden VEGF-A, yüksek afiniteli sinyal reseptörü olan VEGFR1(Flt-1) ve VEGFR2'ye (Flk-1/KDR) bağlanmaktadır.^{40,41} Bu reseptörler öncelikle vasküler endotel hücrelerinde saptanmıştır.⁴² Vasküler endotelial büyüme faktörlerinden VEGFR1 ve VEGFR2, tirozin kinaz reseptör ailesinin üyeleridir. Bunlardan VEGFR2 mitojenez ve vasküler geçirgenlikten sorumlu en önemli reseptördür. Üçüncü bir reseptör olan nöropilin, VEGF'nin sadece VEGF₁₆₅ izoformuna özgüllük göstermektedir. Bu reseptörler endotelial, nöral ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır.¹⁸

Vasküler endotelial büyüme faktörlerinden VEGF-C ve VEGF-D'nin tirozin kinaz reseptörleri VEGFR3(Flt-4) ve VEGFR2'yi kullanarak lenfatik çoğalmada (lenfanjiyogenez) yer aldıkları kabul edilmektedir.¹⁸ VEGF-B ve plasental büyüme faktörünün kesin görevleri henüz tanımlanmamış olsa da anjiyogenezde yer aldıkları düşünülmektedir.³²

Anti-VEGF Ajanlar

Günümüzde en az üç VEGF inhibitörü, oküler hastalıklar için ileri klinik geliştirme aşamasında olup (bevacizumab, sodyum pegaptanib, ranibizumab) daha fazla klinik uygulamaya girmek için sırada beklemektedir.

Bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumab ile ilgili yapılan immünhistokimyasal çalışmada her üç ilacın da klinik olarak kullanılan dozlarda - pegaptanib 0.08 mg/ml (4ml vitral volümde 0.3mg), bevacizumab 0,3 mg/ml (1.25 mg insan vitreusunda) ve ranibizumab 0.125 mg/ml (total vitreus dozu 0,5 mg) -doza bağlı olarak eşit ölçüde endotelial hücre büyümesini inhibe ettiği ve birbirlerine üstünlükleri olmadığı görülmüştür. Klinikte kullanılan dozlarda pegaptanib ve bevacizumabın sitotoksik etkisinin olmadığı ve retinal hücre kültürü sayı-

mında bevacizumabın biyouyumluluğunun ranibizumab ve pegaptanib kadar iyi olduğu bildirilmiştir. Vasküler geçirgenlik üzerine hangi ilacın daha etkili olduğuna dair çalışma yapılmadığından neovasküler YBMD, diabetik maküler ödem veya retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde hangisinin kullanımının daha etkili olduğunu söylemek mümkün değildir. Ancak insan koroidal endotelial hücrelerinin ranibizumab, pegaptanib ve bevacizumaba benzer şekilde cevap verdiği düşünülmektedir. Bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumab endotelial hücre proliferasyonunu belirgin anlamda düşürmektedir.⁴³

Ranibizumab (rhuFab) (Lucentis, Genentech, San Francisco, CA, USA): Yüksek afiniteli bir anti- kor fragmentidir. İlacın salınımı vitreus içi enjeksiyon yoluyla yapıldığından anti- kor fragmenti YBMD için tercih edilmektedir. Bu yolla uygulandığında ilacın internal sınırlayıcı membrandan geçebilmesi ve subretinal alana ulaşabilmesi için <50kDa ila 70 kDa arası moleküler ağırlıkta olması gerekmektedir.⁴⁴ Ranibizumab (rhuFab) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş humanize bir fare anti- korudur. Ranibizumab (rhuFab) tüm VEGF izoformlarını bloke etmektedir.

Yaşa bağlı maküler dejenerasyon hastalarından oluşan 3 farklı çok merkezli randomize çalışmada ranibizumabın güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Ayda bir enjeksiyon yapılan hastaların %95'i 12 ay boyunca mevcut görmelerini koruyabilmiştir. Ranibizumab 0.125 mg/ml (total vitreus dozu 0,5 mg) dozda kullanılmakta olup, neovasküler YBMD tedavisinde FDA onayı almıştır.^{45,46}

En sık rapor edilmiş yan etkileri konjonktival kanamaya bağlı kırmızı göz, göz ağrısı, sinek uçuşmaları, GİB artışı, gözde enflamasyon oluşumudur. Ciddi yan etkiler ise -ki bunlar enjeksiyon prosedürüyle ilgilidirler- endoftalmi, göziçi enflamasyon, retinal dekolman, retinal yırtık, GİB artışı ve travmatik kataraktır.^{45,46}

Sodyum pegaptanib (Macugen, Eyeteck Pharmaceutical, New York, NY, USA): Spesifik olarak VEGF₁₆₅ izoformunu bloke eden bir aptamerdir.⁴⁷ Aptamerler kimyasal olarak sentezlenen, katlanma gösteren ve çok yüksek bir afinite ile hücre dışı he-

deflere bağlanan, antikor gibi davranan oligonükleotidlerdir.⁴⁸ Molekülün stabilitesini arttırmak ve molekülü endojen ribonükleazlara dirençli hale getirmek için aptamer bazları değiştirilmektedir. Sodium pegaptanib aptameri 28 baz uzunluğundadır ve ilacın vitreustaki yarı ömrünü artıran 2 polietilen glikol parçaları yapıya bağlı bulunmaktadır. Aptamer, VEGF₁₆₅'e çok yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanmakta ve böylece molekülün reseptörlere bağlanmasını engellemektedir. Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde görme kaybı progresyonunu stabilize etmektedir ve FDA onayı almıştır.⁴⁹ Erken çalışmalar diabetik maküla ödemi ve küçük retinal neovaskülarizasyonların regresyonunda faydalı olduğunu göstermiştir. Pegaptanib 0.08 mg/ml dozda kullanılmaktadır.^{50,51}

Bevacizumab (Avastin, Genentech, San Francisco, CA, USA): VEGF'nin bütün izoformlarına yüksek afinite ile bağlanan rekombinant insan antikorudur.¹⁸ Metastatik kolorektal kanser tedavisi için FDA onayı almıştır.⁵² Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda ulaşılan pozitif sonuçlar, kolon kanseri (faz3) ve böbrek kanseri (faz 2) çalışması için uzamış sağkalım süresinin söz konusu olduğunu göstermektedir. Bu veriler ilk defa 1971'de öne sürülen solid tümörlerin büyümelerinin anjiyogeneze bağlı olduğunu ifade eden bir hipotezi, klinik olarak geçerli kılmaktadır.¹⁸ Bununla beraber, başarılı denemelerde bile tümör büyümesinin (ve olasılıkla anjiyogenezin) yavaşladığı fakat ilerleme göstermeye devam ettiği belirtilmektedir. Gerçek anlamda başarı sağlanan anjiyogenez baskılanması, anjiyojenik yolların karmaşık yapısını ve fazlalığını yansıtan çoğul moleküler hedeflere yönelik ajanları gerektirebilir.⁵³ Bunun oküler yeni damarlanma için de geçerli olduğu kanıtlanmıştır. Güncel raporlarda VİB uygulamasının kısa dönemde iyi tolere edildiği ve neovasküler YBMD tedavisinde umut vaad ettiği görülmektedir.^{5,11,54}

Anjiyostatik kortizonlar: Oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan antianjiyogenik ilaçlardan birisi de neovasküler süreci birçok aşamada baskılayan ve anjiyostatik bir kortizon olan anacortav asetatdır. Bu ilaç, VEGF ve reseptörlerini baskılayıcı etkisi gösterilmiş bir anti-VEGF ajan olup, vasküler endotel hücrelerinin

çoğalması ve farklılaşmasını baskılar.^{55,56} Anacortav asetat güçlü bir antianjiyogenik ajandır. Buna karşın GİB artışı ve katarakt oluşumu gibi glukokortikoidlerin yan etkililerine neden olma riskinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁸

ANTI-VEGF AJANLARIN NVG TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Son zamanlarda NVG tedavisinde VİB tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda VİB tedavisinin oküler dokularda vasküler geçirgenliği ve yeni damarlanma aktivitesini etkili bir şekilde düşürdüğü, sekonder açı kapanması glokomu gelişimini durdurarak anatomik ve fonksiyonel başarı sağladığı rapor edilmiştir. Böylece birincil hastalığın etiolojisine yönelik daha etkin bir şekilde pan-retinal fotokoagülasyon yapılması mümkün olmaktadır.^{3,4,10-14} Patolojik sürecin ön kamara açısını kapattığı ve periferik ön yapışıklıkların ön kamara sıvısının emilimine imkan tanımadığı olgularda cerrahi esnasında kanama riskini azalttığı vurgulanmıştır.¹⁵ Iliev ve ark.³ SRVT'ye ikincil NVG gelişen 6 hastada VİB tedavisini takiben 48 saat sonra iris ve açı neovaskülarizasyonunda belirgin ya da tam gerileme ve GİB'de anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Chilov ve ark.,⁴ 2 neovasküler glokomlu olguda bevacizumab kullanımı ile tam gerileme saptamışlardır. Tek olguluk birçok çalışmada da IVB tedavisi ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.^{9,10,12} Grisanti ve ark.,¹⁴ 2'si proliferatif diabetik retinopatiye, 1'i SRVT'ye bağlı NVG gelişen 3 olguda intrakameral bevacizumab uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

NVG'de anti-VEGF ilaçlar ile alınan başarılı sonuçlar umut verici görünmektedir. Gelecekte neovasküler glokom tedavisinde anti-VEGF ajanlar önemli bir rol alabilirler. İris neovaskülarizasyonunda hızlı bir gerileme gelişmesi, periferik ön yapışıklık gelişimini engellemesi ve retinal ablasyon teknikleriyle kombine edildiğinde tek bir uygulamanın yeterli olması önemli avantajlardır. Aynı zamanda VİB tedavisinin, sistemik ve oküler yan etkilerinin de nadir olduğu vurgulanmıştır. Wu ve ark.⁵⁹ değişik nedenlerle anti-VEGF uyguladıkları geniş bir seride; geçici hipertansiyon atakları (%0,6), serebrovasküler hadiseler (%0,5), miyokard enfarktüsü (%0,4) ve ölüm (%0,4) gibi nadir siste-

mik yan etkiler yanında, GİB artışı (%0.16), şiddetli üveit atağı (%0.09), bakteriyel endoftalmi (%0.16) ve proliferatif diabetik retinopati hastalarda traksiyonel retinal dekolmanı (%0.16) gibi oküler yan etkiler bildirmiştir.

Sonuç olarak, modern tıbbın bize sunduğu teknolojik ve farmakolojik yeniliklere rağmen

NVG tedavisindeki zorluklar hala devam etmektedir. Son yıllardaki çalışmalarla, NVG patogenezinde VEGF'ün önemi anlaşıldıktan sonra, anti-VEGF ajanlara ilgide artmıştır. Gelecekte, anti-VEGF ilaçlardaki gelişmelere paralel olarak, bu ilaçların NVG tedavisinde ki kullanımının da artacağına inanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Albert DM, Jakobiec FA. Neovascular glaucoma. In: Daniel M, Frederick A, eds. Principles and practice of ophthalmology: clinical practice. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders CD-ROM version; 1994. p.43902-81206.
- Hayreh SS. Neovascular glaucoma. Prog Retin Eye Res 2007;26:470-85.
- Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. Am J Ophthalmol 2006;142:1054-6.
- Chilov MN, Grigg JR, Playfair TJ. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of neovascular glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol 2007;35:494-6.
- Avery RL, Pieramici D, Rabena M, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113:363-72.
- Genaidy M, Kazi AA, Peyman GA, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Effect of squalamine on iris neovascularization in monkeys. Retina 2002;22:772-8.
- Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2005;112:806-16.
- Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Mol Vis 1999;5:34.
- Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006;37:144-6.
- Paula J, Jorge R, Alves Costa R, Rodrigues Mde L, Scott IU. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 2006;84:556-7.
- Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Noureddin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. Am J Ophthalmol 2008;145:249-56.
- Vatavuk Z, Bencic G, Mandic Z. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma following central retinal artery occlusion. Eur J Ophthalmol 2007;17:269-71.
- Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. J Glaucoma 2007;16:437-9.
- Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, et al. Intracameral Bevacizumab for Iris Rubeosis. Am J Ophthalmol 2006;142:158-60.
- Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. Retina 2006;26:354-6.
- Yalvaç IS: Neovasküler Glokom. In Turaçlı E, Önel M, Yalvaç IS: Ankara: Glokom. SFN Yayıncılık; 2003. p.136-41.
- Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF, et al. Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. Cancer Res 1990; 50:1774-8.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581-611.
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Xarren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. Science 1989;246:1309-12.
- Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr Rev 1992;13:18-32.
- Shima D, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the sole mitogen. Mol Med 1995;2:182-93.
- Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol 1995;113:1538-44.
- Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1476-82.
- Miller J, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA; Moulton RS, O'Reilly MS, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. Am J Pathol 1994;145:574-84.
- Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Uchida M, Matsuzaki T, et al. Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. Curr Eye Res 2000;21:655-61.
- Amano S, Rohan R, Kuroki M, Tolentino M, Adamis AP. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound-and inflammation-related corneal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:18-22.
- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. Arch Ophthalmol 1996;14:66-71.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Riddle L, Ferrara N, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:10457-61.
- Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Faureault J, Gragoudes ES, Michaud NA, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch Ophthalmol 2002;120:338-46.
- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA; Flynn E, Chatzistefanou K, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in adult primate. Ophthalmology 1996;103:1820-8.

31. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:964-70.
32. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25:111-8.
33. Bates DO, Cui TG, Doughty JM, Winkler M, Su<giono M, >Shields JD, et al. VEGF(165)b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:4123-31.
34. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 1992;267:26031-7.
35. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Yu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000;2:737-44.
36. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol* 2003;161:1163-77.
37. Ruhrberg C, Gerhardt H, Golding M, Watson R, Loannidou S, Fujisawa H, et al. Spatially restricted patterning cues provided by heparin-binding VEGF-A control blood vessel branching morphogenesis. *Genes Dev* 2002;16:2684-98.
38. Plouet J, Moro F, Bertagnolli S, Coldeboeut N, Mazarguil H, Clamens S, et al. Extracellular cleavage of the vascular endothelial growth factor 189-amino acid form by urokinase is required for its mitogenic effect. *J Biol Chem* 1997;16:272:13390-6.
39. Amano H, Hayashi I, Endo H, Kitasato H, Yamashina S, Maruyama T, et al. Host prostaglandin E(2)-EP3 signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *J Exp Med* 2003;197:221-32.
40. deVries C, Escobedo J, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:989-91.
41. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993;72:835-46.
42. Jakeman LB, Winer J, Bennett GL, Altar CA, Ferrara N. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult ret tissues. *J Clin Invest* 1992;89:244-53.
43. Spitzer MS, Yoeruek E, Sierra A, Wallenfels-Thilo B, Schraermeyer U, Spitzer B, et al. Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1837-42.
44. Marmor MF, Negi A, Maurice DM. Kinetics of macromolecules injected into the subretinal space. *Exp Eye Res* 1985;40:687-96.
45. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
46. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
47. Bell C, Lynam E, Landfair DJ, Janjic N, Wiles ME. Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999;35:533-42.
48. Turgut B, Güler M, Demir T. Oküler Anjiyogenezde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün Rolü. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16:38-46.
49. 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;351:2805-16.
50. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
51. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldmaum M, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-8.
52. 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;350:2335-42.
53. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 2003;3:643-51.
54. 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;36:331.
55. Clark AF. Mechanism of action of the angiostatic cortisone anecortave acetate. *Surv Ophthalmol* 2007;52:26-34.
56. DeFaller JM, Clark AF. A new pharmacological treatment for angiogenesis, in Taylor HR (ed): Pterygium. The Hague, Kugler Publications, 2000, pp. 159-81.
57. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger S, Luna S, et al. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. *Retina* 2003;23:14-23.
58. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger S, Luna S, et al. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelvemonth clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003;110:2372-83.
59. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.