

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.GÖZ KLİNİĞİ

NEOVASKÜLER GLOKOMLU OLGULARDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sebile ÜSTÜN ÇOMÇALI
Tez Danışmanı: Op. Dr. Mehmet ÖNEN

ANKARA, 2008

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.GÖZ KLİNİĞİ

NEOVASKÜLER GLOKOMLU OLGULARDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sebile ÜSTÜN ÇOMÇALI
Tez Danışmanı: Op. Dr. Mehmet ÖNEN

ANKARA, 2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi yönden yetişmemde büyük katkıları olan ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen, emekli hocamız Sayın Doç. Dr. Emin Gürsel'e teşekkürlerimi sunarım.

Klinik bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan, eğitimimde büyük katkıları olan ve zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen klinik şef yardımcımız Sayın Doç. Dr. Zeliha Yazar'a, beş yıl boyunca her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, beni her zaman cesaretlendiren, bilgi ve tecrübeleriyle eğitime ve ayrıca tezime de değerli katkıları olan klinik şef yardımcımız Sayın Doç. Dr. Özlem Evren'e, tez çalışmam süresince ve asistanlık eğitimimde fedakarlık göstererek yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Op. Dr. Mehmet Önen'e, ayrıca eğitime katkılarından dolayı tüm uzmanlarımıza, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm hemşirelerimize ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan arkamda olan anneme, babama ve kardeşlerime, ayrıca destek ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Bülent Çomçalı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sebile ÜSTÜN ÇOMÇALI

Ankara, 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ANJİYOGENEZ	2
2.2. ANJİYOGENEZ BASAMAKLARI	4
2.2.1. Vazodilatasyon, Growth Faktör Salınımı	4
2.2.2. Bazal Membran ve Ekstraselüler Matriks (ECM) Yıkımı	6
2.2.3. Endotel Hücre Proliferasyonu ve Migrasyonu	7
2.2.4. Lümen Oluşumu (Tüp Formasyonu)	8
2.2.5. Maturasyon	9
2.3. VEGF Geni, Ekspresyonu ve Reseptörleri	10
2.3.1. VEGF Geni	10
2.3.2. VEGF Ekspresyonu	11
2.3.3. VEGF Reseptörleri ve Benzeri Etkili Reseptörler	11
2.3.3.1. VEGFR-1 (VEGF RESEPTÖR 1)	12
2.3.3.2. VEGFR-2 (VEGF RESEPTÖR 2)	12
2.3.3.3. VEGFR-3 (VEGF RESEPTÖR 3)	12
2.3.3.4. VEGF BENZERİ RESEPTÖRLER	12
2.4. ANJİYOGENEZİS DENGESİ	14
2.5. ANJİYOGENEZE NEDEN OLAN OKÜLER PATOLOJİLER	15
2.6. NEOVASKÜLER GLOKOM	16
2.6.1. TARİHÇE	16
2.6.2. ETİYOLOJİ	17
2.6.2.1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı	17
2.6.2.2. Diabetik Retinopati	17
2.6.2.3. Karotis Arter Tıkalıcı Hastalığı (KATH)	18

2.6.2.4. Katarakt Cerrahisi	18
2.6.2.5. Santral Retinal Arter Tıkanıklığı (SRAT).....	19
2.6.2.6. İntraoküler Tümörler	19
2.6.2.7. Retina Dekolmanı	19
2.6.2.8. Diğer Nedenler	19
2.6.3. KLİNİK	20
2.6.3.1. Rubeozis İridis	20
2.6.3.2. Sekonder Açık Açılı Neovasküler Glokom.....	20
2.6.3.3. Sekonder Kapalı Açılı Neovasküler Glokom.....	21
2.6.4. PATOLOJİ	22
2.6.5. TEDAVİ.....	23
2.6.5.1. Medikal Tedavi	23
2.6.5.2. Cerrahi Tedavi.....	25
2.6.5.3. Anti-VEGF Tedavi.....	25
3. METARYAL-METOD	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	54
8. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

Ang	: Angiopoietin
AV	: Arteriyovenöz
bFGF	: Basic Fibroblast Büyüme Faktörü
ECM	: Ekstraselüler Matriks
Fab	: Antikor fragmanı
FDA	: Food and Drug Administration
GİB	: Göz İçi Basıncı
GM-CSF	: Granulosit-Monosit Koloni Stimulan Faktör
HIF-1	: Hipoksi Aracılıklı Faktör-1
HRE	: Hipoksi Yanıt Elemanı
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İNV	: İris Neovaskülerizasyonu
KATH	: Karotis Arter Tıkalıcı Hastalığı
KNVM	: Koroidal Neovasküler Membran
MCC	: Metastatik Kolorektal Kanser
MEF2C	: Myocyte Enhancer Binding Factor 2c
MMC	: Mitomisin C
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NRP	: Nörofilin
NO	: Nitrik Oksid
NVG	: Neovasküler Glokom
PAS	: Periferik Anterior Sineşi
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörleri
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PKA	: Protein Kinaz A
PPV	: Pars Plana Vitrektomi
PRP	: Panretinal Fotokoagülasyon
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SRAT	: Santral Retinal Arter Tıkanıklığı
SRVT	: Santral Retinal Ven Tıkanıklığı
TGF-b	: Transforming Growth Faktör-b
Tie-2	: Tyrosine Kinase With Immunoglobulin And Epidermal Growth Factor Homology
TIMP	: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
TSP	: Trombospondin
TTT	: Transpupiller Termoterapi
VDT	: Ven Dal Tıkanıklığı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: VEGF-Reseptörü
VPF	: Vasküler Permeabilite Faktörü
YBMD	: Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetik retinopati ve santral retinal ven tıkanıklığı gibi iskemik retinopatilerin neden olduğu ciddi bir komplikasyon olan neovasküler glokom konvansiyonel tedavilere refrakter, görme prognozu kötü bir glokom tablosudur. Standart tedavisi panretinal fotokoagulasyondur. Lazer fotokoagulasyonun başarı oranı %85 olmasına rağmen, olguların %1,6' sında glokom devam etmektedir. Bu durum neovaskülarizasyon uyarısına karşı antianjiyogenik farmakolojik tedavinin alternatif ya da yardımcı tedavi olarak kullanımını gündeme getirmiştir.

Oküler anjiyogenezin gelişiminde growth faktörlerin rolünün gösterilmesinin ardından, retinanın vasküler hastalıklarının çoğunda ortaya çıkan anjiyogeneziste neovaskülarizasyon uyarısından vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) sorumlu tutulmuştur. Son zamanlarda anti-VEGF tedavi ile neovasküler yaşa bağlı maküla dejeneresansının tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır ve ilk kez bu tedavi ile yaşa bağlı maküla dejeneresansında görme keskinliğinde artış sağlanmıştır.

VEGF- A'nın tüm izoformlarına bağlanarak inhibe eden, monoklonal bir antikor olan Bevacizumab'ın yaşa bağlı maküla dejeneresansına sekonder koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde intravitreal kullanımıyla başarılı anatomik ve fonksiyonel sonuçlar bildirilmektedir. Ayrıca proliferatif diabetik retinopati, prematüre retinopatisi, kistoid maküla ödemi ve neovasküler glokom gibi anjiyogenezin rol oynadığı diğer klinik durumlarda da kullanımı ile ilgili çok sayıda vaka serileri yayınlanmıştır.

Bu çalışmada neovasküler glokomlu olgularda intravitreal bevacizumabın etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANJİYOGENEZ

Anjiyogenez (neovaskülarizasyon), önceden mevcut bulunan kan damarlarından yeni kan damarlarının oluştuğu karmaşık bir olaylar zinciridir. Vücutta fizyolojik olarak embriyonik gelişimde ve yara iyileşmesinde olduğu kadar, kadın üreme sisteminde ve kemiğin oluşumunda, şekillenmesinde ve büyümesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Ancak anjiyogenezin iyi bir şekilde regüle edilememesi başta tümörler olmak üzere kollajen doku hastalıkları (romatoid artrit vb.), retinopatiler ve psöriasis gibi hastalıklarda çeşitli patolojik süreçlere katkıda bulunur (1,2).

Anjiyogenezin kendisine benzer olan pek çok durumdan örneğin vaskülogenezden, arteriyogenezden ve lenfanjiyogenezden ayırt edilmesi gerekir. Anjiyogenez başlangıçta özel olarak, embriyonik gelişim sürecinde primitif hücrelerden kan damarlarının yeni baştan oluşumunu ifade etmek amacıyla kullanılmaktaydı. Ancak, kemik iliğinde ve dolaşımda bulunan endotelial öncü hücrelerin de bazı durumlarda anjiyogeneze katkıda bulunabileceklerinin gözlenmiş olması bu ayırımın sınırlarını biraz bulanıklaştırmıştır. Ayrıca, anjiyogenez terimi genel olarak kullanılan haliyle küçük kan damarlarının oluşumunu ifade etmektedir. Bu nedenle yeni arterlerin gelişimini ifade eden arteriyogenez teriminden ve yeni lenfatik damarların oluşumunu ifade eden lenfanjiyogenezden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Embriyoda kan damarları vaskülogenez yoluyla, yani farklılaşmamış öncü hücrelerin (angioblastların) vasküler bir labirente benzer şekildeki endotel hücrelerine dönüşümü sonucunda gelişmektedir (3) . Anjiyogenez terimi primitif damar ağının kompleks bir ağ yapısına dönüşmesini ve yeniden şekillenmesini ifade etmek için kullanılmaktadır. Bu süreç, tomurcuklanan ya da periendotelial hücre sütunlarıyla veya endotelial hücre köprüleri ile bölünen venüllerin genişlemesini ve daha sonra ayrı ayrı kapillerlere ayrılmasını içermektedir. Erişkinlerde yeni damarlar büyük ölçüde anjiyogenez yoluyla meydana

gelmektedir. Vaskülogenez sadece immatür, düşük derecede fonksiyonel bir damar yatağı oluşumuna yol açtığı için, terapötik hedef anjiyogenezdır. Anjiyogenenin hücresele ve moleküler mekanizmaları çeşitli dokularda farklılık gösterdiği için (örneğin; psöriatik ciltte vasküler yapılar genişleme gösterirken, retinada tomurcuklanma göstermektedir) anjiyogenenin terapötik stimulasyonu ya da inhibisyonu hedef dokuya göre ayarlanmalıdır (4).

Anjiyogenen fizyolojik ve patolojik olarak ikiye ayrılabilir. Bu ayırım, söz konusu anjiyogenen türlerinin indüklediği çok farklı kan damarı türlerine dayanmaktadır. Fizyolojik anjiyogenen gelişmekte olan fetüste başlar ve doğum sonrasında, erişkin dokulardaki normal kan damarlarını oluşturacak biçimde devam eder. Normal kan damarları, düzenli ve birbirinden yakın boşluklarla ayrılmış bir biçimde dağılım gösterirler ve elastik ve muskuler arterler, arterioller, kapillerler, postkapiller venüller, küçük ve büyük venler şeklinde hiyerarşik bir düzenlenmeye sahiptirler. Normal damar yatağının bu iyi düzenlenmiş yapısının ve fonksiyonlarının aksine, patolojik anjiyogenepte indüklenen yeni kan damarları son derece anormaldır (5). Patolojik anjiyogenen tarafından indüklenen damarlar uniform olmayan bir biçimde dağılırlar, düzensiz dallanırlar, arteriyovenöz (AV) şantlar oluştururlar ve belirli bir hiyerarşik paterne uymazlar. Ayrıca yapısal ve fonksiyonel açıdan heterojendirler. Değişken ve farklı biçimde fenestrasyon gösterirler. Plazma proteinlerine ve plazmaya karşı genellikle yüksek derecede geçirgendirler. Yüzeylerinde pek çok büyüme faktörü reseptörleri taşırlar (6).

Endotelyal ve hematopoetik hücreler hemangioblast olarak adlandırılan ortak bir öncü hücreyi paylaşırlar. Yolk kesesinde hemangioblastlar, içteki hücrelerin hematopoetik öncü hücrelere ve dıştaki hücrelerin de endotel hücrelerine geliştiği hücre toplulukları oluştururlar. İn situ diferansiasyon ve pleksus formasyonundan önce angioblastlar yoğun bir migrasyon yapabilirler. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), VEGF-reseptörü 2 (VEGFR-2) ve basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF) angioblast diferansiasyonunu etkileyen en önemli faktörlerdir (7,8). Diğer yandan, VEGF-reseptörü 1 (VEGFR-1) hemangioblast gelişimini suprese etmektedir (9).

Erişkinlerin kemik iliğinde ve periferik kanında endotelial öncü hücreler tanımlanmıştır. Bu hücrelerin diferansiyasyonunu ve mobilizasyonunu VEGF, granülosit-monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), bFGF ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) stimüle etmektedir (10).

2.2 ANJİYOGENEZ BASAMAKLARI

- 1.Vazodilatasyon, growth faktör salınımı
- 2.Bazal membran ve ekstraselüler matriks (ECM) yıkımı
- 3.Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu
- 4.Lümen Oluşumu (Tüp formasyonu)
- 5.Maturasyon

2.2.1. Vazodilatasyon, Growth Faktör Salınımı

Anjiyogenez, nitrik oksidle (NO) ilgili bir süreç olan vazodilatasyonla başlar. Vasküler permeabilite VEGF'e yanıt olarak artar ve böylece, plazma proteinleri ekstravaze olur. Jel formasyonuna dönüşen ekstraselüler alan, damar dışına çıkarak migrasyon yapan endotel hücreleri için bir yapı iskelesi görevi görür (11).

Bu basamakta en önemli moleküller, NO ve VEGF'dür. Vasküler Permeabilite Faktörü (VPF) olarak da bilinen ve anjiyogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulanı VEGF'dür. Önceleri iki ayrı yapı zannedilirken daha sonra aynı protein oldukları gösterilmiştir (12,13). NO ise anjiyogenezin VEGF-bağımlı bir mediyatörüdür (14).

VEGF ailesine mensup olan proteinlerin vaskülogenezde, ayrıca hem fizyolojik hem de patolojik anjiyogenezde ve lenfanjiyogenezde esansiyel rolleri vardır (15).

VEGF homodimerik, heparin bağlayan glikoprotein yapısında bir molekül olup trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) süperailisinin bir üyesidir. VEGF A, B, C, D, E, F ve plasental büyüme faktörü (PIGF) adı verilen yedi üyeden meydana gelmektedir (16). Bunlardan, anjiyogenezle en güçlü ilişkisi olan ve

üzerinde en çok çalışılmış olan VEGF-A'dır. Anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır (17). Aynı zamanda human VEGF olarak bilinir ve bazı makalelerde sadece VEGF olarak adlandırılmaktadır (18). VEGF-A'nın aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ gibi izoformları bulunmaktadır (19,20).

VEGF₁₆₅ ve daha büyük izoformlar reseptör bağlayıcı bölge ve heparin bağlayıcı bölge içerirken daha küçük difüze olabilen izoformlar, heparine bağlanmazlar, sadece reseptör bağlayıcı bölge içerirler. Büyük izoformlar (örneğin; VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) heparin bağlayıcı bölge ile hücre dışı matrikse bağlanırlar ve depo izoform olarak adlandırılırlar (21). VEGF₁₆₅ ise ara bölgededir, hem difüze olabilir, hem de kısmen hücre dışı matrikse bağlanabilir. Çalışmalar, en çok bulunan ve anjiyogeneziste ana rolü oynayan izoformun VEGF₁₆₅ olduğunu göstermektedir. En küçük izoform olan VEGF₁₂₁ heparine bağlanmadığı için hücre yüzeyinde ve bazal membranlarda yer alan heparin ya da heparan sülfat proteoglikanlara bağlanmaz ve difüze olabilir (16).

VEGF-B, VEGFR-1'e bağlanarak etki eder. Hücre dışı matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve göçünde rol oynar. Kalp, iskelet kası ve pankreasta fazla miktarda bulunur, endotel hücre fonksiyonunu düzenler (16).

VEGF-C ve D, VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak lenfatik damarların gelişimini düzenler ve vasküler ve lenfatik endotelyal hücrelerde mitojenik etki yaparlar (22,23).

PlGF, VEGFR-1'e bağlanır ve endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF-A'ya bağlı endotel hücre çoğalmasını indüklerken kendi başına zayıf mitojenik etkilidir (17,21).

VEGF-E ve VEGF-F, VEGF-A'nın insanlar dışındaki canlılardaki homologlarıdır (24). VEGF-E, yapısal olarak VEGF-A'ya benzeyen viral homologtur (16,25).

2.2.2. Bazal Membran ve Ekstraselüler Matriks (ECM) Yıkımı

Endotel hücrelerinin bulundukları yerden migrasyon yapabilmeleri için, endotel hücreleri arası temasların gevşemesi ve periendotelial hücre desteğinden kurtulmaları gerekir. Yani, matür kan damarlarının destabilize hale gelmesi gerekir (26).

Bu basamakta matriks metalloproteinazlar (MMP) önemlidir. MMP'lar, neovasküler süreçlerde ECM'nin yeniden şekillenmesi ile ilişkili olan bir enzim ailesidir. Yaşa bağlı maküla dejeneresansına (YBMD) sekonder koroidal neovasküler membranda (KNVM) çeşitli MMP'lar eksprese edilmektedir ve VEGF, MMP üretimini indükleyebilmektedir (27). MMP-2 yeni vasküler proliferasyon alanlarına lokalize olurken, MMP-9 ekspresyonu en fazla KNVM'nin kenarlarında olmaktadır (28). Bu durum, sinerjik bir enzim etkisini düşündürmektedir. Tümör progresyonundan sorumlu tutulan MMP-7, KNVM'nin Bruch membranında eksprese edilmektedir (29).

Retina pigment epiteli (RPE) tarafından üretilen metalloproteinaz doku inhibitörü olan TIMP-3, Bruch membranının bir ECM komponentidir. TIMP-3, vasküler endotel hücrelerinin VEGF ve FGF-2'ye doğru kemotaksisini inhibe eder, in vitro koşullarda kapiller morfogenezini ve kollajen jel invazyonunu inhibe eder ve in vivo olarak FGF-2 ile indüklenmiş anjiyogenezi inhibe eder (30).

RPE hücrelerinin kendi ECM'siyle etkileşiminin bozulması neovaskülarizasyonda rol oynayabilir. RPE hücrelerinin vitronektin'e adezyonu $\alpha_v\beta_5$ integrin ve fibronektine adezyonları da $\alpha_5\beta_1$ integrin aracılığıyla düzenlenmektedir. Vitronektin, fibrinojen ve fibronektin RPE hücrelerinin VEGF salgılamalarını stimüle etmektedir. Bu süreç, trombospondin-1 (TSP-1) tarafından potansiyalize edilir. TSP1, RPE hücrelerinde bu hücrelerin proliferatif durumlarıyla ilişkili bir şekilde üretilir ve KNVM'nin modüle edilmesinde rol oynayabilir. Plateletler ve monositler tarafından da üretilir. TSP-1 ayrıca, $\alpha_v\beta_5$ ve $\alpha_5\beta_1$ integrinlere bağlanmaya bağımlı olan VEGF sekresyonunu da indüklemektedir. Bu bilgiler ECM, $\alpha_v\beta_5$ ve $\alpha_5\beta_1$ integrinlerin RPE'den VEGF salgısının potansiyel bir modülatörü olduğunu düşündürmektedir (31).

Endotelial Tie2 (Tyrosine kinase with Immunoglobulin and Epidermal growth factor homology) reseptör sinyalleme sinin inhibitörlerinden biri olan angiopoietin-2 (Ang-2), düz kas hücre tutunmasında ve matriksin gevşetilmesinde yer almaktadır (32). Proteinazlardan plazminojen aktivatörü, MMP'lar, kimaz ya da heparanaz aileleri matriks moleküllerini parçalayarak ve ekstrasellüler matriks içinde hapsedilmiş büyüme faktörlerini serbestleştirerek (bFGF, VEGF ve IGF-1 gibi) anjiyogenezi etkilemektedir. MMP-1 veya MMP-3'ün ya da MMP-2 fragmanının doku inhibitörleri, MMP-2'nin $\alpha v\beta 3$ integrinine bağlanmasını inhibe ederek anjiyogenezi etkilemektedir. Paradoks olarak, MMP-1'in doku inhibitörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 farelerde aşırı proteolizi önleyerek tümör anjiyogenezi artırılmaktadır (33).

2.2.3. Endotel Hücre Proliferasyonu ve Migrasyonu

Prolifere olan endotel hücreleri, yolları bir kez belli olduktan sonra uzak yerlere göç etmeye başlarlar. Ang-1, Tie2'nin eriyebilen formu tirozini fosforile eder ve endotel hücreleri için kemotaktiktir. Tomurcuklanmayı indükler ve VEGF'yi potansiyalize eder, ancak endotel proliferasyonunu indükleyememektedir. VEGF'nin aksine Ang-1 kendi başına endotel hücre ağı organizasyonunu başlatamaz ancak VEGF tarafından başlatılmış olan ağları stabilize eder. Bunu endotel hücreleri ile periendotelial hücreler arasındaki etkileşimleri stimüle ederek yapmaktadır. Bu durum, Ang-1'in VEGF'den daha geç aşamalarda etki ediyor olabileceğini düşündürmektedir (10,34).

Anjiyogenez sırasında endotel hücrelerinin ECM'den migrasyonu ve invazyonu, integrin ailesine mensup olan hücre adezyon moleküllerinin şefliğinde olmaktadır. Çeşitli integrinler, ECM'de bulunan kollajen, fibronektin, fibrinojen, laminin, vitronektin ve von Willebrand faktörü gibi adezyon proteinleri ile etkileşime girerek migrasyonu kolaylaştırır. Bu süreç, proteolitik enzimler olan MMP'lerin sekresyonuyla potansiyalize edilirken metalloproteinazların doku inhibitörleri tarafından kontrol edilmektedir. Endotelial hücre proliferasyonu, integrin ailesine ait adezyon reseptörleri aracılığıyla düzenlenen endotelial tutunmaya bağımlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Integrinler, ekstrasellüler matrikse

ya da bazı durumlarda komşu hücrelere adezyona aracılık eden hücre yüzeyi reseptörleridir (35).

$\alpha_5\beta_1$ integrini ve onun ligandı olan fibronektin pro-anjiyogeniktir. Bunlardan birinin genetik ablasyonu majör vasküler defektlerle birlikte embriyonun ölümüne yol açmaktadır ve bunlardan birine karşı gelişen antikolar ya da birbirleriyle olan etkileşimlerini bloke eden peptidler anjiyogenezi inhibe ederler (36). $\alpha_v\beta_3$ ve $\alpha_v\beta_5$ integrinlerin bir grup negatif düzenleyici modeli, bu molekülleri bilinen negatif düzenleyici moleküllerin birer reseptörü olarak ele almaktadır. Trombospondin-1, anjiyogenezin iyi belirlenmiş bir negatif düzenleyicisidir (37). Transforming growth faktör- β 'nın (TGF- β) aktivatörü olarak ve MMP-9 aktivasyonunun negatif bir regülatörü olarak etki edebilir. TGF- β da sonuçta, metalloproteinazların doku inhibitörlerini upregüle eder ve MMP-9 da sekestre edilmiş olduğu depolardan VEGF salgılanmasını uyarabilme özelliği sayesinde anjiyogenezi aktive ettiği bilinen bir faktördür. Böylece VEGF'nin reseptörüne bağlanabilmesine ve onu aktive edebilmesine imkan vermektedir (38). TSP-1 ayrıca endotel hücrelerinde apoptotik yolları aktive edebilir. Bu mekanizmalar TSP'in anti-anjiyogenik etkilerini kısmen ya da tamamen açıklayabilse de çeşitli çalışmalar TSP-1 ve TSP-2'nin anjiyogenezi suprese ettiğini göstermiş bulunmaktadır (39). $\alpha_v\beta_3$, MMP-2'yi aktive ederek bu ECM fragmanlarının üretilmesinde de yer alabilmektedir ve MMP-2 de kendi kendisini parçalayarak yine $\alpha_v\beta_3$ üzerinden etki gösteren antianjiyogenik bir fragman oluşturabilmektedir (33).

Gelişmekte olan kan damarlarında FGF-2 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), $\alpha_v\beta_3$ ekspresyonunu indüklerken; VEGF ve TGF- α , $\alpha_v\beta_5$ 'i indüklemektedir (40).

2.2.4. Lümen Oluşumu (Tüp Formasyonu)

Endotel hücreleri çoğunlukla, daha sonradan lümenlenen solid bir kordon şeklinde bir araya gelirler. Endotel hücrelerinin incilmesi ve önceden var olan damarlarla füzyonu damarlarda çap ve uzunluğun artmasına imkan verir. Patolojik anjiyogeneizde damarlar normal damarların aksine genellikle anormal şekilde genişlemişlerdir (41). VEGF₁₈₉ lümen çapını azaltırken VEGF₁₂₁,

VEGF₁₆₅ ve reseptörleri lümen formasyonunu artırır ve ayrıca damar çapını da artırır. Ang1 de VEGF ile kombine bir şekilde lümen çapını artırır (34). Lümen formasyonunu etkileyen diğer moleküller integrinler ve “myocyte enhancer binding factor 2C” (MEF2C) transkripsiyon faktörüdür. Aşırı ekstraselüler proteoliz, endotel hücrelerinin kistik bir şekilde toplanmasına yol açabilir ve tüp formasyonunu önleyebilir (34).

TSP-1, lümen formasyonunun endojen bir inhibitörüdür ve aynı zamanda endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve anjiyogenezi de inhibe etmektedir. VEGF ile indüklenmiş endotel hücre proliferasyonu ekzojen TSP-1 ile inhibe edilirken anti-TSP-1 antikoru ile potansiyalize edilmektedir. Dolayısıyla, iskemik retinada, iske miyle indüklenen anjiyogene zde VEGF aracılı TSP-1 indüksiyonu negatif bir feed-back mekanizması olabilir (42).

2.2.5. Maturasyon

Vasküler maturasyonun sağlanabilmesi için periendotelial hücreler zorunludur. Vasküler myogenez esnasında periendotelial hücreler, endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ederek ve ekstraselüler matriks üretimini stimüle ederek henüz başlangıç aşamasında bulunan damarları stabilize ederler. Bu sayede hemostatik bir kontrol sağlarlar ve endotelle dōşeli yeni kan damarlarını rüptüre ya da regresyona karşı korurlar. Gerçekten de, kan damarları düz kas hücreleri ile kaplanmadıkları sürece daha kolay bir şekilde gerilemektedir (43). Diabetik hastalarda retinal damarların etrafındaki perisitlerin kaybı anevrizmal dilatasyona, kanamaya ve körlüğe neden olmaktadır. Bunu izleyen anjiyogene z süreci boyunca kan damarları bir kas tabakası ile kaplanmakta ve gelişen damarlar böylece viskoelastik ve vazomotor özellikler kazanmaktadır ki bu özellikler, doku perfüzyonunda değışen ihtiyaçlara uyum sağlanması için gereklidirler. Periendotelial hücreler, endotel hücrelerine farklı damar yataklarında özelleşmiş fonksiyonlar kazanmaları konusunda da yardımcı olmaktadır. Önceden mevcut bulunan kollateral damarların patolojik genişlemesi sırasında da anjiyogene z süreci yaşanmaktadır (44).

Endotel hücreleri yeni damarlarda bir kez toplandıktan sonra sessiz bir hale gelirler ve uzun yıllar boyunca hayatlarını sürdürürler. Azalmış sağkalımın embriyoda vasküler gerilemeye yol açığının gözlenmesi, endotel sağkalımının önemini göstermektedir (45). Endotel apoptozisi, retinada ve overlerde doğumdan sonraki damar regresyonunun doğal bir mekanizmasıdır. Endotelyal apoptozis; lümenin spazm ile daralması, trombüs ile oklüzyonu ve ölü endotel hücrelerinin lümene dökülmesi ve sonrasında oklüzyon sonucunda ihtiyaç maddelerinin veya sağkalım sinyallerinin eksikliği ile indüklenebileceği gibi anjiyogenik gen profilinde değişiklikler meydana geldiğinde de indüklenebilmektedir (46). Örneğin, prematüre bebeklerin hiperoksiye maruz kalması VEGF düzeylerini düşürür ve retinada damar regresyonuna yol açar (47).

Ang-1, periendotelyal destek hücrelerinin endotelyal hücre etrafına toplanmalarını ve endotelyal hücrelerin ECM ve mezenkimle ilişki kurmasını indükleyerek vasküler bütünlüğü artırır. Vasküler gelişimde vazgeçilmez bir role sahiptir. Çünkü yokluğu embriyonik dönemde ölümcül olarak seyretmektedir (48). Ang-1'in normal insan damarlarında eksprese edilmesi, bu faktörün erişkin damar yatağının sürdürülmesinde de bir rolü olduğu anlamına gelmektedir. Aşırı VEGF ekspresyonunun çok sayıda geçirgen damar gelişimine yol açmasına rağmen aşırı Ang-1 ekspresyonu, artmış yoğunluktaki ve çaptaki geçirgen olmayan damarların oluşumuna neden olmaktadır (49).

2.3. VEGF Geni, Ekspresyonu ve Reseptörleri

Anjiyogenezisi uyaran faktörler içinde son yıllarda en çok üzerinde durulan ve hem anjiyogenik etki gösteren hem de damar geçirgenliğini artıran tek faktör VEGF'dür (21).

2.3.1. VEGF Geni

İnsanlardaki VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yerleşmiştir. Kodlayıcı bölge 14 kb'lık bir alan kaplamaktadır ve 8 exon'dan oluşmaktadır. 45 kDa (kilodalton) büyüklüğündedir. Tek bir pre-mRNA'nın alternatif birleştirilmesi çok sayıda farklı VEGF türünü oluşturur (50).

Bir VEGF fragmanının X-ışını kristalografisi VEGF'nin, dimerik sistein-boğumlu büyüme faktörü süperaillesine mensup olduğunu göstermektedir. Her bir monomer, dört-zincirli bir beta tabakasının bir ucunda yer alan zincir-içi disülfid bağlı boğumlu bir motif ile karakterizedir. Bu super-aile, alt bölümlere ayrılmaktadır. VEGF, bu alt bölümlerden platelet-kökenli büyüme faktörü ailesine mensuptur (22).

2.3.2. VEGF Ekspresyonu

VEGF'in NO sentez enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan NO endotel hücre migrasyonunda da rol alır (51,52). Başta RAS, SRC ve HER-2 onkogenleri olmak üzere VEGF düzeyi; p53 gen mutasyonu, IL (interlökin)-1 β , IL-6, IL-10, IL-13, FGF-4, PDGF, TGF- β , IGF-1, TNF- α ve NO gibi birçok endojen ajan ile düzenlenmekte ve tümör hücrelerinde VEGF ekspresyonu artmaktadır (53). Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi aracılıklı faktör-1 (HIF-1) de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır (54). Bu nedenle VEGF, hipoksi ile indüklenmiş neovaskülarizasyonun en önemli mediyatörüdür. Hipoksik hücrelerden salgılanan adenosin, adenosin A2 reseptörlerine bağlanır ve cAMP bağımlı protein kinaz A (PKA) yolağı üzerinde VEGF'yi upregüle eder. (55) Hipoksi yanıt elemanı (HRE), VEGF geninin üst basamaklarında yer alan bir VEGF artırımı ile ilgili bir gen bölgesidir. Bu HRE, HIF-1 için bir bağlanma yeri içerir. Düşük oksijen basıncı HIF-1 düzeylerini ve HIF-1'in DNA-bağlayabilme kapasitesini de artırır (56).

2.3.3. VEGF Reseptörleri ve Benzeri Etkili Reseptörler

VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGF-R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken, VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (57-59).

VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz ve ras GTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar (60).

2.3.3.1. VEGFR-1 (VEGF RESEPTÖR 1)

VEGFR-1 ilk tanımlanan ve yaklaşık 180 kDa'luk bir glikoproteindir. VEGF'ye karşı en yüksek affiniteye sahiptir (61). VEGFR-1'in pozitif ve negatif anjiyogenik etkisi vardır (62). Endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, perisitler, hematopoetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur (16).

2.3.3.2. VEGFR-2 (VEGF RESEPTÖR 2)

VEGFR-2 (kinaz – insert – domaini - içeren reseptör; KDR olarak da bilinmektedir) 200 – 230 kDa'luk yüksek affiniteli bir VEGF reseptörüdür (63). Ayrıca VEGF-C ve VEGF-D için de reseptör görevi yapabilmektedir. Bu reseptör, daha önceden keşfedilmiş olan fare fetal karaciğer kinazı-1 (flk-1) ile %85 oranında ortak bir yapıya sahiptir. VEGFR-2 endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler (62,63). Endotel hücrelerine ek olarak hematopoetik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncü hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde ve bazı tümör hücrelerinde bulunur (16).

2.3.3.3. VEGFR-3 (VEGF RESEPTÖR 3)

Bu reseptörün ekspresyonu esas olarak, erişkin dokuların lenfatik endoteline sınırlı gibi gözükmemektedir. VEGFR-3, VEGF-C ve VEGF-D'yi bağlar. Bu reseptör lenfatik damarlarda anjiyogenik etkiden sorumludur (21).

2.3.3.4. VEGF BENZERİ RESEPTÖRLER

VEGF reseptörlerine benzer olarak bir diğer grup reseptör tirozin kinaz üyesi de yeni damar oluşumuyla ilgilidir. Bu grup, endotele özgü Tie reseptör ailesi olarak bilinir. Tie1 ve Tie2 reseptörleri selektif olarak endotel hücreleri üzerinde bulunur ve embriyonik vasküler yapının oluşumu için gereklidirler (64). Bu reseptörler endojen anjiyogenez aktivatörü olan Ang-1'in reseptörleridir. Ang-1 kapiller damarları güçlendirir, perisitleri stabilize ederek endotel hücre yaşam süresini artırır ve yeni oluşan vasküler yapıyı güçlendirir (48,65). Ang-1, Tie2 reseptörü için doğal bir agonist iken Ang-2, endotel hücreleri için antagonist etki gösterir. Ang-1, VEGF gibi endotel hücreleri için mitojenik etki göstermeden endotel hücrelerinin kendi arasındaki ve çevredeki düz kas, perivasküler alan yada ekstraselüler matriks ile olan

ilişisini güçlendirir. Ang-2 ise Ang-1'e ters etki olarak damarları destabilize eder ve yoğun olarak damar yeniden yapım bölgelerinde artmış olarak bulunur. Ang-2'nin bu destabilizör etkisi belki de vasküler yapıyı tümör dokusunda VEGF gibi mutajen ajanlara daha duyarlı kılmaktadır (11).

Nörofilinler, VEGF'in exon 7 tarafından kodlanan domain'ini tanırlar ve dolayısıyla da VEGF₁₆₅'e bağlanırlar. Bu tür reseptörlerden biri nörofilin-1'dir (NRP-1). NRP-1, VEGF₁₆₅ için bir ko-reseptör şeklinde etki ederek bu izoformun VEGFR-2'ye bağlanmasını ve kemotaksisini arttırmaktadır (66). Endotel, nöron ve tümör hücrelerinde bulunur (16).

NRP-1 reseptörü anjiyogenez, vaskülogenez ve sinir sisteminin gelişimi gibi çok çeşitli süreçlerde rol oynamaktadır. VEGF₁₆₅ periferik sinir sisteminde bulunan hücrelerin proliferasyonu ve sağkalımı ile birlikte aksonal büyümeyi stimüle eden nörotrofik bir faktör şeklinde etki edebilmektedir (67).

NRP-2 VEGF₁₆₅ ile birlikte NRP-1'den farklı olarak VEGF₁₄₅'i ve plasental büyüme faktörünü de bağlar (16).

2.4. ANJİYOGENEZİS DENGESİ

Vücutta her sistemde olduğu gibi bu sistemin de inhibitörleri mevcuttur ve anjiyogenez, aktivatörlerin ve inhibitörlerin arasındaki dengeye bağlı olarak aktive veya inhibe olmaktadır. Bu sistemin aktivatörleri ve inhibitörleri Tablo-1’de özetlenmiştir (68).

Tablo-1. ENDOJEN ANJİYOGENİK VE ANTİ-ANJİYOGENİK FAKTÖRLER

Anjiyogenik Faktörler	Antianjiyogenik Faktörler
Vasküler endotelyal growth faktör	Trombospondin-1 ve -2
Basic fibroblast growth faktör	Endostatin
Transforming growth faktör - α ve β	Angiostatin
Platelet kökenli growth faktör	Interferon- α , - β
Hepatosit growth faktör	Interlökin -12
Tümör nekroz faktör- α	Platelet Faktör -4 fragmanı
Epidermal growth faktör	Angiopoietin-2
Plasental büyüme faktörü	Human makrofaj metalloelastase
Doku faktörü	TIMP-1 ve -2
Interlökin- 6 ve Interlökin-8	Anti-trombin III fragmanı
Angiogenin	Vasostatin
Angiopoietin-1	
Siklooksijenaz – 2 (COX-2)	
Nitrik Oksit (NO)	

2.5. ANJİYOGENEZE NEDEN OLAN OKÜLER PATOLOJİLER

Normal şartlarda erişkin gözündeki damar endotel hücreleri nadir olarak proliferasyon gösterir. Anjiyogenez gözün normalde avasküler olan bölgelerinin bozulmasına ve körlüğe sebep olur. Prematüre retinopatisi, diabetik retinopati, neovasküler glokom ve eksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneresansı gelişmiş ülkelerde körlük yaratan ve anjiyogenezisin rol oynadığı başlıca klinik durumlardır (69).

Retinanın neovaskülarizasyonunu başlatan olay iskemik, inflamatuvar veya neoplastik olabilir. Hipoksi veya inflamasyonun kritik seviyeye ulaşması, retina dokusundan kimyasal mediatör salgılanmasını uyarır ve bunlar retina damarlarında neovaskülarizasyonu başlatan reseptörlere bağlanır. Bu mediatörlerin bir kısmı direkt olarak endotel hücrelerine etki ederek migrasyon ve proliferasyonu tetiklerken, bir kısmı da makrofaj aktivasyonu ve bazı faktörlerin salınımı ile indirekt olarak etki ederler (70).

Son yıllarda üzerinde en çok durulan faktör olan VEGF gözde pigment epitel hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, glial hücreler, müller hücreleri ve ganglion hücreleri tarafından oluşturulur. Hipoksik şartlarda VEGF mRNA'sı yükselmiş olarak bulunur. Hipoksi durumunda adenosin kinaz enzimi azalır ve adenosin miktarı artar. Bu durum sonucu protein kinaz A ve VEGF artar. Anjiyogeneziste esas mediatör olan bu madde, endotel hücrelerindeki yüksek affiniteli reseptörlere bağlanır. Bundan sonra endotelyal hücrelerde bir dizi enzimatik olay sonucu diasilgliserol ve protein kinaz-C beta enzim miktarı artar. Bu enzim endotel hücre çoğalması ve vasküler permeabiliteden sorumlu primer enzimdir (71).

Artmış VEGF-A nonproliferatif diabetik retinopatide (NPDR) bir permeabilite faktörü şeklinde etki etmektedir. VEGF, endotel proliferasyonu indüklemenin dışında ayrıca, endotel hücreleri için ve muhtemelen retinadaki diğer hücre türleri için bir sağkalım faktörü olarak da etki etmektedir. İn vitro koşullarda VEGF, serum yokluğu ile indüklenen apoptozisi önlemektedir. VEGF bağımlılığı, önceden gelişmiş damarlardan çok yeni oluşmakta olan damarların endotel hücreleri için daha önemli gibi görünmektedir. Endotelin perisitler tarafından kaplanması, VEGF bağımlılığının kaybı ile sonuçlanan anahtar olay olduğu öne sürülmüştür. İn

vivo olarak, insanlardaki NPDR'de ve deneysel NPDR modellerinde artmış VEGF-A ekspresyonu tanımlanmaktadır. VEGFR-1'in iskemik retinalarda hipoksi ile indüklenmiş upregulasyonunun, VEGF-A duyarlılığını arttırabilecek bir mekanizma teşkil ettiği öne sürülmektedir. Ancak VEGFR-1'in aynı zamanda normal retina mikrodamarlarında da eksprese edilebildiği gösterilmiştir (72).

Proliferatif diabetik retinopati (PDR) oküler neovaskülarizasyon muhtemelen, vitreusda bu faktörün iskemik retinadan kaynaklanan yüksek düzeylerine bağlı olarak meydana gelmektedir. PDR'li hastaların aköz humor ve vitreuslarında yükselmiş VEGF-A düzeyleri saptanmıştır. PDR hastalarının neovasküler membranları ile ilgili immunohistokimyasal çalışmalar genel bir VEGF-A ekspresyonunu ortaya çıkarmaktadır (73).

Koroid neovaskülarizasyonları ile ilgili mekanizmalar, tümör, retina, iris kadar iyi bilinmemektedir. KNVM'da da VEGF miktarının arttığı gösterilmiştir (74). Koroidde ilk olayı başlatan mekanizmanın iskemi olması tartışmalıdır. Çünkü koryokapillarisdeki kan akımı çok farklıdır. Ancak koroidin histolojik incelenmesi, YBMD'da koroid kapillerlerinin ve kan akımının azaldığını göstermektedir (75). İskemi haricinde de bazı sitokinler, büyüme faktörleri, süperoksit ve hidrojen peroksit ile oluşan aktif oksijen ürünleri de VEGF artışında rol oynayabilir (76). Bir diğer teoriye göre ise KNV'da rol oynayan inflamasyon hücreleri indirekt olarak anjiyogenezi artırır (69) .

2.6. NEOVASKÜLER GLOKOM

Neovasküler glokom (NVG), retinadaki iskemiye bağlı olarak salınan vazoproliferatif faktörlerin etkisiyle iris ön yüzeyinde ve trabeküler ağda anormal yeni damar oluşumlarıyla karakterize fibrovasküler dokunun ön kamara açısını tıkamasıyla ortaya çıkan ciddi bir sekonder glokom tipidir. Aynı zamanda ciddi görme kaybı veya körlükle sonuçlanabilen, kolay kontrol edilemeyen tedavisi zor bir tablodur (77).

2.6.1. TARİHÇE

Neovasküler glokomda anatomik ve klinik temeli iris neovaskülarizasyonunun oluşturduğu ancak 20.yy'da anlaşılmıştır (78).

İlk kez 1906 yılında Coats, santral retinal ven tıkanıklığı olan bir hastada iris ön yüzeyindeki yeni damar oluşumlarını tanımlamıştır (77). 1900'lü yıllarda gonyoskopinin geliştirilmesiyle, Kurz açındaki damarlara eşlik eden bağ dokusunun yapısını histolojik olarak tanımlamış ve bu damarların kontraksiyon ile sineşiyal açılı kapanmasını oluşturduğunu bildirmiştir (79). Tarihsel olarak bu tablo için hemorajik glokom yanında trombotik glokom, konjestif glokom, rubeotik glokom, diabetik hemorajik glokom gibi tanımlar kullanılmıştır. Günümüzde glokomun tekrarlayan hemorajilerden çok bu yeni gelişen damarlara bağlı olduğu anlaşıldığından Weiss ve Shaffer tarafından önerilen neovasküler glokom en çok kullanılan terminolojidir (78, 79).

2.6.2. ETİYOLOJİ

Neovasküler glokom retinal veya oküler iskemi ya da kronik inflamasyona neden olan birçok etkene bağlı olarak gelişebilir. Brown ve arkadaşları, tüm NVG olgularının %36'sının santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), %32'sinin PDR ve %13'nün tıkalı karotis arter hastalığı (KATH) nedeniyle ortaya çıktığını bildirmişlerdir (80).

2.6.2.1. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı

Neovasküler glokomun en önemli nedeni olup %32-36 oranında bildirilmiştir. İskemik SRVT'da %18-60 oranında ve 2 hafta - 2 yıl sonra NVG gelişmekte olup ortalama bu süre 2- 3 aydır (90 gün glokomu). Olguların %80'i ilk 6 ay içinde görülmektedir. NVG'un görülme sıklığı, süre ve hipoksinin ağırlık derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Noniskemik SRVT sonrası bu oran %0-4 arasındadır (81). Çoğunlukla retinanın yarısından azını içine alan iskemik durumlarda NVG görülmez. Bu nedenle ven dal tıkanıklığında NVG görülme olasılığı düşüktür (79).

SRVT olgularında %37 oranında internal karotis arter ateroskleroza beraberliği saptanmıştır (81).

2.6.2.2. Diabetik Retinopati

Genel diabetli hastalarda %1-7 oranında iris neovaskülarizasyonu (İNV) bulunurken bu oran PDR grubunda %65'tir (79). Zayıf metabolik kontrol, uzun süre kan glikoz seviyelerinde aşırı değişim diabetik hastalarda retinal iskemiye, retinal

neovaskülarizasyonu, dolayısıyla da NVG oranını artırır. Beraber bulunan hipertansiyon ve arteriosklerozda retinal kanlanmayı olumsuz etkilemektedir (78,82). Bunun yanında diyabetin süresi (10 yıl ve üzeri) ve diyabetli hastalarda katarakt ekstraksiyonu (özellikle intrakapsüler katarakt ekstraksiyonu), arka kapsülotomi veya pars plana vitrektomi (PPV) gibi girişimlerde NVG insidansını artırır. PPV sırasında lensin bırakılması veya silikon yağı verilmesi rubeozis iridis oluşumunu azaltır. Katarakt cerrahisi sonrası rubeozis iridis gelişmesi için en kritik periyod 4-6 hafta arasında olup maksimum 6 ay içindedir (81).

Her iki gözde iris neovaskülarizasyonu bulunan olguların genellikle tamamı diyabetiktir. Diyabetli hastalarda, iris neovaskülarizasyonu görülmesinden 1 ay - 3 yıl sonra NVG görülmektedir. Her iris neovaskülarizasyonlu olgu NVG'a dönüşmez (82,83).

2.6.2.3. Karotis Arter Tıkalıcı Hastalığı (KATH)

Ana karotis arter, internal karotis arter ve oftalmik arter tıkanıklıkları sonrası neovasküler glokom oluşumu %13 oranında bildirilmiştir. Fakat karotis arter tıkanıklıkları her olguda neovasküler glokoma neden olmaz, çünkü genellikle total retinal iskemiyi önleyecek kadar yeterli kollateral dolaşımı mevcuttur (81). Bazen korpus siliyare iskemisine bağlı olarak humör aköz yapımı azalır. Yoğun ön segment neovaskülarizasyonu ve açı kapanması olduğu halde GİB düşüktür. Karotis arter tıkanıklığını by-pass eden girişimler yapıldığında korpus siliyare reperfüzyonuna bağlı olarak dramatik göz içi basıncı (GİB) yükselmesi görülür ve iris neovaskülarizasyonu geriler. Diğer taraftan, çok asimetri gösteren diyabetik vakalarda ağır tarafta KATH'dan kuşkulıdır (78,79). Panretinal fotokoagülasyon tıkalıcı karotis arter hastalıklarına bağlı oluşan rubeozis iridis azaltılmasında çok etkili değildir (81).

NVG'ü hızlandıran diğer tıkalıcı hastalıklar aortik ark sendromu, karotiko-kavernöz fistül ve temporal arterittir (79,82).

2.6.2.4. Katarakt cerrahisi

Travma, kapiller bozulma ve hipoksiyle oluşan değişimleri hızlandırır ve NVG için risk yaratır (78).

2.6.2.5. Santral retinal arter tıkanıklığı (SRAT)

NVG olgularının %1-2'sinde neden olarak bilinmektedir. Çoğunlukla başlangıçta diğer bir predispozan nedenle oküler iskemi vardır (79).

SRAT da iç retinal tabaka ve kapiller endotelin yıkımı söz konusudur. Bu nedenle anjiyogenik faktörleri salabilecek kadar sağlam retinal doku olmadığından retinal neovaskülarizasyon az görülmektedir. Bu olguların çoğuna tıkalı karotis arter hastalıkları eşlik eder (81).

2.6.2.6. İntraoküler Tümörler

Neovasküler glaukom nedenleri arasında %0.5 gibi çok düşük bir yer oluştursa da arka segmentin değerlendirilemediği tüm NVG olgularının ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Koroid malign melanomunda %9-15 ve retinoblastomada %30-44 arasında rubeozis iridis saptanmıştır. Ayrıca bu oranın tümör büyüklüğü, nekroz varlığı ve dekolmanın olup olmamasıyla ilgili olduğu gösterilmiştir(81).

NVG ayrıca metastatik tümörlerde, retikulum hücreli sarkomlarda da bildirilmiştir (79).

2.6.2.7. Retina dekolmanı

NVG sıklıkla kronik retina dekolmanında görülür. Yüksek görülmesinin nedeni retina dekolmanı oluşturan birçok hastalığın aynı zamanda hipoksik retinal durumlara ve NVG' a neden olan hastalıklar olmasıdır. Bundan dolayı, NVG' da tedavi planlanırken retina dekolmanı olup olmadığı çok iyi araştırılmalıdır (79).

2.6.2.8. Diğer Nedenler

Bu grupta kronik retinal hipoksi ve retina dekolmanına yol açan pek çok hastalık sayılabilir. Orak hücreli retinopati ve stickler sendromu gibi SRVT'na neden olan hastalıklar, gliom gibi optik sinirden köken alıp siliyer arter sistemini baskılayan tümörler, ön segmentte lokal iskemi yapan Fuchs ve psödoeksfolyasyon sendromu, kronik oküler inflamasyon ve distrofik hastalıklarla birlikte skleritis bulunan bazı tıkalı vaskülitleri saymak mümkündür (78,79).

2.6.3. KLİNİK

NVG kliniği üç evrede incelenebilir:

2.6.3.1.Rubeozis İridis

Başlangıçta görülen ilk bulgu pupilla kenarında ince yeni damar tomurcuklarıdır (83). Erken saptanmaları önleyici tedavi açısından son derece önemlidir. Koyu pigmentli gözlerde görülmeleri zordur. Gonyoskopik muayene sırasında göze bası ile bu damarlar ortadan kalkarak yanılığa neden olabilirler (79,82).

İris neovaskülarizasyonu pupil kenarındaki kapiller yataktan tomurcuklanma şeklinde başlar, iris yüzeyinde seyrederek kolarete ulaştıklarında, genişlemiş kolaret damarlarıyla birleşirler (83). Giderek iris yüzeyi gerilir ve daha düz bir şekil alır. Yeni damarlar açığa ulaştıklarında siliyer band ve sklera mahmuzunu aşarak trabekuluma dağılırlar (79,83). Bu yapıları iris atrofisi sonucu görülebilir hale gelen normal iris damarlarından ayırmak gereklidir. Chandler ve Grant'ın bildirdiğine göre normal damarlar hiçbir zaman skleral mahmuz ve siliyer bandı aşmazlar, skleral mahmuz önünde sonlanırlar (83). Normal iris damarları uniform yapıdadır, radyal olarak stromada ilerlerler, iris yüzeyinde dallanmazlar ve floresein anjiyografide sızıntı yapmazlar. Yeni damarlar asimetrik boyutlarda olup iris yüzeyinde düzensiz dallanmalar gösterirler ve floresein anjiyografide sızıntı yaparlar (81). Bu evrede GİB'ı normaldir. Çok nadiren pupilla alanından başlamadan açığa neovaskülarizasyonu görülebilir. Bu nedenle pupilla alanı normal olgularda bile mutlaka gonyoskopi yapılarak ön kamara açısı değerlendirilmelidir. Rubeozis iridis çoğunlukla PRP ile geriler veya daha sıklıkla ön kamara açısına doğru uzanarak daha fulminan bir tabloya geçer. SRVT'na bağlı olarak gelişen rubeozis iridisde damar yapıları diabetik retinopatiye göre daha geniş çaplı, kaba ve irregülerdir (81).

2.6.3.2. Sekonder Açık Açılı Neovasküler Glokom

İris yüzeyindeki yeni damarlar iris kökünden korpus siliyare ve skleral mahmuza doğru uzanarak trabeküler ağ üzerinden tüm açığı kapatırlar. Yeni damarlar etrafında gelişen fibrovasküler membran açığı işgal etmeye başladığında açık açılı glokom tablosu ortaya çıkar. Bu evrede yeni damarlardan oluşan kronik

sızıntıya bağılı olarak inflamatuvar reaksiyon oluşur ve hifema sık görülür. Gonyoskopide ön kamara açısı açıktır, fakat neovaskülarizasyon vardır. Bu evrede GİB normaldir veya artmaya başlamıştır (84).

2.6.3.3. Sekonder Kapalı Açılı Neovasküler Glokom

Bu evrede damar boyunca uzanan fibrovasküler membranların kontraksiyonu sonucu, iris kökü ve açılı elemanları schwalbe hattına doğru çekilerek sineşiyeye bağılı açılı kapanması oluşur. İris ön yüzeyi düz ve gergin bir görünüm alır ve ektropion uvea görülür. Açının tümü bu şekilde bir fermuar gibi kapandığında, açıda ve periferik iristeki yeni damarlar azalmış izlenimi verir. Bu tip olgularda schwalbe hattı izlenebiliyorsa yanıltıcı olarak açılı açılmış gibi değerlendirilebilir (79).

Tam olarak oluşmuş NVG'ü tanımak çok kolaydır. Göz ağrılı, fotofobik, görme genellikle parmak sayar düzeyde, GİB'ı 60 mmHg üzerindedir. Orta veya ileri derecede siliyer enjeksiyon, kornea ödemi, ön kamarada inflamatuvar reaksiyon, hifema görülür. Kornea saydam ise ektropion uvea ve değişik derecelerde sineşiyel açılı kapanmaları ile birlikte iriste düzleşme dikkati çeker (79,83). Ön kamara açısındaki fibrovasküler doku kontraksiyonu periferik anterior sineşilerin (PAS) gelişmesine neden olur (81).

Hastalarda gerek etiyolojik neden gerekse korneal ödem nedeniyle görme ileri derecede düşüktür, bazen 5/10 gibi iyi durumda da olabilir. Bunlarda genellikle endotel sağlam olup, maküla da tutulmamıştır. GİB'nın yükselmesi dramatik bir bulgu olmakla birlikte, KATH gibi durumlarda GİB normal veya düşük olabilir (78,79). Endotel potansiyeli iyi genç hastalarda 60 mm Hg GİB'na rağmen kornea berrak olabilir. Böylece olgudan olguya değişen çok çeşitli klinik tablolar görmek mümkün olmaktadır (79).

İris neovaskülarizasyonunda günler içinde sineşiyel açılı kapanması olabileceği gibi yıllarca sessiz olarak da seyredebilir, aniden aktifleşmeler görülebilir. NVG kliniği altta yatan etiyolojik nedene göre grublandırılmaz. Her olguda farklı klinik seyir olabilsen de SRVT'da gidiş daha hızlı ve tablo ağırdır (78,79,83).

2.6.4. PATOLOJİ

NVG'da ön segmentin histopatolojisi etiyolojiye göre değişmez. Bunun istisnası, SRVT'daki yeni damarların kaba ve geniş oluşu ile diabetik hastalarda iris pigment epitelinde glikojen birikmesiyle oluşan epitel kistleridir (79). Yeni damar gelişimi, pupilladaki minör arter çemberinden endotelial dallanma şeklinde başlar ve segmenter olarak periferde doğru ilerler. İrisin diğer bölümlerinde de vasküler endotel dallanması görülebilir (79,82). Bu dallanma glomerül şeklini alarak saçaklanır. Yeni damarlar son derece ince, aralarında elektron mikroskopik düzeyde görülebilen fenestrasyonlar olan, düzensiz bazal membran üzerine dizili endotel duvara sahiptirler. Kuvvetli bir adventisyalı ve vasküler tabakaları bulunmaz. İriste genelde yüzeysel, nadiren stromal seyrederek. Bu damarlar floresein sızdırırlar. Halbuki normal iris damarları stromada seyreder. Retina ve serebral dokuda olduğu gibi zonula okludensleri ile sıkı bağlantı halinde olan, açıklık ve boşluk bırakmayan, düzgün bazal membrana yapışık endotelle çevrilidirler ve floresein sızdırmazlar (78,79,82).

Neovasküler oluşumlar etrafındaki fibrovasküler membranlar fibroblastların farklılaşmasıyla oluşmakta ve prolifer olmaktadır. Scanning elektron mikroskobu ile tüm yeni damarların etrafında bu membranların varlığı gösterilmiştir (79). Yeni damarlar bu membranların altında seyrederler. Açının açık olduğu dönemlerde de neden GİB'nın yüksek olduğu anlaşılabilir. Bu yapının kontraktıl elemanları (kollagen IV) irisin düzleşmesinden, uveal ektropiondan ve sineşiyel açı kapanmasından sorumludur (78). Membranların kontraksiyonu devam ettikçe uveal ektropion artar, sfinkter öne doğru döner, dilate pupil deplase olarak gonyoskopik değerlendirmede siliyer süreçler görülebilir hale gelirler. İris yapısındaki bu değişme yeni damarların saklanması neden olur. Sonuçta ışık reaksiyonları olmayan, fikse, dilate ve distorsiyone pupilla ortaya çıkar. Açıdaki membranların kontraksiyonu ile sineşiyel açı kapanması tamamlanır ve sonuçta ağır seyirli kapalı açı glokomu ortaya çıkmış olur. Bu aşamada tedaviyle yeni damarlar ortadan kaldırılrsa bile açı kapanması kalıcıdır (78,79).

Açı kapanmasının uzun sürdüğü bazı durumlarda kornea endoteli ve desme membranı sineşi üzerinden ilerleyerek iris yüzeyini kaplar. Benzer endotelizasyon

iridokorneal endotelyal sendromlarda ve travmalardan sonra gösterilmiştir. Bu durumda açıdaki damarlar ya hiç izlenmez ya da azalmış olarak izlenir. Sanki açı açılmış gibi bir izlenim verebilir (78,83).

Neovasküler glokomlu olgular, bazen akut açı kapanması glokomunu düşündürecek şekilde ani ağrı ve konjesyon şikayeti ile başvururlar. Korneanın ödemli olması rubeozis iridis ve ön kamara detaylarının net olarak görülmesini engelleyebilir (81).

Üveite sekonder gelişen glokom olgularında GİB artışı ile beraber iris damarlarındaki dilatasyon rubeozis iridis ile karışabilir. Fuchs' heterokromik iridosiklitisinde tipik olarak ön kamara açısında yeni damar oluşumları mevcuttur (81).

Psödoeksfoliatif sendromda da iris neovaskülarizasyonu bulunabilir (79).

İleri dönemde oluşan ektropion uvea ve PAS oluşumu iridokorneal endotelyal sendrom ve travmaya bağlı gelişen glokom ile karışabilir (81).

2.6.5. TEDAVİ

Tedavinin seçiminde altta yatan etiyolojik faktörün tespiti önemlidir. Örneğin diabetik retinopati, malign melanom veya kronik retina dekolmanına bağlı gelişen NVG'un tedavisi birbirinden farklıdır.

2.6.5.1. Medikal Tedavi

NVG'da medikal tedavi oldukça kısıtlıdır. Amaç iskemiye kontrol etmek ve anjiogenik faktör üretiminin önüne geçmek, vasküler konjesyonu, ağrıyı azaltmak ve aköz humör yapımını azaltan ilaçlarla GİB'ni düşürmektir. Açık açılı glokom tedavisindeki ilaçların çoğu GİB'ni önemli ölçüde düşürürler, fakat bu etki geçicidir. Sineşiyel açı kapanması oluşmuş bir gözde parasempatomimetikler GİB'ni düşürmedikleri gibi istenmeyen oküler hiperemi ve konjesyon artışına neden olurlar (81,82). Beta- blokerler, karbonik anhidraz inhibitörleri ve alfa-2 agonistler sineşiyel açı kapanmasına rağmen humör aköz yapımını azalttıkları için GİB'ni düşürürler. Oral gliserin ve intravenöz %20 mannitol gibi hiperosmotik ajanlar, daha etkin bir tedaviye başlayıncaya kadar kornea ödemi azaltırlar ve GİB'ni geçici olarak

düşürürler (82,83,85). Topikal steroidlerin verilmesi oküler inflamasyonu ve konjesyonu azaltır. Sikloplejik ajanlardan atropin sülfat %1 siliyer kas paralizisine neden olur, ağrıyı, oküler konjesyonu azaltır ve kısmen de uveoskleral akımı artırarak gözü rahatlatır (81).

Panretinal fotokoagülasyon (PRP); tüm NVG olgularında birinci basamak tedavidir. Açık açılı glokom evresinde ve erken açılı kapanması glokomu evresinde PRP GİB artışını geri çevirebilir. Görme potansiyeli olan ön kamara açısının ileri derecede kapalı olduğu gözlerde PRP neovaskülarizasyon uyarımını ortadan kaldırıp gözü filtrasyon cerrahisine hazırlayabilir ve daha ileri görme kaybını engelleyebilir (77). PRP'nin başarı oranı %85 olmasına rağmen, olguların %1,6' sında glokom devam etmektedir (86).

Gonyofotokoagülasyon; Simmons ve arkadaşları, çalışmalarında direkt açıya fotokoagülasyon uygulamışlar ve serilerinde yer alan 88 olgunun %73'ünde açılı damarlarında gerileme meydana gelmiş ve sineşiyel açılı kapanması önlenmiş, GİB'da 25 mmHg düşme sağlanmıştır. Ancak bu olguların %38'inde PRP ve/veya kriyoterapi gerekmiştir. PRP'den sonra açılı damarları gerileyebildiğinden, bu uygulama trabekülektomi öncesinde veya PRP yapılan olgularda etki ortaya çıkana kadar olan sürede sineşiyel açılı kapanmasının önlenmesi amacıyla yapılabilmektedir (82,85,87). Bu işlemde düşük enerjili argon laser skleral mahmuzunu aşan neovasküler yapılara uygulanır. Tek başına etkili değildir, PRP ile kombine edilmelidir (81).

Endofotokoagülasyon; İNV'lu gözde preoperatif PRP uygulamasının mümkün olmadığı durumlarda (katarakt, vitreus hemorajisi gibi) operasyon anında uygulanarak artmış postoperatif NVG gelişimi ve vitreus kanaması riskini azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (79,85).

Krioablasyon; Kornea ödemi, arka sineşi, hifema, katarakt ve vitreus hemorajisi gibi nedenler ile panretinal fotokoagülasyon yapılamadığı durumlarda ekvatorun önüne ve arkasına uygulanabilir (81).

Fotodinamik tedavi; Henüz çalışma aşamasında olan bir tedavi yaklaşımıdır. İris ve açılı neovaskülarizasyonunun fotodinamik tedavisinde ana kriter en az 90 derecelik açının PAS ile kapatılmamış olması şartıdır. Yine PRP veya kriyonun

yapılmış olması gerekir.1 haftada tedavi edilen alanda floresein kaçağı olmadığı ancak 1 yıl sonunda bazı neovasküler yumakların tekrar açıldığı ve GİB'nin değişmediği görülmüştür (88).

İntravitreal triamsinolon asetonid ile çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada iris neovaskülarizasyonunda gerileme ve GİB'da düşüş saptanmıştır (89).

2.6.5.2. Cerrahi Tedavi

Klasik filtrasyon cerrahisi, komplikasyonsuz açık açılı ya da kronik açı kapanması glokomu olan hastalarda %66 ile %90 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir (90-95). Bununla birlikte klasik filtrasyon cerrahisi, neovasküler glokomda başarılı olamamaktadır. Neovaskülarizasyon yanında inflamatuvar maddeler de fibrozis ve skar oluşumuna neden olarak cerrahinin başarısını azaltır. Antineoplastik bir ajan olan Mitomisin C (MMC) kullanılarak başarı oranı artırılabilir. Mandal ve ark. MMC'li trabekülektomi uyguladıkları NVG'lu olgularda %66,7 oranında başarı bildirmişlerdir (96). Günümüzde seton ameliyatları NVG'un cerrahi tedavisinde tercih edilmektedir, fakat başarı oranları diğer glokom tiplerine göre oldukça düşüktür. Literatürde bildirilen bazı çalışmalarda 1. yılda başarı oranı %37-63 arasında iken, 5. yılda bu oran %10-25'lere düşmektedir (97,98).

Görme potansiyelinin zayıf olduğu olgularda tıbbi tedaviye ilave olarak kontakt veya non-kontakt transskleral Nd: YAG veya diod laser siklofotokoagulasyon ya da siklokriyoterapi uygulanabilir. Fakat bu tedaviler ile etkili GİB düşüşü sağlansa bile ağrı, görme keskinliğinin daha da azalması ve fitizis bulbi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Retrobulber alkol enjeksiyonu veya enükleasyon tüm bu tedavilere rağmen ağrılı ve görme fonksiyonu olmayan gözlerde son çare olarak düşünülebilir (81) .

2.6.5.3. Anti -VEGF Tedavi

Yeni kan damarlarının gelişmesinden ibaret olan anjiyogenezin çeşitli hastalıklarda hayati bir öneme sahip olduğunun anlaşılması, anjiyogenezi düzenleyen faktörlerin yoğun bir şekilde araştırılmasına ve anjiyogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır.

Özellikle proliferatif diabetik retinopati ve buna bağlı neovaskularizasyonu olan gözlerde aközde ve vitreusta yüksek konsantrasyonda VEGF tespit edilmiş ve PRP ile iskemik retinal dokuların harabiyeti sonrasında VEGF düzeylerinde %75 oranında azalma gösterilmiştir (99).

VEGF; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo anjiyogenezisi sağlayan en önemli mediatör olarak tanımlanmıştır (100).

İlk kez 1939'da Ide ve arkadaşları tümör kökenli damarlanma faktöründen bahsetmiş, 1971'de Folkman kanser tedavisinde antianjiyogenezis tedavisini öne sürmüştür. 1997'de metastatik kolorektal kanserde (MCC) klinik çalışmalar başlamış ve 2004'de bevacizumab MCC tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı alınmıştır (101).

VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF' in etkinliği önlenmektedir (102-103).

2.6.5.3.1. Hücre dışı VEGF inhibisyonu

Oftalmik hastalıklar için en az 3 VEGF inhibitörü ileri klinik geliştirme aşamasında bulunmaktadır: Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc, South San Fransisco, CA) , Pegaptanib sodyum (Macugen® , Eyetech Pharmaceuticals) ve Bevacizumab (Avastin® Genentech, Inc, San Francisco, CA, Altuzan®, Roche).

2.6.5.3.1.1. Pegaptanib Sodyum (Macugen® , Eyetech Pharmaceuticals / Pfizer)

50 kDa'luk bir RNA oligonükleotid aptamerdir. İnsanlarda tedavi amaçlı olarak kullanılması onaylanan ilk aptamerdir. Spesifik olarak VEGF-165'in heparin bağlayıcı bölgesine bağlanarak etki eder (21).

Aptamerler, spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan birer antikor şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonukleotidlerdir. Bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitreus içindeki yarı ömrünü artıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir.

Yapılan çalışmalarda 0,3 mg en düşük etkili doz olarak saptanmıştır ve görme keskinliğindeki artış, santral retina kalınlığında azalma, lazer fotokoagulasyon ihtiyacında azalma, retinal neovaskülarizasyonda belirgin gerileme sağladığı görülmüştür (104). 2004 yılında FDA onayı almıştır.

2.6.5.3.1.2. Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc, South San Fransisco, CA/ Novartis)

Yüksek affiniteli bir insan anti-VEGF antikorudur. Tüm VEGF-A izoformlarını ve onların aktif degradasyon ürünlerini inhibe eder (17). Vitreus yarı ömrü 3.2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48 kDa) olması nedeniyle retina katlarına geçebilmektedir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş olan humanize edilmiş bir fare antikorudur. FDA onayı almıştır. 4 haftada bir intravitreal olarak uygulanır (105).

2.6.5.3.1.3. Bevacizumab (Avastin® Genentech, Altuzan®, Roche)

Anti-anjiyogenik ve anti-tümör etkinliği olan rekombinant insan monoklonal VEGF antikorudur. Faz I çalışmalarında kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe ettiği bulunmuştur (106-107).

Bevacizumab insan VEGF-A'sına karşı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen monoklonal antikordur. Molekül ağırlığı 149 kDa'dur. Tüm VEGF-A izoformlarını ve aktif degradasyon ürünlerini inhibe eder (108). 24 saat içinde retinayı tam olarak geçtiği saptanmıştır (109).

Bevacizumab ile yapılan farmakokinetik çalışmalarda vitreus yarı ömrü 5 gün olarak saptanmıştır. İntravitreal enjeksiyon sonrası sistemik dolaşımında %11.8 oranında ve diğer gözün vitreusunda 11 ng/ml oranında tespit edilmiştir. En yüksek serum seviyesi 140 ng/ml'dir (105).

Elektrofizyoloji çalışmalarında, gerek klinik uygulamalarda gerekse deneysel hayvan çalışmalarında ve in vitro transretinal teknikle denenen bir çalışmada bevacizumabın retina üzerinde fonksiyonel toksisitesi gözlenmemiştir (109-112).

Histopatolojik çalışmalarda intravitreal bevacizumab enjekte edilen tavşan gözlerinde ışık mikroskopik olarak strüktürel retina toksisitesine rastlanmamıştır (111,113,114). Elektron mikroskopik çalışmalarda ise fotoreseptör hücre ve koryopakillaris üzerine ultrastrüktürel düzeyde olası toksik etkisi ile ilgili bulgulara ulaşılmıştır. Ancak saptanan bu ultrastrüktürel hasarın klinik önemi bilinmemektedir (115,116).

Bevacizumab ve ranibizumab benzer özelliklere sahip proteinlerdir. İkisi arasındaki fark boyutları ve VEGF afinitelerinden kaynaklanmaktadır. Bevacizumab VEGF için iki bağlantı yeri olan, tam uzunlukta bir antikordur, ranibizumab ise antikor parçasıdır (Fab) ve VEGF için sadece bir bağlanma yeri içerir, ancak ranibizumabın bağlanma afinitesi 3-6 kez fazladır (117-120).

Literatürde bildirilen oküler yan etkiler hafif ön kamara reaksiyonu, subkonjonktival hemoraji, geçici görme bulanıklığı, hafif vitritis, kapak irritasyonu, yabancı cisim hissi, korneal abrazyon ve endoftalmidir. Sistemik yan etkiler ise hipertansiyon, tinnitus, baş dönmesi, miyokard enfarktüsü ve geçici iskemik ataktır (121).

Bevacizumabın YBMD'nda koroidal neovasküler membranların tedavisinde intravenöz ve intravitreal kullanımıyla başarılı anatomik ve fonksiyonel sonuçlar bildirilmektedir (122). Ayrıca diyabetik retinopati ve retina ven tıkanıklığına bağlı neovasküler glokom ve maküla ödemi tedavisinde de başarılı sonuçlar alınmıştır (123,124).

2.6.5.3.1.4. VEGF Trap

Çözünebilir füzyon proteinidir. VEGF-A üzerinde, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin bağlandığı bölgeye bağlanır. Tüm VEGF-A izoformlarını ve PlGF'ü inhibe eder (17,122). Klinik olarak araştırma aşamasındadır.

2.6.5.3.2. VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (Valatanib)

Tüm VEGF izoformlarını inhibe ederler (17). Klinik olarak araştırma aşamasındadır.

2.6.5.3.3. VEGF-A yapımı inhibisyonu (Cand5)

Hücre içinde VEGF-A mRNA'sını degrade ederek tüm VEGF-A izoformlarının yapımını engellerler (17,21). Klinik olarak araştırma aşamasındadır.

2.6.5.3.4. VEGFR-1 yapımı blokajı (Sirna -027)

VEGFR-1 mRNA'sının yapımını bloke eder. Hayvan çalışmalarında VEGF ve PlGF'nin rol oynadığı patolojik anjiyogenezi azalttığı gösterilmiştir (17,18). Klinik olarak araştırma aşamasındadır.

3. MATERYAL - METOD

Bu prospektif çalışmaya Şubat 2007 - Ocak 2008 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği'nde neovasküler glokom tanısıyla intravitreal bevacizumab uygulanan ve en az 4 ay takip edilen 20 hastanın 23 gözü alındı.

Enjeksiyon öncesinde hastaların hikayeleri alındı. Demografik özellikleri ve sistemik hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon gibi) kaydedildi. Tam oftalmolojik muayene yapıldı. Snellen eşeli ile görme keskinlikleri değerlendirildi. Biyomikroskopi ile ön segment muayenesi yapılarak özellikle kornea ödemi, lensin ve pupillanın durumu ve iris neovaskülarizasyonu değerlendirildi. Arka segment muayenesi yapılabilen hastalarda optik disk, retinal patolojiler, panretinal lazer fotokoagülasyona ait skarların varlığı, disk ve retinada aktif neovaskülarizasyon varlığı değerlendirildi. Gonyoskopi ile yapılan açılı muayenesinde; neovaskülarizasyon varlığı, açının açık olup olmadığı, kapalı ise; bir, iki, üç, dört olmak üzere 4 kadrana ayrılarak kaç kadranda kapalı olduğu ve periferik anterior sineşi (PAS) varlığı kaydedildi. Göz içi basıncı (GİB) takibi Goldmann applanasyon tonometresi ile yapıldı.

Tüm hastalarda iris neovaskülarizasyonu enjeksiyon öncesi ve sonrasında renkli resim çekilerek dökümanite belgelendi. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında iris floresein anjiyografisi çekilerek iris neovaskülarizasyonu ve floresein sızıntısı değerlendirildi.

Hastalarda ağrı şikayetinin varlığı, daha önce lazer fotokoagülasyon yapıp yapılmadığı, kullanılan medikal tedaviler, geçirilmiş cerrahi tedaviler kaydedildi. İntravitreal enjeksiyon öncesi tüm olgulardan imzalı onam formu alındı.

Kontrolsüz sistemik hipertansiyonu olan, koroner arter hastalığı ve geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, kanama bozukluğu olan ve antikoagulan ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Intravitreal enjeksiyon tüm olgulara ameliyathanede steril koşullarda yapıldı. Topikal lokal anestezi (%0,5 Proparacaine) uygulaması sonrası %10'luk povidon iodin ile perioküler yapıların dezenfeksiyonu sağlandı. Oküler yüzeyin hazırlığı için konjonktival fornikslere %5 povidon iodin uygulandı ve 1 dakika beklendi. Bevacizumab (Altuzan ® Roche 100 mg/4 ml flakon) 1,25 mg / 0,05 ml dozunda fakik hastalarda limbustan 3,5 mm uzaklıktan, afak ve psödo-fak hastalarda 3,0 mm uzaklıktan, tercihen üst temporal kadrandan pars plana yolu ile 26-gauge genişlikli iğne ucu ile enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası 1 hafta süre ile günde 4 kez topikal antibiyotik tedavisi verildi. İlk enjeksiyon sonrası iris neovaskülarizasyonu tekrarlayan olgulara 6 hafta sonrasında ikinci enjeksiyon yapıldı. Bir olguya intrakamaral 1,25 mg / 0,05 ml bevacizumab uygulandı. İris neovaskülarizasyonunda gerileme görülmemesi üzerine 6 hafta sonra ikinci enjeksiyon intravitreal olarak yapıldı.

Tüm olgulara enjeksiyon öncesinde GİB'nı düşürmek amacı ile tolere edilebilir maksimum medikal tedavi verildi. GİB düşürülemeyenlerde enjeksiyon sırasında 0,1 cc vitreus aspire edildikten sonra intravitreal bevacizumab uygulandı. Medikal tedavide Asetozolamid 250 mg tablet 4x1, topikal olarak timolol maleat %0,5 + dorzolamid hidroklorid %2 kombinasyonu 2x1, Brimonidin tartrat %0,2 2x1, prostoglandin analogu 1x1, siklopentolat %1 3x1, fluorometalon %0,1 4x1 verildi.

Hastalar enjeksiyon sonrası birinci gün, birinci hafta, birinci ayda ve sonrasında aylık kontroller ile takip edildi. Kontrol muayenelerinde hastaların şikayetleri sorgulandı. Tam oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği ölçüldü. Biyomikroskopide kornea ödemi olan olgularda ödemin azalıp azalmadığı, iris neovaskülarizasyonunda gerileme olup olmadığı değerlendirilerek ön segment renkli resimleri çekildi. Açıdaki neovaskülarizasyon gonyoskopi ile takip edildi. Göz içi basınçları applanasyon tonometresi ile ölçüldü.

Veriler SPSS 13 programı kullanılarak, farklar t testi ile ilişkiler ise spearman korelasyon testi ile ve tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi ve p değeri 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

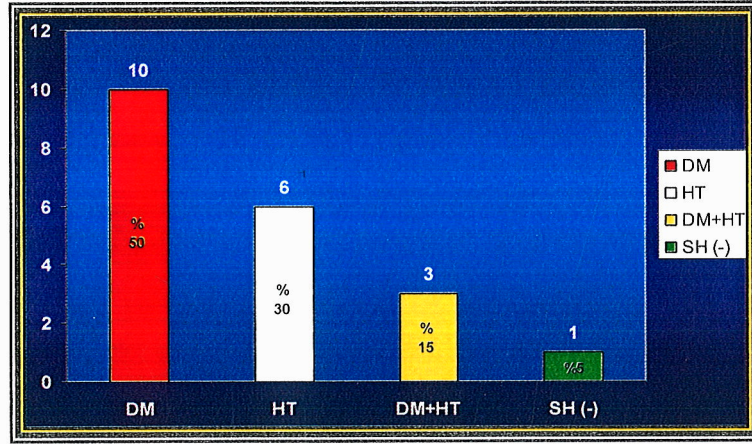
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın 8'i (%40) kadın, 12'si (%60) erkekti. Ortalama yaş $65,13 \pm 12,31$ (24-87) yılı.17 hastanın bir, 3 hastanın iki gözü olmak üzere toplam 23 göze enjeksiyon yapıldı.

Ortalama takip süresi $7,44 \pm 2,99$ (4-10) aydı. Hastaların %56,52'si (13 göz) 10 ay takip edildi.

Çalışmaya alınan 10 (%50) hastada diabetes mellitus, 6 (%30) hastada sistemik hipertansiyon, 3 (%15) hastada diabetes mellitus ve sistemik hipertansiyon birlikteliği varken, 1 (%5) hastada sistemik hastalık öyküsü yoktu (Grafik 1).

HASTA SAYISI



SİSTEMİK HASTALIK

Grafik 1. Sistemik hastalıklar ve oranları

(DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, SH(-): Sistemik Hastalık yok)

Etiyolojide 14 (%60,8) gözde diabetik retinopati (DRP), 8 (% 34,7) gözde santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), 1 (% 4,3) gözde ven dal tıkanıklığı (VDT) tespit edildi (Tablo 2).

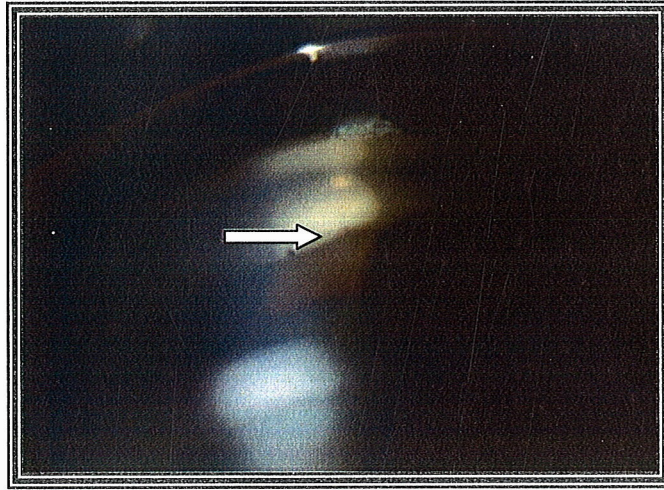
Tablo 2. Neovasküler Glokoma Neden Olan Oküler Patolojiler

Oküler Patoloji	Göz Sayısı (%)
Diabetik Retinopati	4 (%60,86)
Santral Retinal Ven Tıkanıklığı	8 (%34,78)
Ven Dal Tıkanıklığı	1 (%4,34)
Toplam	23 (%100)

Enjeksiyon yapılan 17 (%73,91) göz fakik, 5 (%21,73) göz psö dofak, 1 (%4,34) göz afaktı. 3 gözde psödoeksfoliasyon materyali mevcuttu. Enjeksiyon öncesinde 13 (%56,52) göze panretinal fotokoagulasyon (PRP), 2 (%8,69) göze siklokrioterapi, 1 (%4,34) göze postekvatoryal krioterapi uygulanmıştı.

Arka segment muayenesi yapılabilen gözlerin 8 (%34,78)'inde disk ve/veya retina neovaskülarizasyonu, 1 (%4,34) gözde diabetik maküla ödemi, 4 (%17,39) gözde optik atrofi, 13 (%56,52) gözde PRP'ye ait skarlar mevcuttu.

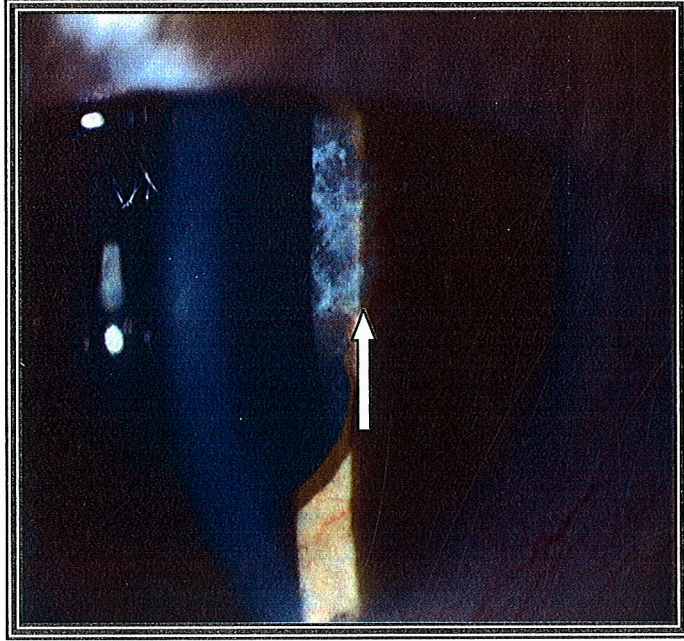
Enjeksiyon öncesinde tüm gözlerde iris neovaskülarizasyonu, 16 (%69,56) gözde açıda neovaskülarizasyon, 12 (%52,17) gözde PAS mevcuttu (Resim 1).



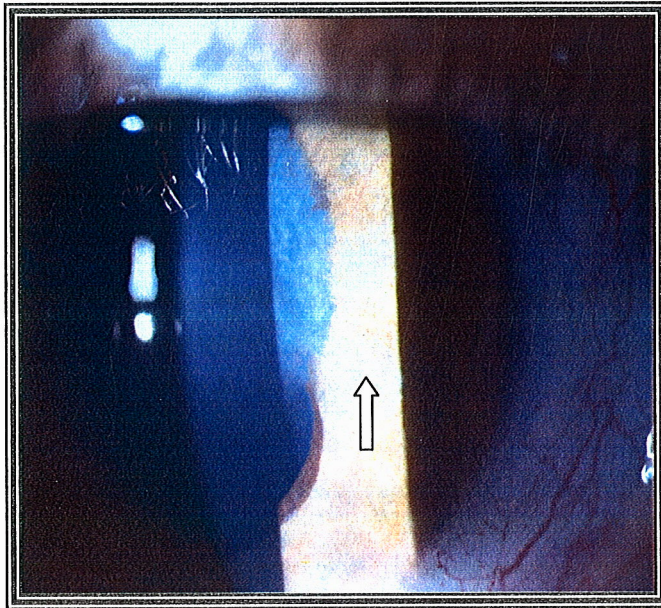
Resim 1. Gonyoskopide periferik anterior sineşili (ok ile gösterilen) bir olgu

Tüm hastalarda bir ya da iki enjeksiyon sonrasında 24 saat içinde iris ve açıda neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme tespit edildi ve renkli resim ile belgelendi. İki (%8,69) gözde 1. haftada, 8 (%34,78) gözde 4-6 hafta içinde olmak üzere 10 (%)

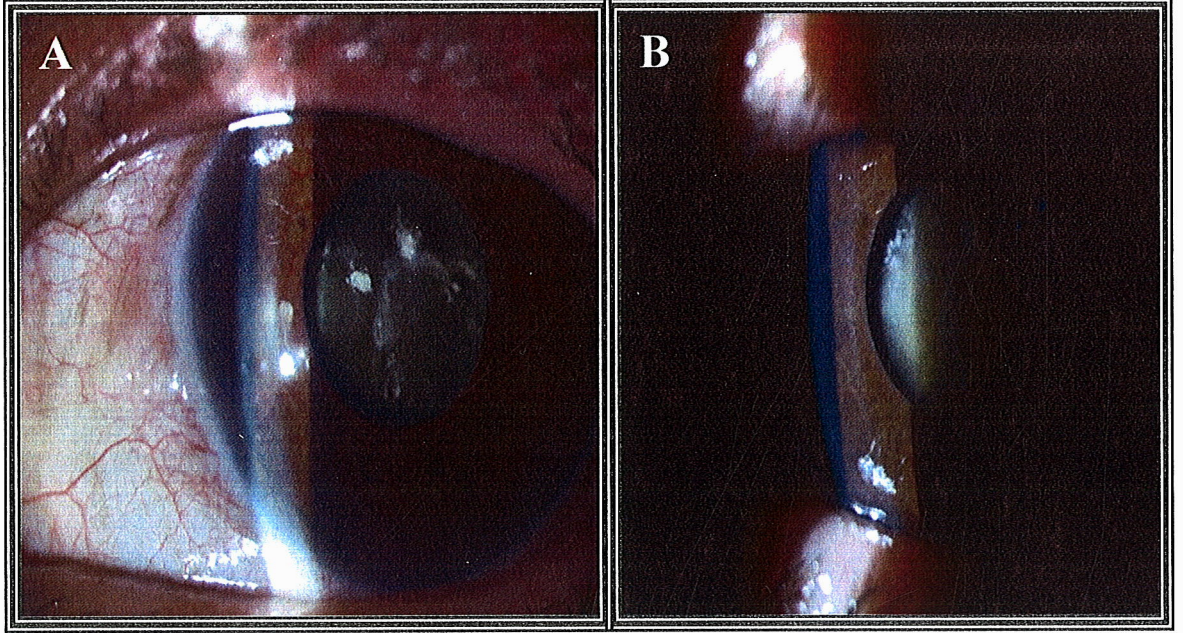
43,47) gözde tamamen kayboldu.13 (% 47,82) gözde iris neovaskülarizasyonu geriledi ancak tümüyle kaybolmadı (Resim 2,3,4,5,6) .



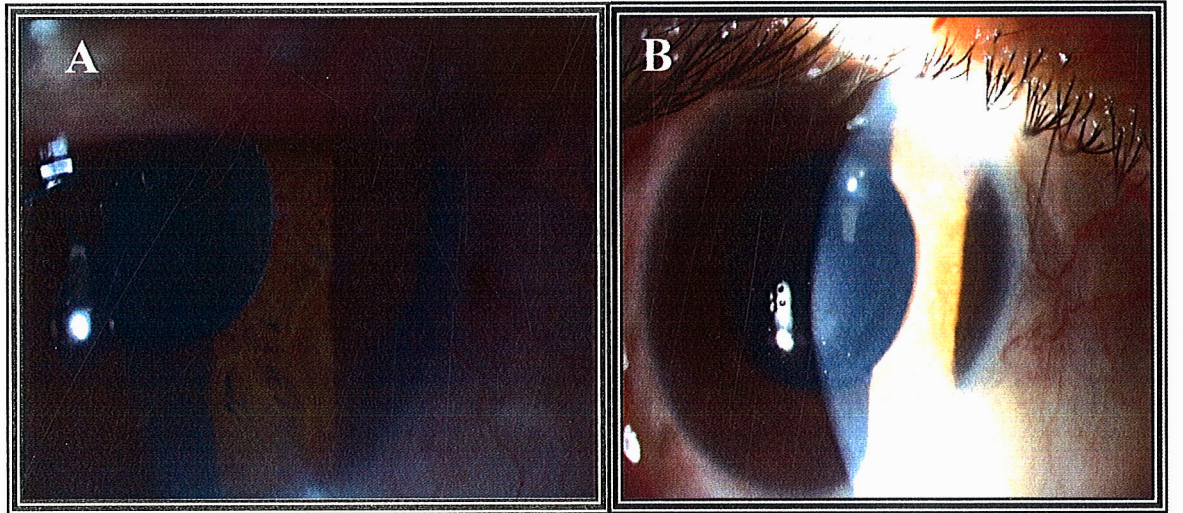
Resim 2. Enjeksiyon öncesi (ok ile görülen) iris neovaskülarizasyonu



Resim 3. Enjeksiyondan 24 saat sonra (ok ile görülen) iris neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme



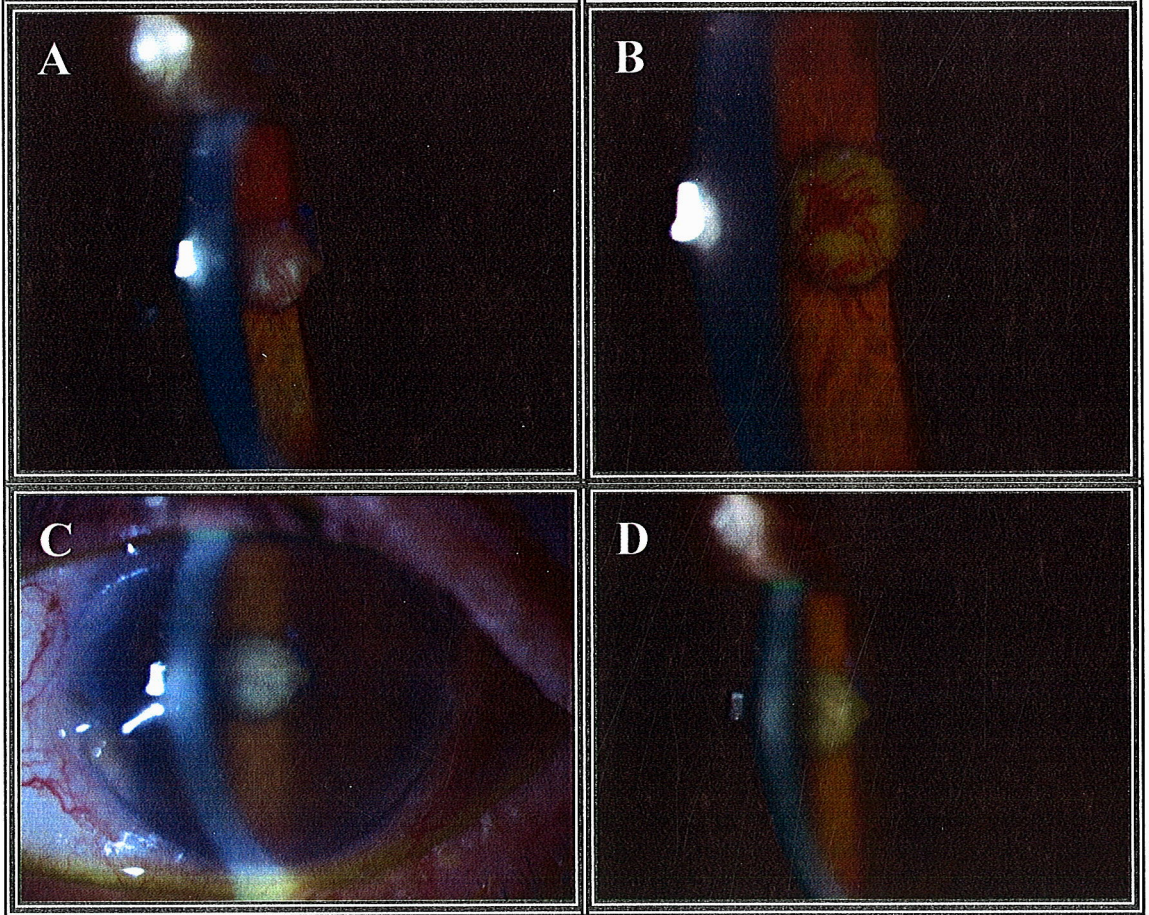
Resim 4. Enjeksiyon öncesi (A) ve 24 saat sonrasında (B) iris neovaskülarizasyonu



Resim 5. Enjeksiyon öncesi (A) ve 24 saat sonrasında (B) iris neovaskülarizasyonu

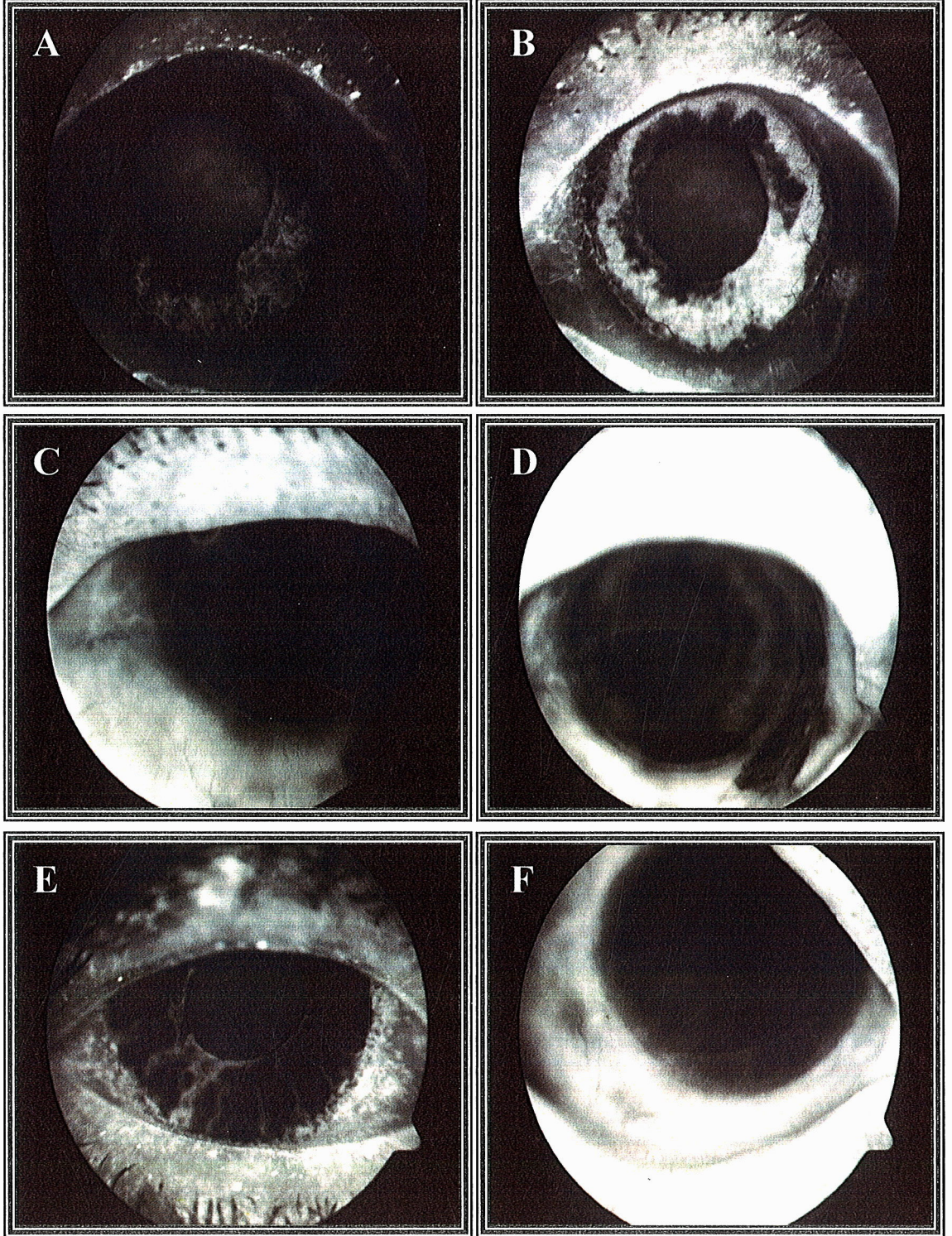
2 gözde (%8,69) iris neovaskülarizasyonu azaldı ama takiplerde ilk enjeksiyondan 4-6 hafta sonra neovaskülarizasyonun tekrarlaması üzerine ikinci enjeksiyon uygulandı. Olgularımızın birinde de intravitreal bevacizumab sonrası tedavi uygulanmayan diğer gözde de uygulanan göz kadar olmasa da, iris

neovaskülarizasyonunda gerileme tespit edildi. Bir olguya intrakamaral 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab uygulaması sonrası iris neovaskülarizasyonunda gerileme görülmemesi üzerine 6 hafta sonra ikinci enjeksiyon intravitreal olarak uygulandı.



Resim 6. Enjeksiyon öncesinde (A) lens üzerine uzanan iris neovaskülarizasyonu, 24 saat sonra (B) ve 1 ay sonra (C,D) belirgin gerileme

Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrasında iris floresein anjiyografisi çekilen tüm gözlerde enjeksiyondan önce iris damarlarından belirgin sızıntı görülürken, sonrasında sızıntıda önemli ölçüde azalma görüldü (Resim 7).



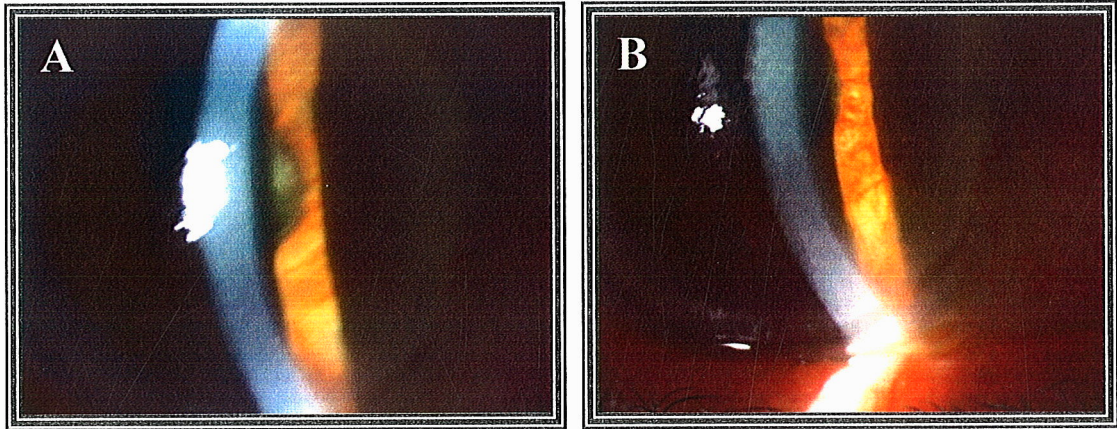
Resim 7. Enjeksiyon öncesinde (A,B,E) iris floresein anjiyografide erken ve geç dönemde sızıntı ve enjeksiyondan sonra (C,D,F) sızıntıda belirgin azalma

Hastaların açığı muayenesinde 4 (%17,39) gözde açığı açık, 3 (%13,04) gözde bir kadranda kapalı, 9 (%39,13) gözde iki kadranda kapalı, 2 (%8,69) gözde üç kadranda kapalı, 4 (%17,39) gözde dört kadranda kapalı olarak izlendi. Üç (%13,04) gözde enjeksiyon öncesinde kornea ödemi nedeniyle açığı net değerlendirilemedi (Tablo3).

Tablo 3. Gonyoskopik Olarak Açığın Durumu

Kapalı Kadran Sayısı	Açık	Bir	İki	Üç	Dört
Göz Sayısı (%)	4 (%17,39)	3 (%13,04)	9 (%39,13)	2 (%8,69)	4 (%17,39)

Kornea ödemi enjeksiyon sonrası 2 gözde gerilerken, bir gözde devam etti (Resim 8).



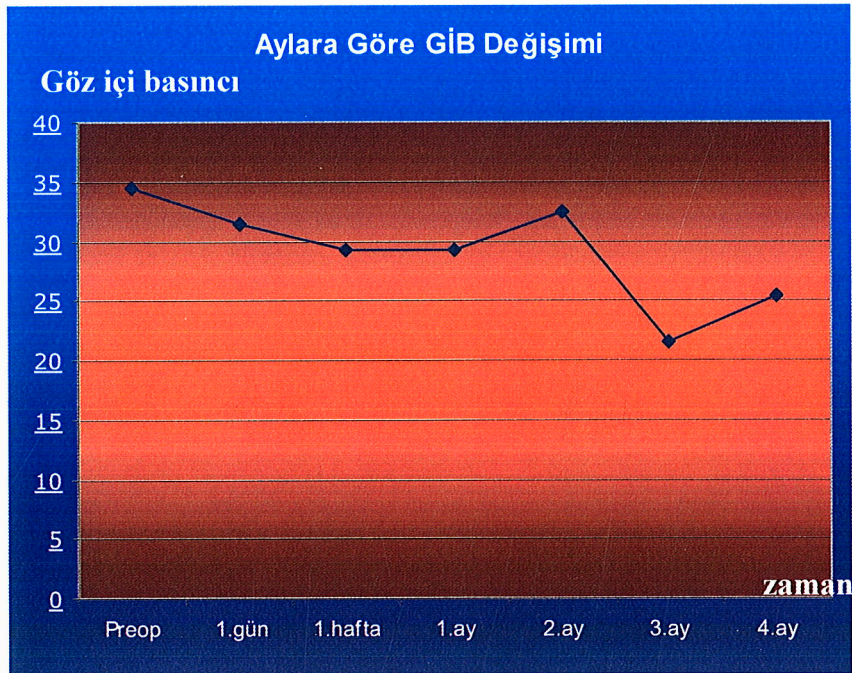
Resim 8. Enjeksiyon öncesinde (A) belirgin kornea ödemi ve sonrasında (B) kornea ödeminde gerileme

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesinde hastalar ilk görüldüğünde ortalama göz içi basınçları $34,39 \pm 15,21$ (10-60) mmHg iken, enjeksiyon sonrası 1. günde ortalama $31,43 \pm 14,6$ (6-60) mmHg, 1. haftada $29,17 \pm 13,40$ (6-54) mmHg, 1. ayda $29,21 \pm 15,64$ (7-60) mmHg, 2. ayda $32,36 \pm 17,55$ (10-54) mmHg, 3. ayda

21,58±16,08 (8-60) mmHg, 4. ayda 25,34±13,42 (8-52) mmHg, 5. ayda 37,60±9,44 (24-50) mmHg, 6-8. ay arası 23,0±11,31 (8-38) mmHg, 10. ayda 22,15±10,33 (9-38) mmHg olarak tespit edildi (Tablo 4 ve Grafik 2).

Tablo 4. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası Göz İçi Basıncı Değerleri

GİB	Preop	1.gün	1.hafta	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6-8.ay	10.ay
Ortalama	34,39	31,43	29,17	29,21	32,36	21,58	25,34	37,60	23,00	22,15
Ortanca	38,00	34,00	28,00	32,00	25,00	15,00	21,00	38,00	24,00	21,00
Standart sapma	15,21	14,61	13,40	15,64	17,55	16,08	13,42	9,44	11,31	10,33
Minimum	10,00	6,00	6,00	7,00	10,00	8,00	8,00	24,00	8,00	9,00
Maksimum	60,00	60,00	54,00	60,00	54,00	60,00	52,00	50,00	38,00	38,00
Göz sayısı	23	23	23	23	11	12	23	5	5	13



Grafik 2. GİB ile zaman ilişkisini gösteren eğri

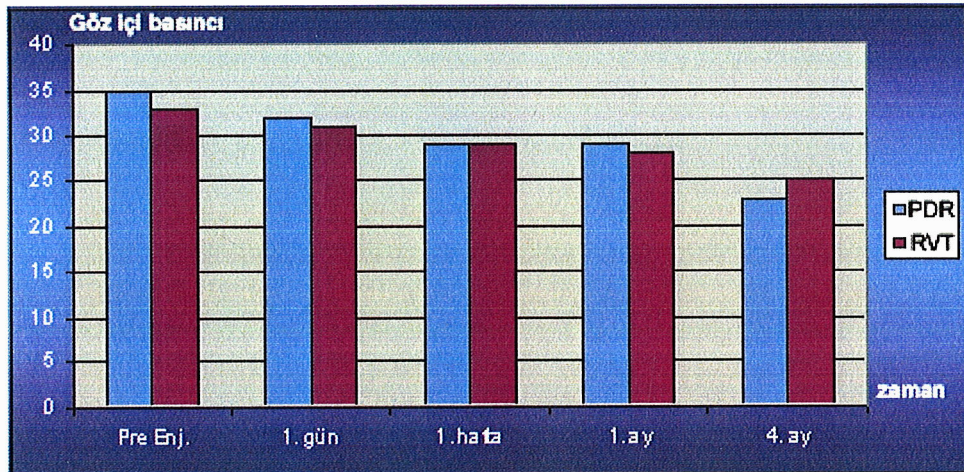
Enjeksiyon sonrası göz içi basınçları enjeksiyon öncesi ile karşılaştırıldığında, 1. hafta, 1. ay ve 4. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0.05$). Düşüş miktarı 1. hafta ve 1.ayda $5,21\pm1,0$ mmHg, 4. ayda $9,04\pm2,78$ idi. Takipteki diğer sürelerde GİB’da istatistiksel olarak anlamlı düşüş

olmadı ($p>0,05$). 10. ayda takip edilen 13 gözün 8 (%61,53)'inde GİB 21 mmHg ve altında tespit edildi.

Göz içi basınçları ile açığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak 4.ayda kapalı kadrans sayısı ile GİB değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Kapalı kadrans sayısı arttıkça GİB değerleri daha yüksek tespit edildi.

İki gözde enjeksiyondan sonra 1. ayda GİB'da 10-15 mmHg yükselme oldu. Topikal antiglokomatöz ilaçlarla her iki gözde GİB kontrol altına alındı. Birinci olguda topikal tedavi ile 5 aylık takipte GİB 9-15 mmHg arasında seyrederken, ikinci olguda 10 aylık takipte GİB 30-35 mmHg olarak seyretti. Her iki gözde de gonyoskopide 4 kadranda sineşiyal açığı kapanması mevcuttu.

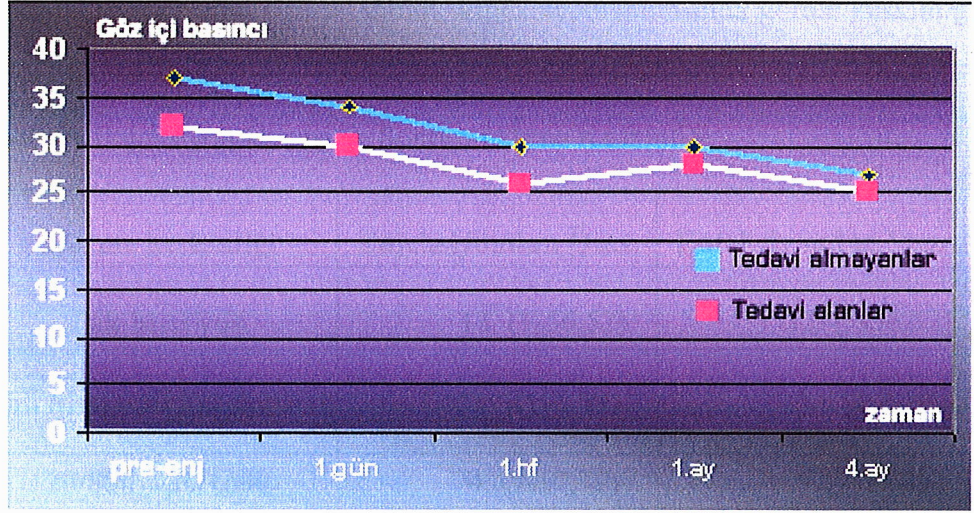
Enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki GİB değerleri ile hastalığın etiyolojisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Grafik 3).



Grafik 3. Etiyolojiye göre GİB değişimi

(PDR: Proliferatif Diabetik Retinopati, RVT: Retina Ven Tıkanıklığı)

Daha önce PRP, siklokrioterapi veya postekvatoryal krioterapi uygulanan hastalarda enjeksiyon öncesi ve sonrasında GİB değerleri uygulanmayanlara göre daha düşüktü. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Grafik 4).



Grafik 4. Enjeksiyon öncesi tedavi alan ve almayanların zamana göre GİB değişimleri

Bevacizumab enjeksiyonundan sonra retinal neovaskülarizasyonda da gerileme tespit edildi ve 8 (% 34,78) göze ek PRP yapıldı (Resim 9).



Resim 9. Enjeksiyon birlikteliğinde retinal neovaskülarizasyona ek PRP yapılan bir olgu

Enjeksiyon öncesi görme keskinliği değerlendirildiğinde 13 (%56,52) gözde ışık hissi yokken, 2 (%8,69) gözde ışık hissi ve el hareketleri, 4 (%17,39) gözde 20/800 – 20/1600, 2 (%8,69) gözde 20/200, 1 (%4,34) gözde 20/50, 1 (%4,34) gözde

gözde 20/30 düzeyinde görme tespit edildi. Enjeksiyon sonrasında görme keskinliği takiplerde stabil olarak kaldı. Görmede artış veya düşüş tespit edilmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası Görme Keskinliği

Görme keskinliği	Enjeksiyondan Önce	Enjeksiyondan Sonra
Işık hissi yok	13 (%56,52)	13 (%56,52)
Işık hissi – El hareketleri	2 (%8,69)	2 (%8,69)
20/800 – 20/1600	4 (%17,39)	4 (%17,39)
20/200	2 (%8,69)	2 (%8,69)
20/50 – 20/30	2 (%8,69)	2 (%8,69)

Görme keskinliğinin derecesi ile enjeksiyon sonrası göz içi basıncı düşüşü arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Enjeksiyon öncesi maksimum tolere edilebilir medikal tedavi verilen 19 (%82,60) gözden 12'sinde 4'lü, 5'inde 3'lü, 2'sinde 2'li topikal tedavi kullanıldı. Enjeksiyon sonrasında 1 ay süre ile ilaç sayısı azaltıldı. Ancak enjeksiyondan 4-6 hafta sonra GİB'da yükselme görülmesi üzerine topikal ilaç tedavisi tekrar düzenlendi. Takiplerde 8 (%34,78) gözde ilaç sayısı azaltılırken, son kontrolde 6 gözde 4'lü, 4 gözde 3'lü, 5 gözde 2'li, 2 gözde tek ilaç ile topikal tedaviye devam edildi. Enjeksiyondan 1 ay sonra GİB'nın kontrol altına alına alınamayan 2 (%8,69) göze siklokrioterapi yapıldı.

Diabete bağlı neovasküler glokomu olan 2 olguya enjeksiyondan 4 hafta sonra mitomisin C (MMC) ile trabekülektomi uygulandı. Trabekülektomi sırasında herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Trabekülektomi sonrası birinci olguda GİB 8 aylık takipte 10-12 mmHg arasında, ikinci olguda ise 6 haftalık takipte 16-22 mmHg arasında seyretti. Her iki olguda da takipler süresince blebi diffüz ve belirgin olarak gözlemlendi.

Enjeksiyon öncesinde 16 (%69,56) gözde ağrı yakınması varken, 7 (%30,4) gözde ağrı yakınması yoktu. Enjeksiyon sonrası ağrı şikayeti olan gözlerin 11 (%70)'inde subjektif olarak ağrı şikayetinde azalma görüldü.

Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sırasında ve sonrasında hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı. 6 gözde enjeksiyondan sonraki 1. günde hifema, 1 gözde konjonktiva hiperemisi, 1 gözde hafif derecede vitreus hemorajisi, 3 gözde ön kamarada 1+ hücre görüldü. Hifema 1 haftada geriledi. Hiçbir hastada takip süresince endoftalmi görülmedi.

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda anti-VEGF tedavi çok geniş kullanım alanı bulmaktadır. Anjiyogenezisin olduğu tüm olgularda vaka serileri bildirilmektedir. Yaşa bağlı maküla dejeneresansına bağlı koroidal neovaskülarizasyonda ilk kez anti-VEGF tedavi ile görme keskinliğinde artış saptanmıştır (105). Yine neovasküler glokomda da çalışmalar son hızla devam etmektedir.

Oshima ve arkadaşları proliferatif diabetik retinopatiye sekonder iris neovaskülarizasyonu nedeniyle intravitreal bevacizumab uyguladıkları 5 hastanın 7 gözünü vaka serilerinde bildirmişlerdir (123). Tüm hastalarda birinci haftada iris neovaskülarizasyonu gerilemiş ve ilk enjeksiyondan iki ay sonra iki gözde rekürrens görülmesi üzerine tekrarlanan enjeksiyonlarda stabilizasyon sağlanmıştır. GİB takip periyodunda 6 gözde kontrol altına alınmıştır ve 4 gözde topikal antiglokomatöz tedavi gerekmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 14'ü proliferatif diabetik retinopatiye, 9'ü retinal ven tıkanıklığına bağlı rubeozis iridis ve NVG'ü olan toplam 23 göze intravitreal bevacizumab uygulanmıştır. Tüm hastalarda iris neovaskülarizasyonunda 24 saat içinde belirgin gerileme ve olguların %43,47'sinde 4-6 hafta içinde iris neovaskülarizasyonunun tamamen kaybolduğu görülmüştür. 2 gözde (%8,69) iris neovaskülarizasyonu azalmış ama takiplerde ilk enjeksiyondan 4-6 hafta sonra neovaskülarizasyonun tekrarlaması üzerine ikinci enjeksiyon uygulanmıştır. Bizim olgularımızın 8 (%34,78)'inde ilaç sayısı azaltılmıştır. Bu çalışmada inflamasyon ve herhangi bir komplikasyon görülmemişken, bizim tedavi ettiğimiz 3 (% %13,04) gözde ön kamarada 1+hücre görülmüştür. Muhtemelen bu ön kamara reaksiyonu enjeksiyona ve ilacın hazırlanmasına bağlı olabilir. 100 mg/4 ml flakon halinde bevacizumab tarafımızdan 1,25 mg/0,05 ml olarak hazırlanmış ve uygulanmıştır. Yani ilaç uygulanan dozda özel laminar akım ortamında hazırlanmamıştır.

Davidorf ve arkadaşları diabetli koroidal melanomu olan bir vakada transpupiller termoterapi (TTT) ve PRP tedavisi sonrasında NVG gelişen bir vakayı bildirmişlerdir (125). Hastaya intravitreal 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu

uygulanmış ve iris neovaskülarizasyonu gerilemiştir. Daha sonra trabekülektomi yapılan vakada intraoperatif açı avasküler olarak görülmüş ve GİB kontrol altına alınmıştır. Lazer veya başka tedavi gerekmemiştir. Bizim çalışmamızda bu vaka ile benzer şekilde daha önce PRP tedavisi alan ancak NVG gelişen iki olguda 1,25 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında iris ve açı neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme görülmüştür. Ancak GİB yüksek seyretmesi üzerine enjeksiyondan 4 hafta sonra MMC ile trabekülektomi uygulanmış ve takiplerde ilaçsız olarak GİB kontrol altına alınmıştır. Cerrahi sırasında kanama gibi herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Primer açık açılı glokomda trabekülektominin %80 ile %90'lara varan başarı oranları bildirilmesine rağmen, NVG' da bu oran %25'in altına düşmektedir (81,93,126). Bunun nedeni bu olgularda konjonktiva, tenon, episkleral aralıktaki yara iyileşmesine bağlı olarak dışa akım direncinin artmasıdır (127). Ayrıca MMC'nin tenon kapsülü fibroblast kültürlerinde fibroblast proliferasyonunu tama yakın oranda inhibe ettiği ve bunun da filtran cerrahideki başarı ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (128,129). NVG'lu olgularda cerrahi sırasında en önemli sorunlardan biri de iris ve açı neovaskülarizasyonu nedeniyle gelişebilecek kanamadır. MMC ile trabekülektomiye alternatif cerrahi yöntem drenaj implantlarıdır ancak bu yönteminde hifema, hipotoni, koroid dekolmanı gibi benzer komplikasyonları söz konusudur (130). NVG olgularında trabekülektomi öncesi intravitreal bevacizumab ile iris ve açı neovaskülarizasyonunun erken dönemde gerilemesi intraoperatif güçlükleri ve komplikasyon riskini azaltabilir ve operasyonun başarı oranını önemli ölçüde artırabilir. Görme potansiyeli olan gözlerde bevacizumab neovaskülarizasyon uyaranını ortadan kaldırıp gözü filtrasyon cerrahisine hazırlayabilir ve daha ileri görme kaybını engelleyebilir.

Jonas ve arkadaşları 2 olguda standart penetran filtran cerrahi ile intravitreal bevacizumabı kombine etmişlerdir. Postoperatif 12 haftalık periyotta GİB 10-14 mmHg arasında saptanmıştır (131). Bizim çalışmamızda da trabekülektomi uyguladığımız birinci olguda GİB 8 aylık takipte 10-12 mmHg arasında, ikinci olguda ise 6 haftalık takipte 16-22 mmHg arasında seyretmiştir. İntravitreal bevacizumab ile trabekülektominin kombine edilmesi trabekülektominin başarı

oranını artırabilir. Bu konuda bizim çalışmamızdaki olgu sayısının az olmasına karşın ipuçları verdiği kanısındayız.

Kahook ve arkadaşları daha önce mitomisin C (MMC) ile bleb revizyonu başarısız olan bir vakayı rapor etmişlerdir (132). İğneleme ve 1 mg bevacizumab enjeksiyonundan sonra yüzey neovaskülarizasyonunda azalma ile birlikte blebin daha diffüz hale geldiği görülmüştür. Bizim bevacizumab enjeksiyonundan sonra trabekülektomi uyguladığımız iki olguda da takipler süresince bleb diffüz ve belirgin olarak gözlemlenmiştir. Bevacizumab filtran cerrahi başarısını blebin kapanmasını engelleyerek artırabilir.

Mason ve arkadaşları PRP yapılan ve NVG gelişen 3 hastaya 1 mg intravitreal bevacizumab uygulamışlardır, 3 hastada da iris neovaskülarizasyonunda gerileme görülmüştür, sadece 1 hastada tüp cerrahisi gerekirken diğerleri topikal ilaçlarla tedavi edilmiştir. PRP'ye rağmen iris neovaskülarizasyonu gelişen ve neovaskülarizasyondan tekrarlayan hemorajileri olan NVG'li hastalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu önermişlerdir (133). Bizim çalışmamızda maksimum tolere edilebilir medikal tedavi verilen gözlerin 8'inde ilaç sayısı azaltılırken, 17 gözde kullanılan topikal ilaç tedavisine devam edilmiştir. Sonuçta, GİB istenilen düzeye inmesi bile ilaç sayısının azaltılabileceğini saptadık.

Yazdani ve arkadaşları santral retinal ven tıkanıklığına bağlı NVG olan iki olguya diğer raporların aksine daha yüksek dozda, 2,5 mg (0,1 ml) bevacizumab uygulamışlar ve enjeksiyondan 6-8 hafta sonra iris neovaskülarizasyonunun aktive olduğunu bildirmişlerdir (134). Bizim çalışmamızda ise daha düşük dozda 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonundan 4-6 hafta sonra iki olguda iris neovaskülarizasyonunun tekrarladığı gözlenmiştir. Bu bevacizumabın etkisinin geçici olabileceğini gösterebilir. Altta yatan patolojinin düzeltilmemesi nedeniyle VEGF salınımı devam etmesi ile açıklanabilir.

Iliev ve arkadaşları 1.25 mg/0.05 ml intravitreal bevacizumab uyguladıkları santral retinal ven oklüzyonuna sekonder iris neovaskülarizasyonu ile birlikte refrakter, semptomatik GİB yüksekliği olan NVG'lu 6 olguyu bildirmişlerdir (135). 48 saat sonra ön segment neovaskülarizasyonunda belirgin regresyon ve

semptomlarda iyileşme görülmüştür. 3 gözde GİB da düşüş saptanmış, diğer 3 gözde adjuvan siklofotokoagulasyon gerekmiştir. Enjeksiyondan 5-12 hafta sonra PRP yapmışlardır. 4-16 hafta takip edilen hastalarda hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde enjeksiyondan 24 saat sonra ön segment neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme gözlenmiştir. GİB’da enjeksiyondan sonra 1. hafta, 1.ay ve 4. ayda istatistiksel açıdan anlamlı düşüş saptanmıştır. GİB’ni kontrol altına alamadığımız iki (%8,69) olguya adjuvan tedavi olarak siklokrioterapi uygulanmıştır. Bu iki olguda da ışık hissinin olmaması ve ağrı yakınması olması nedeniyle siklokrioterapi tercih edilmiştir ve her iki olguda da GİB tek ilaç ile kontrol altına alınmış ve ağrı yakınmaları kaybolmuştur.

Grisanti ve arkadaşları 2’si proliferatif diabetik retinopatiye 1’i iskemik santral retinal ven oklüzyonuna sekonder neovasküler glokomlu 3 hastanın 6 gözüne 1 mg intrakamaral Bevacizumab uygulamışlardır (136). Enjeksiyondan 1 gün sonra iris floresein anjiyografide sızıntıda azalma tespit etmişlerdir. 4 haftalık takipte inflamasyon veya relaps görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine intrakamaral 1,25 mg bevacizumab uyguladığımız santral retinal ven oklüzyonuna sekonder NVG olan bir olguda ön segment neovaskülarizasyonunda gerileme ve GİB’da düşüş saptanmamıştır. Oysa 6 hafta sonra intravitreal olarak uyguladığımız ikinci enjeksiyondan sonra iris neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme görülmüştür. Bunun VEGF’in arka segment kaynaklı olması ile ilgili olabileceğini düşündük. Yani ön kamaraya verilen bevacizumab ile iris neovaskülarizasyonunun gerilememesi, arka segmentten VEGF’in salınımının devam etmesiyle veya bevacizumabın ön kamaradan daha hızlı gözü terk etmesi ile ilgili olabilir. Vitreusta ilaç biyoyararlanımı daha yüksek olabilir. Yapılan çalışmalarda bevacizumabın vitreus yarı ömrü 5 gün olarak bildirilmektedir (105).

Vatavuk ve arkadaşları tek doz 1,25 mg/0,1 ml intravitreal bevacizumab uyguladıkları santral retinal arter oklüzyonuna bağlı NVG’lu bir vakayı bildirmişlerdir (137). Enjeksiyondan 48 saat sonra iris ve aç 1 neovaskülarizasyonunda gerileme ve göz içi basıncında anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Enjeksiyondan 4 hafta sonra panretinal fotokoagulasyon uygulanmıştır. PRP’ ye adjuvan tedavi olarak bevacizumabı önermişlerdir. Bizim çalışmamızda da

benzer şekilde enjeksiyondan 24 saat sonra ön segment neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme gözlenmiştir. GİB’da enjeksiyondan sonra 1. hafta ve 4.ayda anlamlı düşüş saptanmıştır. Enjeksiyondan önce PRP yapılmasına rağmen retinal neovaskülarizasyonu olan gözlerde enjeksiyon sonrasında neovaskülarizasyonda gerileme görülmüştür. 8 göze ek PRP yapılmıştır. Bevacizumabın etkisi geçici gibi görünmektedir. PRP ile kombine edilerek kalıcı bir etki elde edilebilir. NVG olgularında PRP birinci basamak tedavidir. Hemen uygulanan PRP’nin ön ve arka segment neovaskülarizasyonunun gerilemesini sağladığı ve retinal vasküler hastalığı olan gözlerde rubeozisi azalttığı gösterilmiştir (138). Unutulmamalıdır ki bu olgularda en önemli başarı PRP ile elde edilmektedir, bevacizumab yardımcı bir tedavi yöntemi olabilir. Özellikle PRP’nin hemoraji veya kornea ödemi nedeniyle yapılamadığı hastalarda PRP’yi uygulanabilir hale getirebilir.

Biz çalışmamızda 2 (%8,69) gözde enjeksiyondan sonra 1. ayda GİB’da 10-15 mmHg artış oldu. Topikal antiglokomatöz ilaçlarla her iki gözde GİB kontrol altına alındı. Birinci olguda topikal tedavi ile 5 aylık takipte GİB 9-15 mmHg arasında seyrederken, ikinci olguda 10 aylık takipte GİB 30-35 mmHg olarak seyretti. Her iki gözde de gonyoskopide sineşiyal açığı kapanması mevcuttu. İntravitreal bevacizumab ile mevcut açığı kapanması artmış olabilir. Proliferatif diabetik retinopatili olgularda intravitreal bevacizumabın traksiyonel retina dekolmanına yol açtığı tespit edilmiştir (139). Yani neovasküler yapılar ortadan kalkarken fibrotik bant formasyonunun uyguladığı traksiyon artmaktadır. NVG’lu olgularda da neovaskülarizasyonun yoğunluğu ile ilişkili olarak neovaskülarizasyonun gerilemesi ile açıda ultrastrüktürel olarak trabeküler ağda kapanma olabilir.

Paula ve arkadaşları intravitreal 1,5 mg Bevacizumab uyguladıkları diabetik retinopatiye sekonder NVG’u ve vitreus hemorajisi bulunan bir hastada 1 gün sonra yapılan muayene iris ve açığı neovaskularizasyonunun parsiyel şekilde regrese olduğunu, bir hafta sonra yapılan iris florosein angiografisinde iris ve açığı neovaskularizasyonunun tümüyle regresyonunu ve floresein sızıntısının kaybolduğunu bildirmişlerdir. Tedavi sonrasında 8 hafta boyunca hastada progresyon olmamıştır. GİB 8 haftada 19 mmHg olarak ölçülmüş ve vitreus hemorajisi belirgin

olarak azalmıştır (140). Bizde çalışmamızda benzer olarak çektiğimiz iris floresein anjiyografisinde iris neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme ve sızıntıda azalma görülmüştür. Takip süresince progresyon görülmemiştir. Bizim olgularımızın takip süresinin kısa olması nedeniyle; daha uzun süreli takip ile daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabileceği kanısındayız.

Çeşitli çalışmalarda diabetik retinopati ve santral retinal ven oklüzyonuna bağlı NVG nedeniyle intravitreal bevacizumab uygulaması sonrası biyomikroskobide ve iris floresein anjiyografide iris üzerindeki neovasküler damarlardan sızıntıda belirgin azalma, retinal neovaskülarizasyonda gerileme ve semptomlarda iyileşme bildirilmiştir (141,142).

Polat ve arkadaşlarının diabetik retinopati nedeniyle bevacizumab uyguladıkları çalışmalarında proliferatif retinopati bulguları olan ve ortalama 6 ay takip edilen gözlerde, enjeksiyon sonrasında yeni damar oluşumlarında gerileme, fibröz dokuda artış ve kanamalarda azalma saptamışlar ve hiçbir olguda artan fibrozise karşın retinada çekinti izlememişlerdir (143). Biz de enjeksiyondan sonra retinal neovaskülarizasyonu olan olgularda 1.günde gerileme gözledik. Bevacizumabın yapılan prelinik çalışmalarda sağlıklı retinada internal limitan membranı geçmediği belirtilse de, güncel çalışmalarda patolojik retinada penetrasyonun yüksek olduğu ve 24 saat içinde retinayı tam olarak geçtiği saptanmıştır (109,144). Unutulmamalıdır ki, bizim ilacı uyguladığımız retina patolojik retinadır ve bu olgularda ilacın penetrasyonunun yüksek olduğu düşünülebilir.

Avery ve arkadaşları yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna sekonder neovaskülarizasyonunda 500'ün üzerinde vakada multipl enjeksiyonlar uygulamışlar. 10 ayın üzerinde takip edilen hastalarda anlamlı yan etki olarak sadece bir olgu bildirmişler. Bu olguda enjeksiyondan 1 hafta sonra ön kamarada 1+ hücre ve flare ile birlikte posterior sineşi görülmüştür (119). Biz ise çalışmamızda 3 (%13,04) gözde enjeksiyondan bir gün sonra ön kamarada 1+ hücre gördük ve topikal steroidli damla ile 1 hafta tedavi verdik.

Molekölün farmakokinetiği hakkında farklı çalışmalar yürütülmektedir. İlacın sistemik dolaşımında ancak olguların %12'de tespit edildiği bildirilmektedir (105). Yani molekülün aktif formu belli oranda sistemik olarak tespit edilmektedir. Bizim olgularımızın birinde de intravitreal bevacizumab sonrası diğer gözde de, uygulanan göz kadar olmasa da iris neovaskülarizasyonunda gerileme tespit edilmiştir.

Literatürde bevacizumabın intravitreal kullanımıyla ortaya çıkabilecek sistemik yan etkiler arteriyal kan basıncında geçici artış, tinnitus, baş dönmesi, myokard enfarktüsü, geçici iskemik atak olarak bildirilmiştir (121). Bizim sistemik yan etkiye rastlamamızın nedeni koroner arter hastalığı olanları, serebrovasküler hastalık öyküsü olanları, kontrolsüz sistemik hipertansiyonu olanları ve kanama bozukluğu olanları çalışmamıza almamamız olabilir.

Literatürde kısa süreli çalışmalarda İVB'un iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bildirilen çeşitli oküler yan etkiler; hafif ön kamara reaksiyonu, subkonjonktival hemoraji, geçici görme bulanıklığı, hafif vitritis, kapak irritasyonu, oküler rahatsızlık yabancı cisim hissi, korneal abrazyon, üveit, geçici iritis, posterior vitre dekolmanı, endoftalmi ve retinal kist rüptürüdür (121). Bizde çalışmamızda komplikasyon olarak 6 gözde enjeksiyondan sonraki 1.günde hifema, 1 gözde intravitreal hemoraji, 3 gözde ön kamarada 1+ hücre gördük. Hiçbir hastada takip süresince endoftalmi görmedik.

Oshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görme keskinliği stabil seyretmiş veya artmıştır (123). Bizim çalışmamızda da görme keskinliğinde artma veya azalma olmadı. Ancak olgularımızın %56,52'sinde ışık hissi yoktu. Bu olgularda intravitreal bevacizumab uygulamadaki amacımız neovaskülarizasyonun gerilemesi yanında GİB'da düşüş sağlayarak hastaların ağrı şikayetlerini dindirmek ve kullanılan topikal ilaç sayısını azaltmaktı. Nitekim olguların %70'inde subjektif olarak ağrı şikayetinde azalma oldu. İntravitreal bevacizumab, yeni damarların regresyonunu sağlayarak ve inflamatuvar mediatörlerin sızıntısını azaltarak ağrılı görmeyen gözlerin tedavisinde faydalı olabilir.

Neovasküler glokomun tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulaması etkili ve güvenilir bir yöntem gibi gözükmektedir. Ancak bu etkinin süresi tam olarak

net değildir. PRP, trabekülektomi, siklokriyoterapi ve topikal antiglokomatöz tedavinin yanında adjuvan olarak uygulanması tedavinin başarısını artırabilmektedir. NVG'lu olgular YBMD ile karşılaştırıldığında çoğu vaka zamanında yapılmış PRP'ye cevap vermektedir. PRP'nin yapılamadığı veya etkili olmadığı az bir hasta grubunda prognoz kötüdür. Bu durumda bevacizumabın önemli rolleri olabilir. Erken dönemde kullanıldığında iris ve açıdaki neovaskülarizasyonu gerileterek göz içi basıncının düşmesini sağlayabilir. Daha geç dönemde ise filtran cerrahiye ek olarak kullanıldığında, cerrahi sırasında ve sonrasında kanama riskini azaltır ve cerrahinin başarı şansını artırabilir. Özellikle kornea ödemi gibi PRP'nin yapılamadığı hastalarda uygulanabilir hale gelebilir.

Bizim çalışmamız NVG'da bevacizumab kullanımı ile ilgili geniş bir seri olmasına rağmen hastaların takip sürelerinin ortalama 7,44 ay ile sınırlı olması ve takiplere bütün hastaların düzenli olarak gelmemiş olması çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir. İlacın mevcut VEGF salınımını tamamen ortadan kaldırmadığı, yani altta yatan sebebi düzeltmediği de bir gerçektir. Bu nedenle nedene yönelik tedavi de yapılmalıdır. Bu süre zarfında bevacizumabın klinik tablonun kontrol edilmesinde destekleyici bir tedavi olduğu kanısındayız. Bevacizumabın etki süresi araştırılmalı, daha uzun süreli ve daha düzenli takiplerle ve daha geniş serilerle ilacın etkinliği ve güvenilirliği desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Tüm hastalarda bir ya da iki enjeksiyon sonrasında 24 saat içinde iris ve açılı neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme tespit edildi. 2 gözde 1. haftada, 8 gözde 4-6 hafta içinde olmak üzere 10 gözde tamamen kayboldu.
2. 2 gözde enjeksiyondan 4-6 hafta sonra neovaskülarizasyonun tekrarlaması üzerine ikinci enjeksiyon uygulandı.
3. İntrakameral bevacizumab uygulanan bir olguda iris neovaskülarizasyonunda gerileme görülmedi ve ikinci enjeksiyonun intravitreal olarak uygulanması sonucu iris neovaskülarizasyonu geriledi.
4. Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrasında iris floreseini anjiyografisi çekilen tüm gözlerde enjeksiyondan önce iris damarlarından belirgin sızıntı görülürken, sonrasında sızıntıda önemli ölçüde azalma görüldü.
5. Enjeksiyon sonrası göz içi basınçları enjeksiyon öncesi ile karşılaştırıldığında 1. hafta, 1. ay ve 4. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$). Takipteki diğer sürelerde GİB'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş olmadı ($p>0,05$).
6. Göz içi basınçları ile açılı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak 4.ayda kapalı kadran sayısı ile GİB değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Kapalı kadran sayısı arttıkça GİB değerleri daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$).
7. Enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki GİB değerleri hastalığın etiyolojisi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
8. Daha önce PRP, siklokrioterapi veya postekvatoryal krioterapi uygulanan hastalarda enjeksiyon öncesi ve sonrasında GİB değerleri uygulanmayanlara göre daha düşük saptandı. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
9. Bevacizumab enjeksiyonundan sonra retinal neovaskülarizasyonda da gerileme tespit edildi. Enjeksiyondan sonra 8 göze ek PRP yapıldı.

10. Kornea ödemi olan 3 gözden, enjeksiyon sonrası 2'sinde kornea ödemi gerilerken, birinde devam etti.
11. Görme keskinliği ile enjeksiyon sonrası göz içi basınç değerleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).
12. Enjeksiyondan sonra 8 gözde ilaç sayısı azaltılırken, son kontrolde 6 gözde 4'lü, 4 gözde 3'lü, 5 gözde 2'li, 2 gözde tek ilaç ile topikal tedaviye devam edildi.
13. Mitomisin C ile trabekülektomi uygulanan 2 gözde cerrahi sırasında herhangi bir komplikasyona rastlanmadı ve her iki gözde de GİB'ları kontrol altına alındı.
14. Enjeksiyon sonrası subjektif olarak 11 (%70) gözde ağrı şikayetinde azalma görüldü.
15. Bevacizumab enjeksiyonu sırasında ve sonrasında hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı. 6 gözde enjeksiyondan sonraki 1.günde hifema, 1 gözde konjonktiva hiperemisi, 1 gözde hafif vitreus hemorajisi, 3 gözde ön kamarada 1+ hücre görüldü. Hifema 1 haftada geriledi. Hiçbir hastada takip süresince endoftalmi görülmedi.

7. ÖZET

Bu çalışmada Şubat 2007 - Ocak 2008 tarihleri arasında neovasküler glokom tanısıyla, 8'i (%40) kadın, 12'si (%60) erkek olmak üzere, 20 hastanın 23 gözüne intravitreal 1,25 mg/0,05 ml bevacizumab uygulandı. Özellikle görme keskinliği, kornea ödemi, iris ve açılı neovaskülarizasyonu, açının durumu, kapalı ise; kaç kadranda kapalı olduğu ve PAS varlığı, retinal patolojiler değerlendirildi. Takiplerde iris neovaskülarizasyonu renkli resim ve iris floresin anjiyografi ile belgelendi. Enjeksiyon öncesinde tolere edilebilir maksimum medikal tedavi verildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün, 1.hafta, 1.ayda ve sonrasında aylık kontroller ile takip edildi. Bir olguya bevacizumab intrakamaral uygulandı. Ortalama yaş $65,13 \pm 12,31$ yılı. Ortalama takip süresi $7,44 \pm 2,99$ (4-10) aydı Etiyolojide 14 (%60,8) gözde diyabetik retinopati (DRP), 8 (% 34,7) gözde santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), 1 (% 4,3) gözde ven dal tıkanıklığı (VDT) tespit edildi. Tüm hastalarda bir ya da iki enjeksiyon sonrasında 24 saat içinde iris ve açılı neovaskülarizasyonunda belirgin gerileme tespit edildi. 2 gözde (%8,69) 4-6 hafta sonra neovaskülarizasyonun aktive olmasına üzerine ikinci enjeksiyon uygulandı. İris floresin anjiyografisi çekilen tüm gözlerde enjeksiyondan önce belirgin sızıntı görülürken, sonrasında sızıntıda önemli ölçüde azalma görüldü. Enjeksiyon öncesinde ortalama GİB $34,39 \pm 15,21$ mmHg idi. Enjeksiyon sonrası GİB'da 1. hafta, 1. ay ve 4. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p < 0,05$). 4. ayda açıda kapalı kadranda sayısı ile GİB değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$). Enjeksiyon sonrasında görme keskinliği takiplerde stabil olarak kaldı. 8 (%34,78) gözde kullanılan ilaç sayısı azaltılırken, 2 (%8,69) göze siklokriyoterapi yapıldı. Enjeksiyondan 4 hafta sonra MMC ile trabekülektomi uygulandı. Enjeksiyon sonrası subjektif olarak 11 (%70) gözde ağrı şikayetinde azalma görüldü. Hiçbir hastada anlamlı yan etki görülmedi.

NVG'da en önemli başarı PRP ile elde edilmektedir. Bevacizumab'ın PRP, trabekülektomi, siklokriyoterapi ve topikal antiglokomatöz tedavinin yanında adjuvan olarak uygulanması tedavinin başarısını artırabilmektedir. Erken dönemde kullanıldığında iris ve açıda neovaskülarizasyonu gerilet�erek göz içi basıncının düşmesini sağlayabilir. Daha geç dönemde ise filtran cerrahiye ek olarak kullanıldığında komplikasyon riskini azaltır ve cerrahinin başarı şansını artırabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. Science 1987; 235: 442-7.
2. Dvorak HF. Rous-Whipple Award Lecture. How tumors make bad blood vessels and stroma. Am J Pathol 2003; 162: 1747-57.
3. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997; 386: 671-74.
4. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nat Med 2003; 9: 653-60.
5. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. Semin Oncol 2002; 29: 10-4.
6. Benjamin LE, Herno I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF- β and VEGF. Development. 1998; 125: 1591-98.
7. Carmeliet P, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single vascular endothelial growth factor allele. Nature 1996; 380: 435-39.
8. Ferrara N, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. Nature 1996; 380: 439-42.
9. Fong GH, Zhang L, Bryce DM. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization is the primary defect in flt-1 knock-out mice. Development 1999; 126: 3015-25.
10. Takahashi T, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. Nat Med 1999; 5: 434-438.
11. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. Nature 2000; 407: 242-8.

12. Senger DR, Gali SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219: 983-5.
13. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
14. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
15. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu X, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-6.
16. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med*, 2005; 9: 777-94.
17. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1542-47.
18. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87: 95-104.
19. Zachary I. Vascular endothelial growth factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1169-74.
20. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004; 187: 246-53.
21. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 660-8.
22. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.

23. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 561-9.
24. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19: 335-44.
25. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 1-29.
26. Maisonpierre PC, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277: 55-60.
27. Sundelin S, Wihlmark U, Nilsson SE, Brunk UT. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res* 1998; 17: 851-7.
28. Steen B, Sejersen S, Berglin L, et al. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2194 – 200.
29. Kadonosono K, Yazama F, Itoh N, et al. Expression of matrix metalloproteinase-7 in choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 382-4.
30. Anand-Apte B, Pepper MS, Voest E, et al: Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 817-23.
31. Mousa SA, Lorelli W, Campochiaro PA. Role of hypoxia and extracellular matrix-integrin binding in the modulation of angiogenic growth factors secretion by retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Biochem* 1999; 74: 135-43.
32. Maisonpierre PC, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277: 55-60.
33. Brooks PC, Siletti S, Von Schalscha TL, Friedlander M, Chersesh DA. Disruption of angiogenesis by PEX, a noncatalytic metalloproteinase fragment with Integrin binding activity. *Cell* 1998; 92: 391-400.

34. Suri C, et al. Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1. *Science* 1998; 282: 468–471.
35. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11–25.
36. Fassler R, Meyer M. Consequences of lack of $\beta 1$ integrin gene expression in mice. *Genes Dev* 1995; 9: 1896–1908.
37. Bader BL, Rayburn H, Crowley D, Hynes RO. Extensive vasculogenesis, angiogenesis and organogenesis precede lethality in mice lacking all αv integrins. *Cell* 1998; 95: 507–519.
38. Oh CW, Hoover-Plow J, Plow EF. The role of plasminogen in angiogenesis in vivo. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1683–7.
39. Chan B, Merchan JR, Kale S, Sukhatme VP. Antiangiogenic property of human thrombin. *Microvasc Res* 2003; 66: 1–14.
40. Friedlander M, Brooks PC, Shaffer RW, et al. Definition of two angiogenic pathways by distinct αv integrins. *Science* 1995; 270: 1500–2.
41. Helmlinger G, Yuan F, Dellian M & Jain RK. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo: High-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nat Med* 1997; 3: 177–182.
42. Suzuma K, Takagi H, Otani A, et al: Expression of thrombospondin- 1 in ischemia-induced retinal neovascularization. *Am J Pathol* 1999; 154:343–54.
43. Benjamin LE, Herno I, Keshet EA. Plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF- B and VEGF. *Development* 1998; 125: 1591-98.
44. Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Med Res Rev* 2003; 23: 117-45.
45. Carmeliet P, et al. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell* 1999; 98: 147–157.

46. Carmeliet P, et al. Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Nat Med* 1999; 5: 495-502.
47. Alon T, et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995; 1: 1024–1028.
48. Suri C, Jones PF, Patan S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87: 1171–80,
49. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al: Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820-8.
50. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M and Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3 *Circulation* 1996; 93: 1493-95.
51. Laka KP, Chakraborty C. Role of Nitric oxide in carcinogenesis and tumor progression. *Lancet Oncol* 2001; 2: 149-55.
52. Noiri E, Lee E, Testa J et al. Podokinesis in endothelial cell migration: Role of nitric oxide. *Am J Physiol* 1998; 43: 236-44.
53. Ria R, Roccaro AM, Merchionne F, et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in multiple myeloma. *Leukemia* 2003; 17: 1961-1966.
54. Longo R, Sarmiento R, Fanelli M, et al. Anti-angiogenic therapy: Rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2002; 5: 237-256.
55. Takagi H, King G, Robinson G, Ferrara N, and Aillo LP. Adenosine mediates hypoxic induction of vascular endothelial growth factor in retinal pericytes and endothelial cells. *Invest oftalmol Vsi Since* 1996;37:21676.
56. Dibbens JA, Miller DL, Damert A, Risau W, Vadas M, Goodal G.J. Hypoxic regulations of vascular endothelial growth factor mRNA stability requires the cooperation mutiple RNA elements. *Mol Biol Cell* 1999;10:907-19.

57. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001; 7: 186-91.
58. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis.
59. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUBMB Life* 2001; 52 : 61-6.
60. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-39.
61. Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane M, Ikeda T, Tojo A, Matsushime H and Sato M. Nucleotide sequence and expression by of a novel human reseptor type tyrosine kinase gene closely related to the fms family. *Oncogene* 1990; 5: 519-24.
62. Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res*, 2006; 83: 1005-16.
63. Terman BI, Dougher Vermazen M, Maglione D, Lassam NJ, Gasporadowicz D and Bohlen P. Identification of the KDR tyrosine kinase a reseptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys. Res Commun* 1992; 187: 1579-86.
64. Sato TN, Qin Y, Kozak CA et al. Tie-1 and Tie-2 define another class of putative receptor tyrosinase kinase genes expressed in early embryonic vascular system. *Proc Natl Acad Sci.* 1993; 90: 9355-9358.
65. Koblizek TI, WeissC, Yancopoulos GD et al. Angiopoietin-1 induces sprouting angioenesis in vitro. *Curr Biol* 1998; 8: 529-32.
66. Robinson CJ and Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001; 114: 853-65.
67. Sondel M, Loundberg G and Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival

and schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. J Neurosci 1999; 19: 5731-40.

68. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers. Ann Surg 2003; 238: 9-28.

69. Or M. Anjiyogenez ve Antianjiyogenezis. XX. Ulusal Oftalmoloji Kursu. İnternal tamponatlar ve Göz içi ilaç uygulamaları 2000; 211: 17.

70. Henkind, P. Ocular neovascularization. Am J Ophthalmol 1978; 85: 287-301.

71. Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. Curr Opin Ophthalmol 1997; 8: 19-31.

72. Witmer AN, Vrensenb GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Progress in Retinal and Eye Research 2003; 22: 1-29.

73. Arden GB, The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: implications for pathophysiology and possible treatment. Br. J. Ophthalmol 2001; 85: 366-370.

74. Dastgheib K, Li Q, Chan C et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in neovascular age related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. 1995; 3: 494.

75. Friedman E, Krupsky S et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1995; 102(4): 640-6.

76. Kuroki M, Voest EE et al. Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. J Clin Invest. 1996; 98: 1667-75.

77. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology .Second Edition. Part 12. Chapter 225. Maher MF. Neovascular glaucoma. 2004 ;1508-511

78. Krupin T, Spector SM, Ritc R, Shields MB, King T, Luvis St. Setons in the glaucomas. 1989; 741-748.

79. Allingham R Rand, Bellows A Robert, Claudia U. Principles and Practice of Ophthalmology. Clinical Practice. Section VII, Glaucoma.1994: 1291-1684 .
80. Brown GC, Magargal LE, Schachat A, Shah H. Neovascular glaucoma. Etiologic considerations. Ophthalmology 1984; 91: 315-20.
81. Turaçlı ME, Öno l M, Yalvaç IS. Glokom.Bölüm 2.Neovasküler Glokom.2003; 2: 136-41.
82. Cashwell LF, Marks WP. Panretinal photocoagulation in the management of neovascular glaucoma. South Med J 1998; 81: 1364-8.
83. Brooks AM, Gillies WE The development and management of neovascular glaucoma. Aust N Z J Ophthalmol 1990; 18: 179-85.
84. Shields MB. Textbook of Glaucoma.Third Edition.Chapter 16. Glaucoma associated with disorders of the Retina, Vitreous and Choroid.1992;328-37.
85. Vernon SA, Cheng H. Panretinal cryotherapy in neovascular disease. Br J Ophthalmol 1988; 72: 401-5.
86. Fernandez-Vigo J, et al. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment Acta Opht. Scand. 1997; 75: 89-93.
87. Simmons RJ, Deppermann SR. The role of gonio-photocoagulation in neovascularization of the anterior chamber angle. Ophthalmology 1980; 87:79-82.
88. Öztürk M. Neovasküler glokom tedavisi. Retina-Vitreus 2004; 12 (Özel sayı): 257-62.
89. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF, Neovascular glaucoma treated by intravitreal triamcinolone acetate. Acta Ophthalmol Scand 2003; 81; 540-41.
90. Mills KB. Trabeculectomy: a retrospective long-term follow-up of 444 cases. Br J Ophthalmol, 1981; 65: 790-5.
91. Ridgway AE, Rubinstein K, Smith VH. Trabeculectomy. A study of 86 cases. Br J Ophthalmol, 1972; 56: 511-6.
92. Shin DH. Trabeculectomy. Int Ophthalmol Clin, 1981; 21: 47-68.

93. Nouri-Mahdavi K, Brigatti L, Weitzman M, Caprioli J. Outcomes of trabeculectomy for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 1995; 102: 1760-9.
94. Wada Y, Nakatsu A, Kondo T. Long-term results of trabeculotomy ab externo. *Ophthalmic Surg*, 1994; 25: 317-20.
95. Yalvaç IS, Yüzer H, Akgün Ü, Kasım R, Duman S. İlerleyen zaman içinde trabekülektominin etkinliği. *T Oft Gaz* 1998; 28: 318-21.
96. Mandal AK et al. Mitomycin-C-augmented trabeculectomy for neovascular glaucoma. A preliminary report, *Indian J Ophthalmol*, 2002; 50(4): 287-93.
97. Yalvaç IS, Eksioğlu U, Satana B, Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye*. 2007; 21(1): 65-70.
98. Mermoud A et al. Molteno tube implantation for neovascular glaucoma. Long term results and factors influencing the outcome. *Ophthalmology*. 1993; 100: 897-902.
99. Aiello LP, Avery R, Arrigg P, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-87.
100. Quarm T, Xu Q, Joussen AM et al. VEGF initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 2408-13
101. Polat B, Batioğlu F. Diabetik Retinopatide güncel tıbbi tedavi yaklaşımları. *Ret-Vit* 2007; 15: 153-59.
102. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in nude mice model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133-40.
103. Kim ES, Serur A, Huang J et al. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11399-11404.

104. Cunningham ET, Jr Adamis AP, Altaweel M 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.
105. Thompson John T, Grand Gilbert, Retina subspecialty. A view to the future. *Am Academy of Opht. Section* 2007; I: 11-12.
106. Margolin K, Gordon MS, Talpaz M et al. Phase 1b trial of intravenous recombinant human monoklonal antibody (Mab) to vascular endothelial growth factor (rhuMab VEGF) in combination with chemotherapy (CHrX) in patients with advanced cancer (CA): pharmacologic and long-term safety data. *Proc ASCO* 1999; 18: 435.
107. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 3646.
108. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Pualifito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-5.
109. Shahar J, Avery RL, Heilweil G et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26(3): 262-9.
110. Maturi RK, Bleau LA, et al. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26(3): 270-4.
111. Manzano RP, Peyman GA, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26(3): 257-61.
112. Luke M, Warga M, Ziemssen F et al. Effects of bevacizumab on retinal function in isolated vertebrate retina. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9): 1178-82.

113. Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, et al. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1): 162-4.
114. Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. *Retina* 2006; 26(8): 882-8.
115. Inan U, Avci B, Kusbeci T, et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4): 1773-81.
116. Howes EL, Rao NA. Basic mechanisms in pathology. In: Spencer WH, editor. *Ophthalmic Pathology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 4th edition. 1996;2939-45.
117. Rich RM, Rosenfeld PJ, Pualifito CA. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(5): 495-511.
118. Spaide RF, Laud K, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(4): 383-90.
119. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(3): 363-372 .
120. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1): 1-9.
121. Shalini S, Cheng Christine, Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *The Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41: 614-24.
122. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47:117-37.
123. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 155-8.

124. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) Therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;999-1005.
125. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26: 354-6.
126. Mutsch YA, Grehn F. Success criteria and success rates in trabeculectomy with and without intraoperative antimetabolites using intensified postoperative care (IPC). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000 Nov;238(11):884-91.
127. Skuta GL, Parrish RK II. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol* 1987;32(3): 149-70.
128. Bergstrom T, Wilkinson W, Skuta G. The effects of subconjunctival mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in rabbits. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1725-30.
129. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology.* 1991;98:317-21.
130. Hille K, Moustafa B, Hile A, Ruprecht KWe. Drainage devices in glaucoma surgery. *Klin Oczna.* 2004;106:670-81.
131. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic Res* 2007;39:121-2.
132. Kahook MY, Schuman JS, et al. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:148-50.
133. Mason JO, Albert MA, Mays A, Vail R. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2006;26: 839-41.
134. Yazdani, S, Hendi K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:437-9.

135. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbursch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 1054-6.
136. Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, for the Tuebingen Bevacizumab Study Group. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 158-60.
137. Vataavuk Z, Bencic G, Mandic Z. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma following central retinal arter occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 269-71.
138. Cashwell LF, Marks WP. Panretinal photocoagulation in the management of neovascular glaucoma. *South Med J*.1988;81:1364-8.
139. Arevalo JF, Maia M, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 213-6.
140. Jayter Silva Paula, Rodrigo Jorge, et al. Short term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. *Acta Opht.* 2006: 556-57.
141. Batioğlu F, Astam N, Özmert E. Santral retinal ven tıkanıklığına bağlı neovasküler glokomda intravitreal bevacizumabın etkinliği. *Retina-Vitreus* 2007; 15: 3: 221-22.
142. Yılmaz HY, Küçükerdönmez C, Adıbelli FM, Yılmaz G, Akman A, Akova Y. Neovasküler Glokom tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulaması: kısa dönem sonuçlarımız. *TOD 41. Ulusal Kongresi. SÖZ-GL-3.5.Sayfa 71.*
143. Polat B, Batioğlu F, Atsam N, Özmert E.: Diabetik retinopati tedavisinde intravitreal bevacizumabın etkinliği. *MN Oftalmoloji* 2007;14:255-57
144. Mordenti J, Thomsen K, Licko V, et al. Intraocular pharmacokinetics and safety of a humanized monoclonal antibody in rabbits after intravitreal administration of a solution or a PLGA microsphere formulation. *Toxicol Sci* 1999; 52: 101-6.