

# Alkali Yanığına Bağlı Gelişen Korneal Anjiogenez Modelinde Topikal, Subkonjonktival Bevacizumab ve Florometolon Asetatın Topikal Uygulanması

## *Application of Topical/Subconjunctival Bevacizumab and Topical Fluorometholone Acetate in Alkali Burn-induced Model of Corneal Angiogenesis*

Ayhan Dursun, Mustafa Kemal Arıcı, Ayşe Vural Özeç, Feyza Dursun, Mustafa İlker Toker, Ayşen Topalkara

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Alkali yanığa bağlı gelişen korneal anjiogenez modelinde kornea neovaskülarizasyonu üzerine bevacizumabın etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 24 adet Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Kornealarda kimyasal koterizasyonu takiben ratlar tesadüfi olarak 4 gruba ayrıldı. Grup 1'e (kontrol grubu) suni gözyaşı günde iki kez, grup 2'ye topikal florometolon asetat günde iki kez, Grup 3'e subkonjonktival bevacizumab 2,5 mg olarak tek doz, grup 4'e ise topikal bevacizumab günde iki kez 5 mg/ml konsantrasyonunda uygulandı. Üç hafta sonra rat korneaları biyomikroskopla muayene edildi ve kornea fotoğrafları çekilip denekler sakrifiye edildi. Neovaskülarize alan oranı, gelişen en uzun damarın boyu, korneal ödem ve opasite skoru değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Dijital fotoğraflar analiz edildiğinde korneal neovaskülarizasyon, gelişen en uzun damarın boyu, korneal ödem ve opasite skorunun her 3 grupta kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Korneal neovaskülarizasyon Grup 3 ve 4'de, grup 2'den daha düşüktü ( $p=0,035$ ,  $p=0,027$ ). Topikal ve subkonjonktival bevacizumab grupları arasında korneal neovaskülarizasyon, korneal ödem ve opasite skoru açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte gelişen en uzun damarın boyu topikal bevacizumab grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,029$ ).

**Tartışma:** Subkonjonktival ve topikal bevacizumab korneal neovaskülarizasyonun azaltılmasında etkili yöntemlerdir. Bununla birlikte topikal bevacizumab korneal neovaskülarizasyonun önlenmesinde subkonjonktival bevacizumab ve florometolon asetattan daha etkili bulunmuştur. (*Turk J Ophthalmol 2010; 40: 318-22*)

**Anahtar Kelimeler:** Korneal Neovaskülarizasyon, Bevacizumab, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEBF), florometolon asetat

### Summary

**Purpose:** To investigate the effect of bevacizumab on corneal neovascularization in an alkali burn-induced model of corneal angiogenesis.

**Material and Method:** Twenty-four Wistar albino rats were used in our study. After chemical cauterization of the cornea, the rats were divided randomly into four groups. Group 1 (control group) received artificial tears twice a day, group 2 received topical fluorometholone acetate twice a day, in group 3, a single dose of bevacizumab (2.5 mg) was administered by a subconjunctival injection, and group 4 received topical bevacizumab 5mg/ml twice a day. Three weeks later, the rat corneas were evaluated by slit-lamp biomicroscopy and corneal photographs were taken with a digital camera, followed by sacrifice of the subjects. The proportional area of vascularized cornea, length of the longest neovascular sprout, corneal oedema and corneal opacity score were assessed.

**Result:** The analysis of digital photographs showed less corneal neovascularization, corneal oedema, corneal opacity score and shorter length of the longest neovascular sprout in the three drug groups than in the control one ( $p<0.05$ ). The area of corneal neovascularization in groups 3 and 4 was less than in group 2 ( $p=0.035$  and  $p=0.027$ , respectively). Corneal neovascularization, corneal oedema and corneal opacity did not differ significantly between the subconjunctival and topical bevacizumab groups. However, statistically significant decrease was observed in the length of the longest neovascular sprout in the topical bevacizumab group ( $p=0.029$ ).

**Discussion:** Subconjunctival/topical bevacizumab treatment is an effective method in reducing corneal neovascularization. However, we observed that topical bevacizumab is more efficient than subconjunctival bevacizumab and fluorometholone acetate in preventing corneal neovascularization. (*Turk J Ophthalmol 2010; 40: 318-22*)

**Key Words:** Corneal neovascularization, bevacizumab, vascular endothelial growth factor (VEGF), fluorometholone acetate

## Giriş

Kornea normalde lenfatik ve kan damarlarından yoksun, avasküler bir yapıya sahiptir. İnflamatuvar, enfeksiyöz, travmatik veya dejeneratif hastalıklar korneal neovaskülarizasyona yol açabilir (1). Korneal neovaskülarizasyon stromal ödem, lipit birikimi, skar oluşumu ve korneal greft reddine yol açarak görme keskinliğinde azalma yapabilir (2). Steroidler (3), indometazin (4), siklosporin (5), methetroxate (6), düşük moleküler ağırlıklı heparan sulfat (7), rafamisin (8) ve talidomid (9) gibi çok sayıda ajanın deneysel ve klinik olarak korneal neovaskülarizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olmasına rağmen hala korneal neovaskülarizasyonun en iyi şekilde tedavisi hakkında bir görüş birliği sağlanamamıştır.

Korneada anjiyogenik faktörler ile anti anjiyogenik faktörler arasında bir denge söz konusudur. Korneal neovaskülarizasyon oluşumu sürecinde, bu denge anjiyogenik faktörler lehine bozulmaktadır (1). Neovaskülarizasyon gelişmiş insan kornealarında hem VEGF hemde VEGF reseptör konsantrasyonunun normal kornealardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Bevacizumab tüm insan VEGF-A izoformlarının biyolojik aktivitesini bağlanarak inhibe eden rekombinan humanize murin yapısında monoklonal antikordur (11). VEGF antagonistleri, VEGF ekspresyonunu inhibe ederek, neovaskülarizasyonu azaltabilir ve hatta önleyebilirler (12). Bevacizumab kolorektal kanserlerinin yanısıra yaygın bir şekilde yaşa bağlı makula dejenerasyonu, iskemik retinopatiler ve neovasküler glomkomda tedavide kullanılmaktadır (13).

Bu çalışmada alkali yanığa bağlı gelişen korneal neovaskülarizasyon modelinde bevacizumabın topikal ve subkonjonktival kullanımının yeni damar oluşumu, ödem ve opasite gelişimi üzerine etkisi florometolon asetat ile karşılaştırılarak araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışma üniversitemiz bünyesinde bulunan Deney Hayvanları Etik Kurulunun onayı alınarak (2009, sayı: 291) ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından (T-391 Nolu Proje) desteklenerek gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 24 adet Wistar-Albino cinsi (250-300 gr) erişkin rat kullanıldı. Tüm denekler 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda normal oda sıcaklığında (22°C) tutuldu. Tüm denekler standart rat yemi ile beslendi, şebeke suyu kullanıldı ve düzenli olarak kafes bakımları yapıldı ve sadece sağ gözleri çalışmaya dahil edildi.

Bütün deneklere intraperitoneal 90 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar; Eczacıbaşı, Türkiye) ve 3 mg/kg xylazine (Rompun; Bayer, Türkiye) kombinasyonu ile sağlanan genel anestezi uygulandı. Kornealarda alkali yanık oluşturma öncesinde tüm gözlerle topikal olarak %0,5 proparakain hidroklorid (Alcaine; Alcon, Fort Worth, Texas-ABD), damlatılarak analjezi sağlandı.

Standart kornea alkali yanığı her bir denegin sağ gözüne, Kwon ve arkadaşları tarafından tanımlanan model (14), modifiye edilerek uygulandı. Alkali yanık oluşturmak için kornea santraline 1 N NaOH' le ıslatılmış künt uçlu pamuk aplikatör 10 saniye süreyle uygulanarak ortalama 2-2,5 mm çapında yanık oluşturuldu. Daha sonra kornea ve forniksler bol miktarda dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı.

Alkali yanık oluşturulması sonrası denekler tesadüfi olarak dört gruba ayrıldı. Birinci gruba; Sodyum Karboksimetilselüloz (Refresh; Allergan, ABD) topikal olarak günde iki kez, yirmi bir gün boyunca damlatıldı. (Kontrol grubu ) İkinci gruba; topikal %0,1 florometolon asetat (Flarex; Allergan, ABD), günde iki kez, yirmi bir gün boyunca damlatıldı. Üçüncü gruba; 0,1 ml, 2,5 mg bevacizumab (Altuzan; Roche, San Francisco, ABD), limbusun 1 mm gerisine üst subkonjonktival alana bir kez yapıldı. Dördüncü gruba ise topikal 5 mg/ml'lik bevacizumab (Altuzan; Roche, San Francisco, ABD) günde iki kez, yirmi bir gün boyunca damlatıldı.

Yirmi bir gün sonra tüm denekler biyomikroskopla muayene edildi ve ön segment fotoğrafları TRC-50IX retina kamerasına (Itabashiku, Tokyo, Japonya) monte edilmiş Nikon dijital kamera (D-200 model) kullanılarak fotoğraflandı. Neovaskülarizasyon alanı oranı; dijital bilgisayar imaj analizi programı kullanılarak (Topcon Image Net 2000, Itabashiku, Tokyo, Japonya) neovaskülarize alanın (piksel), toplam korneal alana bölünmesiyle elde edildi. Kornealarda meydana gelen en uzun damar boyu ölçüldü.

Korneal ödem ve opasitenin değerlendirilmesi biyomikroskopik muayeneye göre; Yoeruek ve arkadaşlarının tarif ettikleri şekilde yapıldı (15). Buna göre; korneal ödem varlığı 0-2 arasında skorlandı. Korneal ödem skoru ödem yok ise; 0, hafif ise; 1, çok fazla ise 2 olarak değerlendirildi. Korneal opasite 0-4 arasında skorlandı. Korneal opasite skoru kornea tamamıyla şeffaf ise; 0, az puslu, iris ve pupil kolayca görülebiliyor ise; 1, az opak, iris ve pupil hala değerlendirilebiliyor ise; 2, opak, pupil zorla seçilebiliyor ise; 3, tamamıyla opak, pupil seçilemiyor ise 4 olarak değerlendirildi. Deney sonunda tüm denekler yüksek doz pentobarbital (Pentotal®; Abbott, ABD) ile sakrifiye edildi.

Veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 for Windows kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis ve Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testleri ile incelendi. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

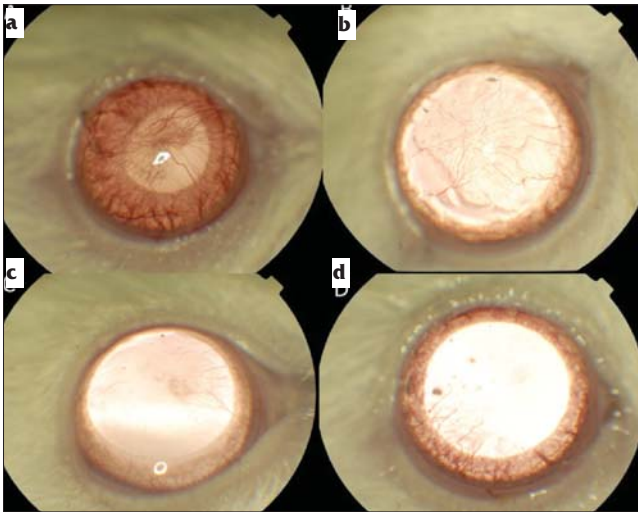
Deneklerin kornea fotoğrafları Resim 1'de görülmektedir. İkinci, 3. ve 4. grupta neovaskülarizasyon alanının toplam korneal alana oranı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,029, p=0,00, p=0,00; sırasıyla). Üçüncü ve 4. grupta neovaskülarizasyon alanı oranı 2. gruba göre

istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bevacizumabın topikal uygulandığı 4. grupta neovaskülarizasyon alanı oranı subkonjonktival uygulandığı gruba göre daha düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,095$ ). Neovaskülarizasyon alanının toplam korneal alana oranı açısından grupların ortalama değerleri Grafik 1'de belirtilmiştir.

Denek kornealarında meydana gelen en uzun damar boyu ortalamaları Grafik 2'de gösterilmiştir. İkinci, 3. ve 4. grupta en uzun damar boyu kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha kısaydı ( $p=0,001$ ,  $p=0,00$ ,  $p=0,00$ ; sırasıyla). Üçüncü ve 4. grupta meydana gelen en uzun damar boyu 2. gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısaydı. Bununla birlikte diğer parametrelerden farklı olarak en uzun damar boyu topikal bevacizumab grubunda subkonjonktival bevacizumab grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu ( $p=0,029$ ).

Korneal ödem skoru bevacizumab grupları ve topikal florometolon asetat grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p=0,00$ ,  $p=0,00$ ,  $p=0,011$ ; sırasıyla) (Grafik 3). Bevacizumabın topikal uygulandığı 4. grupta korneal ödem skoru istatistiksel açıdan anlamlı olarak topikal florometolon asetat grubundan daha düşük iken, bevacizumabın subkonjonktival uygulandığı grup ile arasında bir fark yoktu.

Korneal opasite skoru en düşük olarak topikal bevacizumab grubunda mevcut iken, bunu sırasıyla subkonjonktival bevacizumab grubu, topikal florometolon asetat grubu ve kontrol grubu takip ediyordu (Grafik 4). Üç grupta da korneal opasite skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,04$ ,  $p=0,029$ ,  $p=0,00$ ; sırasıyla). Topikal ve subkonjonktival bevacizumab gruplarında, topikal florometolon asetat grubuna göre korneal opasite skoru istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük iken ( $p=0,027$ ,  $p=0,04$ ; sırasıyla), bevacizumab grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,343$ ).

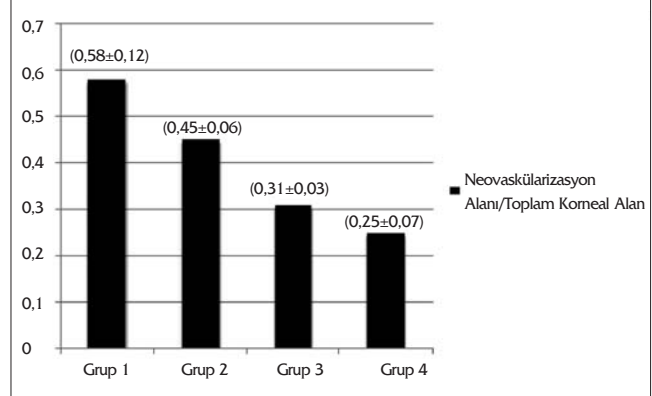


**Resim 1.** Deneklerin makroskopik kornea görünüşleri (a: Grup 1, b: Grup 2, c: Grup 3, d: Grup 4'e ait makroskopik fotoğraflar izlenmekte)

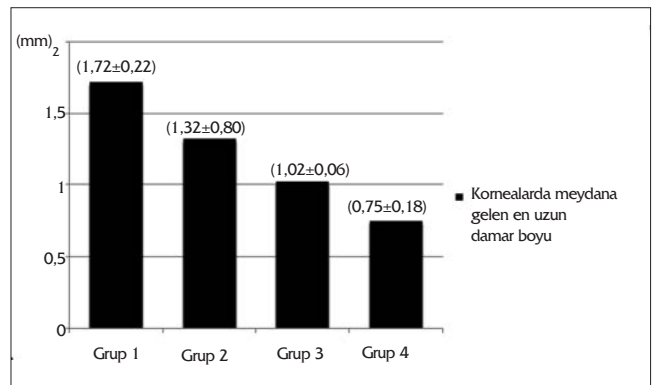
## Tartışma

Korneada yeni ve kontrolsüz damar gelişimi, birçok korneal hastalığın patogenezinde çok önemlidir. Ayrıca bu hastalıkların tedavi yönetimleri problemlidir ve sonuçta körlüğe kadar gidebilen sonuçlara neden olabilmektedirler. Korneadaki yeni damar oluşumunu önleyecek, durduracak veya geciktirecek tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Günümüzde korneal neovaskülarizasyonun tedavisinde oftalmoloji pratiğinde en yaygın kullanılan ilaçlar kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidlerin korneal neovaskülarizasyondaki etki mekanizmaları açık olmamakla birlikte membran fosfolipidlerinden arşidonik asit salınımını baskılayarak, prostaglandin ve lökotrien gibi enflamatuar mediatörlerin oluşumunu azaltmak suretiyle kapiller geçirgenliği ve lökosit göçünü engelleyerek anjiogenezin inhibe ettikleri düşünülmektedir (16). Dan ve ark. (17) alkali yanığa bağlı oluşturdukları korneal anjiogenez modelinde sistemik doksisisiklin, sistemik deksametazon ve topikal deksametazon uygulayarak, neovaskülarizasyonu azaltmadaki etkinliklerini araştırmışlardır. Deney sonunda korneal neovaskülarizasyon oluşumunu azaltma oranı; doksisisiklin grubunda %37,4, sistemik deksametazon grubunda %67,4, topikal deksametazon grubunda ise

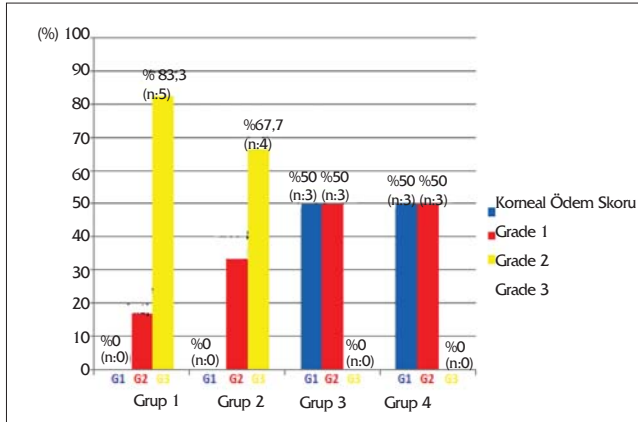


**Grafik 1.** Gruplardaki neovaskülarizasyon alanının toplam korneal alana oranı

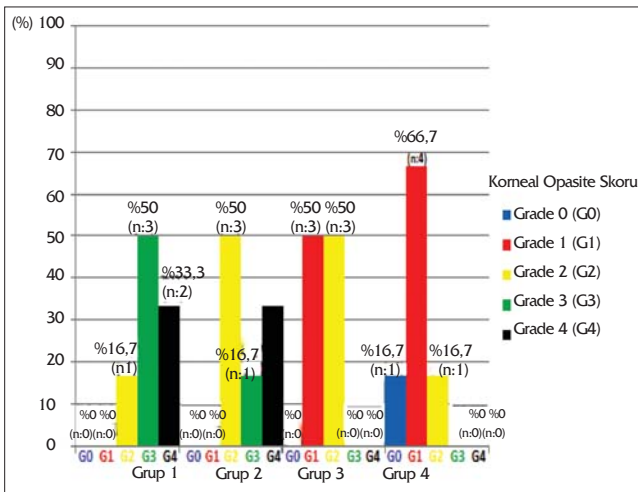


**Grafik 2.** Tüm gruplardaki ortalama en uzun damar boyu (mm)

%70,7 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak topikal ve sistemik deksametazonun, korneal neovaskularizasyonu geriletmede etkili olduğu ve iki uygulama arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı görülmüştür. Deksametazon, sentetik kortikosteroid analogu, güçlü bir antiinflamatuvar ilaçtır. Gözde birçok enflamatuvar ve immün hastalıkta kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı glokom, enfeksiyon ve katarakt gibi bir çok komplikasyonun oluşma riski vardır. Bu çalışmada florometolon asetat, zayıf etkili bir kortikosteroid olması ve aynı zamanda daha önce korneal neovaskularizasyon ile alakalı yapılmış bir çalışması olmaması nedeniyle tercih edildi ve etkisi bevacizumab ile karşılaştırılarak araştırıldı. Florometolon asetat uygulanan ikinci grupta korneal neovaskularizasyon oranı  $0,45 \pm 0,06$  olup; sodyum karboksimetilselüloz damlatılan kontrol grubundan ( $0,58 \pm 0,12$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Ayrıca meydana gelen en uzun damar boyu, korneal ödem ve opasite skoru kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Böylece zayıf etkili bir kortikosteroid olan florometolon asetatın korneal



**Grafik 3.** Gruplardaki korneal ödem skorları



**Grafik 4.** Gruplardaki korneal opasite skorları

neovaskularizasyon tedavisinde tıpkı güçlü kortikosteroidler gibi etkili olduğu bu çalışma sonunda gözlemlendi.

Bevacizumab, insan VEGF-A'sına spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant insan monoklonal IgG1 antikorudur. Bevacizumab, VEGF-A'nın bütün izoformlarına bağlanarak neovaskularizasyonu inhibe etmektedir (18). Bevacizumab, korneal neovaskularizasyonda topikal, subkonjonktival ve sistemik olarak değişik konsantrasyon ve sürelerde kullanılmıştır. Buna rağmen bevacizumabın subkonjonktival ve topikal formunun florometolon asetat ile karşılaştırıldığı bir çalışma olmadığı için bu çalışma alkali yanığa bağlı meydana gelen korneal neovaskularizasyonda bevacizumabın topikal ve subkonjonktival uygulanmasının etkinliğini değerlendirmek ve birbiriyle karşılaştırmak için yapıldı. Korneal neovaskularizasyonda bevacizumab kullanımı ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan birinde Hosseini ve ark. tavşanlarda NaOH ile oluşturulan korneal neovaskularizasyon modelinde subkonjonktival bevacizumabın etkinliğini değerlendirmek için iki grup oluşturmuş; birinci gruba alkali yanığı takiben hemen 2,5 mg tek doz subkonjonktival bevacizumab, ikinci gruba ise 2,5 mg tek doz subkonjonktival dengeli tuz solüsyonu uygulamıştır. Üç haftalık deney süresinin sonunda tedavi grubunda kontrol grubuna göre korneal neovaskularizasyonda %32 azalma saptanmış ve meydana gelen en uzun damar boyu kontrol grubuna göre daha kısa bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda ise; neovaskularizasyon oranında azalma subkonjonktival bevacizumab grubunda %27, topikal bevacizumab grubunda ise %33 olup meydana gelen en uzun damar boyu da kontrol grubuna göre daha kısa olarak bulundu. Bu iki çalışma sonuçlarının birbirine yakın olması; gerek deney sürelerinin aynı, gerekse de korneal neovaskularizasyon oluşturma tekniğinin ve uygulanan bevacizumab dozunun benzer olmasına bağlı olabilir. Başka bir çalışmada Hürmeriç ve ark. (20) kobaylarda oluşturdukları deneysel kornea neovaskularizasyonu modelinde subkonjonktival bevacizumab ve pegaptanip sodyumun etkinliğini araştırmış, deney sonunda korneal neovaskularizasyon alanı kontrol grubunda  $73,83 \pm 6,67$ , bevacizumab grubunda  $59,84 \pm 6,85$ , pegaptanip grubunda ise  $82,69 \pm 5,59$  olarak bulmuşlardır. Sonuçta kornea neovaskularizasyonun azaltılmasında bevacizumab pegaptanip'e göre daha etkili bulunmuştur.

Yoeruek ve ark. (21) alkali yanığa bağlı geliştirdikleri korneal anjiyenez modelinde tavşanlarda korneal neovaskularizasyon, ödem ve opasite değerlendirilmesi için üç grup oluşturmuş birinci gruba erken tedavi 25 mg/ml konsantrasyonda topikal bevacizumab, ikinci gruba geç başlangıçlı tedavi olarak yine 25 mg/ml konsantrasyonda topikal bevacizumab uygulamış, üçüncü grup ise kontrol grubu olarak tedavisiz bırakılmıştır. Bevacizumab tedavi gruplarında korneal neovaskularizasyonun kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuş, korneal opasite açısından gruplar değerlendirildiğinde erken tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açı-

dan anlamlı düşüş saptanmıştır. Korneal ödem açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada ise topikal ve subkonjonktival bevacizumab tedavisi gruplarında kontrol ve topikal florometolon asetat grubuna göre korneal ödem ve opasite skoru istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bununla birlikte topikal bevacizumab grubunda korneal opasite skoru; subkonjonktival bevacizumab grubundan daha düşük olmakla beraber aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bevacizumab sadece kan damar gelişimini baskılamayıp aynı zamanda lenfatik damar gelişimini de azaltmaktadır. Bununla birlikte korneal ödem ve opasite gelişimi üzerindeki etkilerini sadece anti anjiyogenik etkilere bağlamak mümkün değildir. Muhtemelen bu etki antifibrotik özelliğinden kaynaklanmaktadır.

Topikal ve subkonjonktival bevacizumabın etkinliğini araştırmak için Abdulgani ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada birinci gruba bevacizumab 12,5 mg/ml damla (günde üç kez), ikinci gruba bevacizumab 5mg subkonjonktival iki gün arayla üç kez, üçüncü gruba bevacizumab 10mg subkonjonktival iki gün arayla üç kez uygulamışlardır. Dördüncü gruba ise 0,2 cc salin solusyonu aynı şekilde subkonjonktival olarak uygulanmıştır. İki hafta sonra deney sonlandırıldığında bevacizumab tedavisi gruplarında korneal neovaskülarizasyonun kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuşken, dokuzuncu ve on dördüncü günlerde 2. ve 3. gruplarda korneal neovaskülarizasyon indeksi Grup 1'e göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada ise, korneal neovaskülarizasyon oranı açısından topikal ve subkonjonktival bevacizumab grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca korneal ödem ve korneal opasite skoru açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Buna karşın topikal bevacizumab grubunda gelişen en uzun damar boyu subkonjonktival bevacizumab grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Abdulgani ve ark. subkonjonktival bevacizumabı iki gün arayla üç kez ve bizim çalışmamıza göre daha yüksek konsantrasyonda uygulamışlardır. Korneal neovaskülarizasyon indeksinin subkonjonktival gruba daha düşük olması buna bağlı olabilir.

Sonuç olarak, topikal ve subkonjonktival bevacizumabın, alkali yanığına bağlı gelişen kornea neovaskülarizasyonunun tedavisinde etkili olduğu, topikal ve subkonjonktival bevacizumabın, topikal florometolon asetattan daha etkili olduğu saptandı. Bunun yanısıra topikal ve subkonjonktival bevacizumabın korneal neovaskülarizasyonun önlenmesinde benzer etkinliğe sahip olması ve meydana gelen en uzun damar boyunun topikal bevacizumab grubunda daha kısa olması nedeniyle topikal bevacizumabın korneal neovaskülarizasyonun önlenmesinde tercih edilebileceği düşünüldü. Ayrıca bu bulgular takip süresi 3 hafta olduğundan kısa dönem için geçerli olup bevacizumabın korneal neovaskülarizasyonun önlenmesinde uzun dönem etkilerinin anlaşılabilmesi için daha uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:242-9. [Abstract]
2. Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, Harris DM. Corneal neovascularization. Pathogenesis and inhibition. *Cornea*. 1987;6:250-7. [Abstract]
3. Murata M, Shimizu S, Horiuchi S, Taira M. Inhibitory effect of triamcinolone acetonide on corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 244:205-9. [Abstract] / [PDF]
4. Deusch TA, Hughes WF. Suppressive effects of indomethacin on thermally induced neovascularization of rabbit corneas. *Am J Ophthalmol*. 1979;87:536-40. [Abstract]
5. Lipman RM, Epstein RJ, Hendricks RL. Suppression of corneal neovascularization with cyclosporine. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:405-7. [Abstract] / [PDF]
6. Jousen AM, Kruse FE, Volcker HE, Kirchof B. Topical application of methotrexate for inhibition of corneal angiogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:920-7. [Abstract] / [PDF]
7. Lepri A, Benelli U, Bernardini N, et al. Effect of low molecular weight heparan sulphate on angiogenesis in the rat cornea after chemical cauterization. *J Ocul Pharmacol*. 1994;10:273-80. [Abstract]
8. Shi W, Gao H, Xie L, Wang S. Sustained intraocular rapamycin delivery effectively prevents high-risk corneal allograft rejection and neovascularization in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3339-44. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:4082-5. [Abstract] / [PDF]
10. Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2514-22. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
11. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333:328-35. [Abstract] / [PDF]
12. Zheng M, Schwarz MA, Lee S, Kumaraguru U, Rouse BT. Control of stromal keratitis by inhibition of neovascularization. *Am J Pathol*. 2001;159:1021-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, Pulido JS, Marler RJ. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:162-4. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Kwon YS, Hong HS, Kim JC, Shin JS, Son Y. Inhibitory effect of rapamycin on corneal neovascularization in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:454-60. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al; Tubingen Bevacizumab Study Group. Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:322-8. [Abstract] / [PDF]
16. Wu PC, Liu CC, Chen CH, et al. Inhibition of experimental angiogenesis of cornea by somatostatin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241:63-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
17. Edelman J, Castro M, Wen Y. Correlation of VEGF expression by leukocytes with the growth and regression of blood vessels in the rat cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1112-23. [Abstract] / [PDF]
18. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, et al. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:368-74. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
19. Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, Yazdchi T, Sedaghat A, Noori F. Bevacizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35:745-8. [Abstract] / [PDF]
20. Hürmeriç V, Erdurman C F, Mumcuoğlu T, et al. Deneysel kornea neovaskülarizasyonu modelinde subkonjonktival bevacizumab ve pegaptanip sodyum enjeksiyonunun etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk J Ophthalmol*. 2009;39:348-53. [Abstract] / [PDF]
21. Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Tubingen Bevacizumab Study Group. Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol* 2008;86:322-8. [Abstract] / [PDF]
22. Ahmed A, Berati H, Nalan A, Aylin S. Effect of bevacizumab on corneal neovascularization in experimental rabbit model. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;37:730-6. [Abstract] / [PDF]