



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RATLARDA BEVACİZUMAB UYGULAMASINA SEKONDER
HİPERTANSİYON GELİŞİMİNDE PATOGENEZ VE TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Ali BALCI

UZMANLIK TEZİ

Bursa—2012



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RATLARDA BEVACİZUMAB UYGULAMASINA SEKONDER
HİPERTANSİYON GELİŞİMİNDE PATOGENEZ VE TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Ali BALCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ender KURT

Bursa—2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	i
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
VEGF.....	1
FDA tarafınca onaylanan hipertansiyon ve kardiyotoksisite bildirilen Anti-VEGF ajanlar.....	6
Kanser tedavisinde bevacizumab.....	7
Bevacizumab ve Hipertansiyon.....	11
Anti-VEGF Ajanlara Sekonder Gelişen Hipertansiyon Tedavisi.....	14
Gereç ve Yöntem	17
Bulgular	20
Tartışma ve Sonuç	24
Kaynaklar	28
Teşekkür	33
Özgeçmiş	34

ÖZET

Rekombinant insan anti-VEGF-A monoklonal antikorlu olan bevacizumab'ın, kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe ettiği saptanmıştır. Hipertansiyon, bevacizumab'a bağlı yaygın görülen olumsuz bir yan etkidir. VEGF inhibitörüne sekonder gelişen hipertansiyon patogenezi iyice anlaşılmış değildir. Bu konuda çeşitli teoriler vardır. Bunlar; nitrik oksit teorisi, periferik vasküler rezistans teorisi, böbrek yetmezliği teorisi ve pre-eklampsi teorileridir. Biz çalışmamızda ratlar da bevacizumab uygulamasına sekonder hipertansiyon gelişiminde patogenezi ve tedavi etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamızda ratlar 3 gruba bölündü. Kontrol grubu, bevacizumab grubu, bevacizumab+valsartan grubu. Kontrol grubu ile bevacizumab grubunun ortanca tansiyon değerleri karşılaştırıldığında ortanca tansiyon değerleri benzer bulundu (129.4/96.4-129/93.85, $p>0,05$). Kontrol grubu ile bevacizumab+valsartan grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortanca tansiyon değerleri yüksek bulundu (129.4/96.4-106.3/81.1, $p=0,03$). Bevacizumab grubu ile bevacizumab+valsartan grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında, bevacizumab grubunun ortanca tansiyon değerleri daha yüksek bulundu (129/93.85-106.3/81.1, $p>0,05$). Kontrol grubu ile bevacizumab grubu patolojik grade değerleri karşılaştırıldığında bevacizumab grubunun ortanca grade değerleri yüksek bulundu (0-2, $p=0,00$). Kontrol grubu ile bevacizumab+valsartan grubu patolojik grade değerleri karşılaştırıldığında bevacizumab+valsartan grubunun ortanca grade değerleri yüksek bulundu (0-2, $p=0,00$). Bevacizumab grubu ile bevacizumab+valsartan grubu patolojik grade değerleri karşılaştırıldığında bevacizumab+valsartan grubunun ortanca grade değerleri benzer bulundu (2-2, $p>0,05$).

Çalışmamızda bevacizumab'a sekonder hipertansiyon gelişimini tespit ettik. Bevacizumab'a sekonder hipertansiyon gelişimi ve mekanizma

olarak ön planda böbrek yetmezliği teorisinin var olduğunu düşündük. Fakat çalışmamızda serum NO, VEGF ve sFLT1 düzeylerinin ölçülmemiş olması diğer hipertansiyon gelişim teorilerinin bevacizumab'a sekonder hipertansiyon gelişim sürecindeki etkilerini değerlendirme dışı tutmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada valsartan uygulamasının tansiyonu düşürdüğünü, fakat nefropati gelişimini engellemediğini gösterdik.

Anahtar kelime: Bevacizumab, hipertansiyon, valsartan.

SUMMARY

Bevacizumab Induced Hypertension Patogenesis and Treatment Effectiveness Research in Rats

Bevacizumab, a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor when used in combination with chemotherapy has shown to decrease VEGF levels to undetectable levels, and inhibit the growth of different tumors. Hypertension is a common adverse effect of bevacizumab therapy. The pathogenesis of VEGF inhibitor-induced hypertension is not fully understood. Indeed, there are several suggestions including nitric oxide theory, peripheral vascular resistance theory, renal impairment theory, and pre-eclampsia theory. In our study, we aimed to investigate the pathogenesis and the treatment of bevacizumab induced hypertension in rats.

Rats were divided into three groups. Control group, bevacizumab group, and valsartan plus bevacizumab group. When blood pressure values were compared between control group and bevacizumab group, the median values of blood pressure were found to be similar (129.4/96.4-129/93.85, $p>0,05$). When blood pressure values were compared between control group and bevacizumab+valsartan group, median blood pressure values were higher in control group (129.4/96.4-106.3/81.1, $p=0,03$). When blood pressure values were compared between bevacizumab and bevacizumab+valsartan group, median blood pressure values were higher in bevacizumab group (129/93.85-106.3/81.1, $p>0,05$). When pathological grade values were compared, the median pathological grade values were higher in the bevacizumab group than control group (0-2, $p=0,00$) similarly, the median pathological grade values were higher in the bevacizumab+valsartan group compared to control group (0-2, $p=0,00$). When pathological grade values were compared between bevacizumab group and bevacizumab+valsartan group, the median pathological grade values were found to be similar (2-2, $p>0,05$).

As conclusion, we showed the development of secondary hypertension due to bevacizumab therapy. We think that most likely underlying mechanism is the renal impairment theory. Given the fact that we were unable to detect the serum NO, VEGF and sFlt 1 levels, we could not rule out other possible theories in the development of hypertension. Also, we detected in this study that the application of valsartan reduces blood pressure though it could not prevent nephropathy.

Key words: Hypertension, bevacizumab, valsartan.

GİRİŞ

VEGF

VEGF (Vasküler endotelial growth faktör), damar endotel hücrelerine özgü homodimer glikoprotein yapısında, 45 kiloDalton (kD) büyüklüğünde, heparin bağlayan büyüme faktörüdür. Senger ve ark, 1983 yılında deride damar geçirgenliğini arttıran tümör vasküler permeabilite faktörünü (VPF) tanımlamışlardır (1). Ferrara ve Henzel, 1989'da endotel hücre mitojeni olarak tanımladıkları faktörü VEGF olarak isimlendirmişlerdir (2). Daha sonra yapılan DNA çalışmaları ile aslında bu iki faktörün aynı olduğu gösterilmiştir (3). Spesifik transmembran reseptörlere bağlanarak vasküler endotel hücreleri üzerinde etki gösterir. Bu bağlanma bir dizi sinyal yolunu aktive ederek vasküler endotel hücrelerinin *proliferasyonu*, *göçü*, *olgunlaşmamış endotel hücrelerin sağkalımı*, artmış vasküler geçirgenlik gibi etkilere yol açar. Bu etkilerin, VEGF'in temel mediatör gibi görüldüğü anjiogenezde önemli rolleri vardır. İlaveten VEGF'in lenfatik endotel hücreler ve immün efektör hücreler üzerinde klinik olarak önemli olabilecek etkileri bulunmaktadır.

VEGF Gen Ailesi

VEGF gen ailesi içinde 7 VEGF üyesi tanımlanmıştır. Bunlar, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plental büyüme faktöründen oluşur. Temel olarak anjiogenez, lenfanjiogenez ve damar geçirgenliğini düzenleyen bu faktörlerin tanımlanan VEGF reseptörlerine bağlanma özellikleri farklıdır. VEGF ailesi ve fonksiyonları Tablo-1'de özetlenmiştir.

VEGF-A; anjiogenezle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür. Anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır (4). Genellikle VEGF diye kısaca ifade edilen faktör

aslında VEGF–A’dır. VEGFR1 ve VEGFR2 yoluyla etki eder ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir.

VEGF–B; VEGFR1’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 (5).

VEGF–C ve VEGF–D; VEGFR1 ve VEGFR2’e bağlanarak lenfanjiogenezi düzenler. VEGF–C ayrıca yara iyileşmesinde rol oynar (4).

Plesental büyüme faktörü; VEGFR1’e bağlanır ve endotel hücrelerinde en çok bulunan VEGF üyesidir. VEGF–A’ya bağlı endotel hücre çoğalmasını indükler ve kendi basına zayıf mitojenik etkilidir (3,4).

VEGF–E ve VEGF–F; VEGF–A’nın insanlar dışındaki canlılardaki homologlarıdır. VEGF–E yapısal olarak VEGF–A’ya benzeyen viral bir homologdur (6,7).

Tablo-1: Vasküler endotelial growth faktör ailesi ve fonksiyonları.

Ligand	Reseptör	Fonksiyon
VEGF (VEGF-A)	VEGFR-1 ve -2 Nöropilin-1	Anjiogenez, vasküler Devamlılık
VEGF-B	VEGFR-1	Bilinmiyor
VEGF-C	VEGFR-2 ve VEGFR-3	Lenfanjiogenez
VEGF-D	VEGFR-2 ve -3	Lenfanjiogenez
VEGF-E (viral faktör)	VEGFR-2	Anjiogenez
PIGF	VEGFR-1, Nöropilin-1	Anjiogenez ve inflamasyon

VEGF (VEGF-A):Vasküler Endotelial Growth Faktör A; **VEGF-B:** Vasküler Endotelial Growth Faktör B; **VEGF-C:** Vasküler Endotelial Growth Faktör C; **VEGF-D:** Vasküler Endotelial Growth Faktör D; **VEGF-E:** Vasküler Endotelial Growth Faktör E, **PIGF:** Plesental büyüme faktörü; **VEGFR-1:** Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü-1; **VEGFR-2:** Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü-2; **VEGFR-3:** Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü-3.

VEGF Reseptörleri

VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır (5). VEGF hücre dışına salgılanarak 3 tirozinkinaz, 2 nörofilin reseptörüne bağlanır (5,8,9). Tablo-2’de VEGF reseptörleri ve etkileri gösterilmiştir.

VEGF reseptör 1 (VEGFR1) (Flt–1), pozitif ve negatif anjiogenik etkisi vardır (10). Endotel hücreleri dışında monositler, osteoblastlar, makrofajlar, perisitler, hemopoyetik kök hücreleri, damar düz kas hücreleri ve kolorektal tümör hücrelerinde bulunur (5).

VEGFR2 (Flk-1/ KDR), VEGF-A'nın mitojenik, anjiogenik ve vasküler geçirgenlik artışı etkilerinden sorumludur. Endotel hücre büyümesi, farklılaşması, göçü ve tübül oluşumunu düzenler (10). Endotel hücrelerine ek olarak hemopoietik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncesi hücrelerde, damar düz kas hücrelerinde, bazı tümör hücrelerinde (küçük hücreli olmayan akciğer tümörleri, nöroblastom, meme ve mide kanserlerinde) bulunur (5).

VEGFR3, lenfatik damarlarda anjiogenik etkiden sorumludur (3). Nörofilin-1, VEGF165'in VEGFR2'ye ilgisini ve bu faktöre bağlı kemotaksisini artırır (6). Endotel, nöron ve tümör hücrelerinde bulunur (5,11). Nörofilin-2, VEGF165 ile birlikte VEGF145'i ve plesental büyüme faktörünü de bağlar (5).

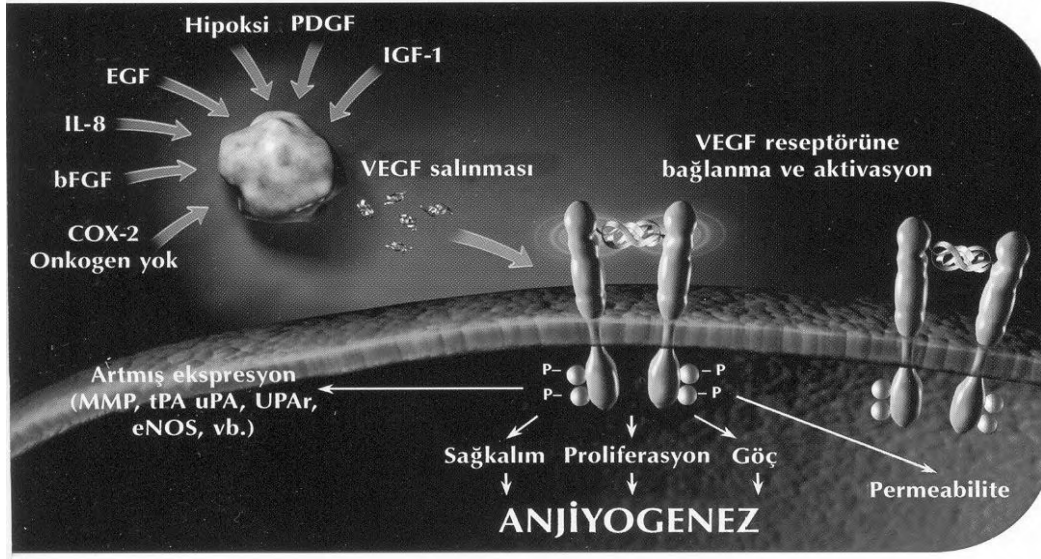
Tablo-2: Vasküler endotelial growth faktör reseptörleri.

Reseptör	Etki
VEGFR-1	Gelişimsel (embriyojenik) anjiogenezi uyarır
VEGFR-2	Proliferasyon
	Migrasyon
	Sağkalım
	Anjiogenez
VEGFR-3	Lenfanjiogenezi başlatır

VEGFR-1: Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü-1; **VEGFR-2:** Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü-2; **VEGFR-3:** Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptörü-3.

VEGF Salgılanması

Hipoksik ya da iskemik durumlar anjiogenezin başlıca aktivatörleridir (13). VEGF-A gen ekspresyonunda ana düzenleyici, hipoksinin indüklediği faktör-1 (HIF-1)'dir (14,14). Diğer büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β , keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (Interlökin-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8) ve onkojenik mutasyonlarla da VEGF ekspresyonu düzenlenir (6,12,15). Şekil-1'de anjiogenezisi uyaran faktörler gösterilmiştir.



Şekil-1: VEGF üretimini uyaran faktörler.

VEGF:Vasküler endotelial growth faktör; **IGF-1:**İnsülin like growth faktör; **EGF:**Endotelial growth faktör; **IL-8:**İnterlökin-8; **COX-2:**Siklooksijenaz-2; **FGF:**Fibroblast Growth faktör.

VEGF – A İzoformları

VEGF-A 36–46 kD ağırlığında bir glikoproteindir ve fizyolojik olarak menstrual siklusta, embriyo gelişiminde ve yara iyileşmesinde etkilidir. Böbrek glomerulusu, gastrointestinal mukoza ve saç folikülleri gibi dokularda salındığı tespit edilmiştir. Baslıca VEGF izoformlarının özellikleri Tablo-3'te özetlenmiştir. VEGF–A'nın insanlarda tanımlanan 9 izoformu vardır. VEGF121, VEGF145, VEGF148, VEGF162, VEGF165, VEGF165b, VEGF183, VEGF189, VEGF206. Bu izoformlar içinde VEGF165b, diğerlerinden farklı olarak endojen inhibitördür ve VEGFR2 üzerinden etkilidir (16). En çok bilinen majör izoformlar VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206'dır (5,17). VEGF–A izoformlarının içerdikleri aminoasit sayıları ve heparine bağlanma özellikleri farklıdır. İzoformlar içerdikleri aminoasit sayılarıyla numaralandırılır (6). VEGF165 ve daha büyük izoformlar reseptör bağlayıcı bölge ve heparin bağlayıcı bölge içerirken, daha küçük diffüze olabilen izoformlar heparine bağlanmazlar, sadece reseptör bağlayıcı bölge içerirler. Büyük izoformlar (Örn: VEGF189, VEGF206) heparin bağlayıcı bölge ile hücre dışı matrikse bağlanırlar ve depo izoform olarak adlandırılır (3). VEGF165 ise ara bölgededir, hem diffüze olabilir hem de kısmen hücre

dışısı matrikse bağlanabilir. Çalışmalar en çok bulunan ve anjiogenezde ana rolü oynayan izoformun VEGF165 olduğunu göstermektedir. En küçük izoform olan VEGF121 heparine bağlanmadığı için hücre yüzeyinde ve bazal membranlar da yer alır ve diffüze olabilir (5). Biyolojik aktivitesi VEGF165'e göre daha azdır (12). Heparine bağlanan VEGF–A izoformları plazmin gibi preteolitik enzimlerle hızla parçalanır. Bu nedenle, hücre dışı proteolizin, VEGF biyoyararlanımını düzenlemede önemli rol oynadığı düşünülmektedir (5). Plazmin etkisiyle VEGF121 dışındaki izoformlar daha küçük olan VEGF110'a dönüşürler (3). VEGF110 endotel hücre büyümesini uyarır ve damar geçirgenliğini artırır. Mitojenik aktivitesi VEGF165'den daha azdır. Farelerde 3 değişik izoform saptanmıştır. VEGF120, VEGF164, VEGF188. Bu izoformların insanlardaki eşdeğerleri sırasıyla VEGF121, VEGF165, VEGF189'dur (4).

Tablo-3: Baslıca VEGF izoformlarının özellikleri.

	VEGF121	VEGF165	VEGF189	VEGF206
Heparin affinitesi	+	++	+++	+++
Biolojik potans	++	++++	?	?
Diffüzibilite	++++	+++	+	+
Nöropilin-1'e bağlanma	Hayır	Evet	Evet?	Evet?

VEGF121:Vasküler endotelial growth faktör 121; **VEGF165:**Vasküler endotelial growth faktör 165; **VEGF189:**Vasküler endotelial growth faktör189; **VEGF 206:** Vasküler endotelial growth faktör 206.

VEGF–A Fonksiyonları

Çok sayıda yapılan çalışmalarla VEGF–A'nın birçok fonksiyonu gösterilmiştir. Bunlar; Vaskülogenez, anjiogenez ve lenfanjiogenez düzenler (4,3). Endotel hücrelerinin büyüme ve farklılaşması için gereklidir. Ayrıca monositler için kemotaktiktir. Endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar (8). Nöron koruyucu etkileri vardır (18). VEGF'in inaktive edildiği farelerde nörodejeneratif hastalık gelişmesi, hipoksi ile indüklenen VEGF'in nöron koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir (19). Pro-inflamatuar etkilidir. VEGF lökositlere bağlanabilir. VEGF reseptörleri inflamatuvar hücrelerde ve trombositlerde gösterilmiştir (20).

FDA Tarafınca Onaylanan Hipertansiyon ve Kardiyotoksisite Bildirilen Anti-VEGF Ajanlar

Bevacizumab

Rekombinant insan anti-VEGF-A monoklonal antikoru olan bevasizumab'ın, faz I çalışmalarında kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe ettiği saptanmıştır. Sağkalımı uzattığı çeşitli faz III çalışmalarda klinik olarak kanıtlanmış ve kanser tedavisinde kullanılmak üzere onay almış ilk antianjiogenik ajandır (21). Bevacizumab VEGF'e bağlanarak endotel hücre yüzeyinde VEGF ile reseptörleri (Flt-1 ve KDR) arasındaki etkileşimi engeller. Bevacizumab + FOLFOX4 (5-FU, lökoverin ve oksaliptin) alan kolorektal kanser hastalarında, yalnızca FOLFOX4 alan hastalara kıyasla sağkalımda anlamlı artış olduğunun gösterilmesinin ardından 2006'da metastatik kolon ve rektum kanserinin ilk ya da ikinci sıra tedavisinde kullanım onayı almıştır. Metastatik akciğer kanserinde bevacizumab ile birlikte karboplatin ve paklitaksel kombinasyon kemoterapisi alan hastalarda yalnızca karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi alan hastalara göre sağkalımda anlamlı artış sağlandığı gösterilmiştir (22). Bu kanıta dayanarak rezeke edilemeyen, lokal-ileri, rekürren ya da metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ilk sıra tedavisinde karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon rejiminde kullanım onayı almıştır. Günümüzde ileri evre metastatik meme kanserinin tedavisinde de kombinasyon tedavilerine giren bevacizumab'ın; renal hücreli karsinom, pankreas kanseri, over kanseri ve hormona yanıt vermeyen prostat kanserinde klinik etkinliğine dair çalışmalar halen surmektedir (23). Bevacizumab, metastatik kolorektal kanserinin kombinasyon tedavisinde 5 mg/kg iki haftada bir (21), küçük hücreli dışı akciğer kanseri kombinasyon tedavisinde 15 mg/kg üç haftada bir (24), metastatik meme kanser kombinasyon tedavisinde 15 mg/kg dozunda iki ya da üç haftada bir (25) kullanılmaktadır. Bu klinik çalışmalar kombinasyon tedavisine bevacizumab eklenmesinin, kemoterapinin yalnız başına kullanımına kıyasla toksisitede belirgin artışa neden olmadığı ve iyi

tolere edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda ortaya çıkan en belirgin yan etkiler hipertansiyon, proteinüri, tromboz, kanamaya meyil, yara iyileşmesinde gecikme olarak ortaya çıkmaktadır. Daha nadiren hayatı tehdit edici olaylar (arteryel trombotik olaylar, gastrointestinal perforasyon ve masif hemoptizi) bildirilmiştir. Yan etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastaların yakın takibi önerilmektedir.

Sunitinib

Sunitinib; oral antianjiogenik küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörüdür. VEGFR-1, VEGFR-3, kök hücre faktörü reseptörü, trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), RET, koloni uyarıcı faktör-1 reseptör ve fetal karaciğer tirozin kinaz reseptör 3'ü (FLT-3) inhibe eder. Ayrıca VEGFR-3 sinyalizasyon yolunu da hedefleyerek anjiogenezisde tomurcuklanmaya zarar verir. VEGFR-2 (26) inhibe olduğu durumda VEGFR-3 Bevacizumab ile nötralize olmayan VEGF-C ve VEGF-D ligandlarını uyararak anjiyogenezi devam ettirir. Böbrek kanseri ve gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde etkiliği gösterilmiştir (27).

Sorafenib

Sorafenib; C-tipi Raf kinaz (CRAF), FLT-3, KIT, ve B-tipi Raf kinaz (BRAF) küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörü olarak tasarlanmıştır. VEGFR-2, VEGFR-3 ve PDGFR- β yı inhibe eder. Bunun yanında CRAF'ı inhibe ederek, VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörü sinyalleşme kaskadını kesintiye uğratar ve böylece sağlam endotel hücreleri üzerinde proapoptotik etkiye yol açar (28).

Kanser Tedavisinde Bevacizumab

Kolorektal Kanser

FDA bevacizumab'ın iki büyük, faz III, randomize, çok merkezli çalışmaya dayanarak metastatik kolorektal kanser tedavisinde intravenöz 5-fluorourasil bazlı kemoterapide kombinasyon tedavisi olarak birinci ya da ikinci basamak ajan olarak kullanımını onaylamıştır (29,21). Hurwitz ve ark. (21) tarafınca yapılan bir çalışmada, daha önce tedavi edilmemiş metastatik

kolorektal kanserli hastalarda IFL (irinotekan/5-FU/lökoverin) rejimine bevacizumab'ın eklenmesinin medyan sağkalımı uzattığı tespit edilmiştir. Üçüncü derece hipertansiyon, bevacizumab kolunda önemli ölçüde daha fazla ($p < 0.01$) tespit edilmiştir, ancak medikal tedaviye direnç saptanmamıştır. Bevacizumab'ın etkinliği Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) faz III çalışmasında (E3200), daha önce tedavi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda test edilmiştir (29). FOLFOX4 (5-FU, lökoverin ve oksaliplatin) ve bevacizumab (10 mg/kg) kombinasyonu toksisite profilinin önemli bir fark olmaksızın, tek başına FOLFOX4'a göre medyan genel sağkalım açısından önemli ölçüde daha iyi oldu olduğu tespit edilmiştir. Daha ayrıntılı bir şekilde bahsetmek gerekirse, FOLFOX4+bevacizumab kolunda hastaların sırasıyla %5.2 ve %1.0 inde grade 3-4 hipertansiyon bildirilmiştir. Oysa FOLFOX4 kolunda bu oranlar sırasıyla %1.4 ve %0.4 bulunmuştur ($p=0.008$) (30). Kolorektal karsinomlu hastalarda bevacizumab ilişkili grade >3 hipertansiyon seyrek olarak gözlenmiştir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

FDA, ilerlemiş ya da tekrarlamış non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde birinci basamak ajan olarak intravenöz paklitaksel ve karboplatin ile birlikte bevacizumabı kombine tedavide onayladı. Bu onayı destekleyen birincil çalışma (E4599) randomize, aktif kontrollü, açık etiketli, çok merkezli klinik bir çalışmadır. Bu çalışma karboplatin, paklitaksel ve bevacizumab kombine alan hastalarla (N=434), karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu alan hastaları (n=444) karşılaştıran bir çalışmadır (22). Bu çalışma sonuçlarına göre kemoterapiye ek olarak bevacizumab (15 mg/kg) uygulanması, medyan genel sağkalımı 2 ay uzatmıştır. (Ölüm için risk oranı: 0.79, $p=0.003$). Bu çalışmada da hipertansiyon anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Avrupa'da yapılan, faz III, randomize, plasebo-kontrollü ilerlemiş ya da tekrarlamış non-skuamöz KHDAK gelişmiş olan 1043 hastada sisplatin/gemcitabin'e bevacizumab iki farklı dozunun (7.5 ve 15mg/kg) eklenmesi karşılaştırıldı (31). Bevacizumab'ın her iki dozunu alanlar sadece gemcitabin/sisplatin alanlar ile karşılaştırıldığında, medyan progresyonsuz

sağkalım önemli ölçüde daha uzun idi. Bu çalışmada hipertansiyon sıklığı sırasıyla tek başına kemoterapi alan hastalarda %10, kemoterapi artı düşük doz bevacizumab alan hastalarda %23 ve kemoterapi artı yüksek doz bevacizumab alan hastalarda %31 olarak bildirilmiştir.

Meme Kanseri

2008 yılında bevacizumab FDA tarafından metastatik HER2-negatif meme kanserinde kemoterapi almamış hastaların tedavisinde paklitaksel ile birlikte kullanılmak üzere onay aldı. E2100, Miller ve ark. (32) tarafından yapılan bir faz III çalışmadır. Bu çalışmanın HER2-negatif metastatik meme kanserli hastalarda paklitaksel'e ek bevacizumab uygulanmasının medyan progresyonsuz sağkalımı 5.9 ay arttığını gösterdi. Bu sonuca dayanarak bevacizumab ABD'de meme kanseri tedavisinde onay aldı. Bu çalışmaya daha önce kemoterapi görmeyen toplam 722 hasta katıldı. Kombinasyon kolunda hipertansiyon daha sık görüldü (grade 3 hipertansiyon %14.5 ve grade 4 hipertansiyon %0.3) ve hipertansiyon medikal tedavi ile kontrol altına alındı. Paklitaksel monoterapi kolunda hiçbir hastada grade>3 hipertansiyon gelişmedi ($p<0.001$). Daha sonra meme kanserinde bevacizumab ile ilgili daha fazla faz III çalışması yayımlandı. Bu çalışmada lokal nüks veya metastatik meme kanseri için birinci basamak tedavide bevacizumab artı taksan bazlı kemoterapi uygulandı. Hastalara bevacizumab 10 mg/kg dozunda 2 haftada bir, 15 mg/kg dozunda 2 haftada bir taksan ile (tek başına veya başka bir kemoterapi ile birlikte) ve doktor kararına göre non-antrasiklin kemoterapisi ile birlikte verildi (33). Hipertansiyon (grade 3 ve üzeri) hastaların %4.4'ünde görüldü.

Böbrek Kanseri

Bevacizumab'ın metastatik renal hücreli karsinomda üç büyük çalışması mevcuttur. The National Cancer Institute tarafınca yapılan bir randomize faz II çalışmada tedavi almamış metastatik renal hücreli karsinomlu 112 hastaya (3 mg/kg ve 10 mg/kg) iki farklı dozlarda bevacizumab, plasebo ile birlikte interlökin-2 (IL-2) uygulandı (34). Metastatik renal hücreli karsinomlu tedavi görmüş hastalarda progresyon için medyan süre plasebo grubunda 2.5 ay, düşük doz bevacizumab grubunda 3 ay ve

yüksek doz bevacizumab grubunda 4.8 ay oldu. Ana toksisiteler hipertansiyon ve proteinüri idi. Hipertansiyon yüksek doz bevacizumab alan hastaların %36 sında (grade 3 %21), düşük doz bevacizumab alan hastaların %0.5 inde ve plasebo alan hastaların %0.8 'inde gözlemlendi. 31 Temmuz 2009 tarihinde, FDA metastatik renal hücreli kanserli hastaların tedavisinde bevacizumab'ın interferon-a (IFN a) ile kombinasyon halinde kullanımı için onay verdi. AVOREN çalışması küresel, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü önceden tedavi almamış metastatik renal hücreli karsinomlu 649 hastanın katıldığı bir faz III çalışmadır (35). Hipertansiyon bevacizumab-IFNa alan hastaların %26 sında, plasebo-IFNa alan hastaların %9'unda gözlemlendi. Grade 3 ya da daha yüksek derecede hipertansiyon bevacizumab ve IFNa alan hastaların %3'ünde, IFNa artı plasebo alan hastaların %1'den azında bildirildi. Grade 3/4 hipertansiyonun standart tedavi ile tedavi edilebilir olduğu bildirildi.

Diğer Solid Tümörler

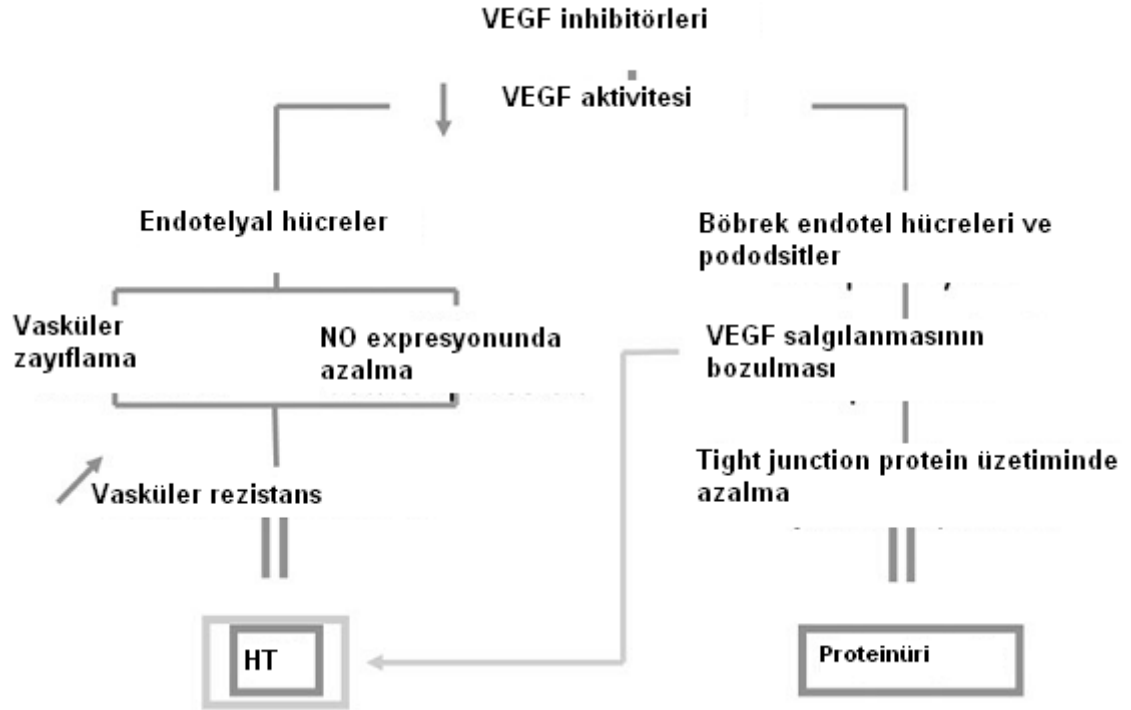
Bevacizumab çeşitli diğer solid tümörlerin standart tedavisinde kombine tedavi olarak ele alınmıştır. Rezeke edilemeyen veya metastatik 33 karaciğer kanserli hastayı kapsayan bir çalışmada oksaliptin ve gemsitabin ile bevacizumab kombine uygulanması ile grade 1 ve grade 2 hipertansiyon %9.1 ve grade 3 hipertansiyon %27.3 oranında tespit edilmiştir (39). Metastatik veya rezeke edilemeyen mide veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomu olan 47 hastanın katıldığı başka bir çalışmada sisplatin ve irinotekan ile kombinasyon halinde bevacizumab verilen hastalarda %28 grade 3 hipertansiyon tespit edilmiştir (40). İlerlemiş pankreas kanseri olan 602 hasta içeren bir faz III çalışmasında; bevacizumab artı gemsitabin alan hastalarda grade 3-4 hipertansiyon hastaların %8'inde gözlenmiştir. Sadece gemsitabin alan hastalarda bu oran %2 saptanmıştır (41).

Bevacizumab ve Hipertansiyon

Hipertansiyon bevacizumab'a bağlı yaygın görülen bir olumsuz etkisidir ve doz bağımlı olduğu görülmektedir. Kolorektal karsinom, NSCLC, meme karsinomu, RCC ve malign mezotelyomanın dahil edildiği toplam 1850 hastanın katıldığı yedi çalışmanın (iki kr ve beş açık uçlu) meta-analizinde bevacizumab'ın artmış hipertansiyon riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir (36). Göreceli risk; yüksek doz bevacizumab da 7.5, düşük doz bevacizumab da 3.0 idi. Hipertansiyon sıklığı düşük dozlu bevacizumab kolunda %2.7 ve %32 arasında, yüksek doz kolunda %17.6 ila %36 arasında değişmektedir. Grade 3 hipertansiyon düşük doz kolunda 381 hastanın 61 inde (%8.7) ve yüksek dozda 597 hastanın 52 sinde (%16) saptanmıştır. Bevacizumab alan hastalarda hipertansiyon ilk doz uygulamasından 4-6 hafta sonra görülmüştür ve kan basıncı bevacizumab kesildiğinde daha önceki değerlere dönmüştür (34). Bevacizumab yarı-ömrü yaklaşık olarak haftada bir ya da her 3 hafta bir 1-20 mg/kg dozlarda uygulanmasından sonra ortalama 20 gün (dağılım 10-50 gün) olarak tespit edilmiştir ve kararlı bir duruma ulaşması yaklaşık olarak 100 gün sürer (38,39). Bevacizumab'a bağlı hipertansiyon, VEGF sinyal inhibisyon etkinliğini göstermede bir belirleyici olabilir. Kan basıncı artışı olmaması, anti-VEGF tedavisine hiç yanıt olmadığını ve tedavi stratejisini değiştirmeniz gerektiğini ifade edebilir. Ayrıca kan basıncı yükselene kadar bevacizumab'ın doz titrasyonu yapılabilir ve bu daha iyi antitümör etkinliğe yol açabilir (40).

VEGF İnhibitörü-Bağlı Hipertansiyon Patogenezi

VEGF inhibitörü-sekonder hipertansiyon patogenezi iyice anlaşılmış değildir. Gerçekten de çeşitli teoriler vardır. Anjiyojenik inhibitörleri ile indüklenen hipertansiyon mekanizması Şekil-2'de Őematize edilmiştir.



Şekil-2: Anjiyojenik inhibitörleri ile indüklenen hipertansiyon mekanizması. (41) **HT:** Hipertansiyon; **NO:** Nitrik oksit; **VEGF:** Vaküler endotelial growth faktör.

Nitrik Oksit Teorisi ve Periferik Vasküler Rezistans Teorisi

Sıçanlarda VEGF'nin intravenöz olarak uygulanmasının, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin sentezi ile ortalama arteryel kan basıncında doz bağımlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (42,43). VEGF infüzyonu koroner arter hastalığı olan hastalarda kan basıncında azalmaya neden olur (44). Bu sonuçlar VEGF'nin uyarıcı etkisiyle NO sentaz ekspresyonunu artırarak endotelial NO üretimini endotel regülasyonunda vazodilatatör etkisini göstermektedir. Bu da bevacizumab ile indüklenen VEGF inhibisyonunun NO sentezinde azalmaya yol açtığını göstermektedir (45). Bu azalmış sentez sonucu, vazokonstriksiyon oluşur. Damar tonusu artar, sodyum iyonu renal atılımı azalır ve kan basıncı artar (36).

Vasküler zayıflama başka bir olası mekanizma ile olabilir. VEGF inhibisyonu arteriyoller ve kılcal damarlarda işlevsel bir azalmaya ve artmış periferik vasküler dirence neden olur ve sonuç olarak yüksek kan basıncına yol açar (46). Mourad ve ark. (37) parmak sırtı dermal kapiller yoğunluğunu

intravital video mikroskopi ve Lazer Doppler kullanılarak pilokarpin iyontoforezi ile mikrovasküler endotel fonksiyonunu ölçmüştür. Bu ölçümler, bevacizumab tedavisi alan 18 kanser hastasında tedaviden önce ve 6 ay sonra gerçekleştirilmiştir. Dermal kapiller yoğunluk ve pilokarpin indüklenen vazodilatasyon belirgin olarak düşük bulunmasına rağmen, ortalama kan basınçları önemli ölçüde artmış bulunmuştur. Araştırmacılar böylece bevacizumab tedavisinin endotel disfonksiyonu ve kapiller zayıflama yaptığı sonucuna varmıştır.

Böbrek Yetmezliği Teorisi

VEGF ve VEGFR böbreklerden yüksek seviyelerde salgılanmaktadır. VEGF yüksek seviyelerde podosit yanı sıra glomerulustan eksprese edilir ve VEGFRs, mezengium, endotel üzerinde ve peritubuler kılcak hücrelerde bulunmaktadır. VEGF, mezengial ve endotelial hücrelerinin çoğalmasına, farklılaşmasına yardımcı olur ve glomerüllerin yapısı ve fonksiyonunda kritik bir rol oynar. VEGF'nin yokluğunda podosit ve endotelial hücreler immatür kalır. Büyüme ve proliferasyon mümkün değildir ve sonuç olarak damar oluşamaz. Podosit Anti-VEGF infüzyonu ile indüklenen böbrek hastalığı böbrek biyopsi örneklerinde nefrotik oranda proteinüri, endotelyozis, glomerüloskleroz ve hiyalin depositi ile karakterize edilmiştir (47). Podosit tarafından VEGFA üretiminin azalması mezengiyoliz ile sonuçlanan glomerüller hücrelerinin kaybına yol açar. Bevacizumab ilişkili proteinüri kısmen hipertansiyon sonucu oluşan yüksek intraglomerüller basınçtan kaynaklanıyor olabilir. Hipertansiyon ve proteinüri arasında bir ilişki olmasına rağmen, hipertansiyon sonucu mu proteinüri gelişiyor, böbrek hasarına sekonder mi hipertansiyon kaynaklanıyor veya her ikisi birbirinden bağımsız VEGF blokajı sonucu mu gelişiyor bunu belirlemek zor olacaktır. Miller ve ark. (25) proteinüri ve hipertansiyon arasında olası bir ilişki saptamıştır. Proteinüri gelişen hastalarda hipertansiyonun daha fazla olduğunu gözlemlenmiştir ($p < 0.001$ %47.1 ve %16.9). Bu hipotez ileri değerlendirmeyi gerektirmektedir.

Pre-eklampsia Teorisi

Son alışmalar göstermiştir ki, anti-VEGF tedavisi alan hastalarda hipertansiyon ve proteinüri insidansında artış tespit edilmiştir. Farklı bir çalışmada, pre-eklampsia ile komplike olmuş gebeliklerde VEGF yolu bloke eden, endotel hücre disfonksiyonu, hipertansiyon ve proteinüri yapan soluble VEGFR1 (sFLT1) yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Bu alışmalar, göstermektedir ki VEGF nin fizyolojik seviyelerde nötralizasyonu proteinüriye yol açabilir (55). VEGF disregülasyonu pre-eklampsia etyolojisinde önemli gibi görünmektedir. Gebelik kaynaklı hipertansiyon ve pre-eklampside VEGF nin düşük seviyeleri ve sFLT1 yüksek seviyeleri belirgindir (49).

Anti-VEGF Ajanlara Sekonder Gelişen Hipertansiyon Tedavisi

European Society of Hypertension (ESH)' nin yayımladığı güncel kılavuzda, özellikle diabetes mellitus, proteinüri, azalmış böbrek fonksiyonu olan kanser ile ilişkili böbrek hastalarında 125/75 mmHg veya daha aşağısının hedeflenmesi önerilmektedir. Ya da alternatif olarak önerilen kan basıncı hedefi 130/80 mmHg olmuştur (50). Klinisyenler proteinürisi, komorbiditesi olan hastalarda antihipertansif tedavi seçerken renin-anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçların daha fazla yararlı olacağını düşünmelidirler. Hastanın aldığı toplam kalori miktarı değiştirilmeden diyetdeki doymuş ve doymamış yağ oranı azaltmalı, meyve, baklagiller ve sebzelerin oranı artırılmalı ve her şeyden önce günlük tuz alımını (4 g/gün maksimum) ısrarla kısıtlanmalıdır (51). BRİTE çalışmasında, başlangıçta üç veya daha fazla sınıf antihipertansif alan hastalarda bir veya iki sınıf antihipertansif alan hastalara göre bevacizumab kullanımı ile ilgili hipertansiyon insidansı daha düşük saptanmıştır (52). *De novo* hipertansiyon gelişen hastaların çoğunluğu tek bir sınıf antihipertansif ilaç ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların tedavisinde en yaygın olarak anjiyotensin-dönüştürme enzim (ACE) inhibitörleri ve -blokerler kullanılmıştır (53). Çeşitli deney hayvanlarında ACE inhibitörleri ve ARA'lar ile indüklenen sitostatik etkileri ile hem normal ve hem de neoplastik hücrelerin büyümelerini geciktirdiğine ait kanıtlar mevcuttur. Ayrıca

retrospektif yapılan çalışmalarda ACE inhibitörleri veya ARA ile tedavi edilen hastalarda, alternatif ilaçlar alan hipertansif hastalara göre tümörlerinin görülme insidansında azalma ve tümör büyümesinin geciktiği saptanmıştır. Bu antineoplastik etki muhtemelen anjiyotensin 2 sentezinin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Anjiyotensin 2 güçlü mitojendir ve hücrel büyüme faktörünü transforne edici büyüme faktörü β , epidermal büyüme faktörü ve tirozin kinaz yoluyla kolaylaştırır. Anjiyotensin 2 de apoptotik mekanizmaları ile anjiogenezi düzenlemektedir (54). ACE inhibitörleri ve ARA VEGF yoluyla miyokard anjiyogenezi inhibe edebilir (55). Verapamil ve diltiazem gibi nondihidropridin kanal blokerleri CYP3A4 inhibitörleridir. Nifedipin dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeridir ve VEGF sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. (56). Amlodipin, felodipin gibi dihidropiridin kalsiyum kanal blokerler anjiyojenik inhibitörleri ile birlikte çok dikkatli kullanılmalıdır ve nondihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerlerin anjiyojenik inhibitörleri ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Şekil-3). Bir β -bloker olan nebivololün endotelial NO L-arginin yolağı aracılığı ile damar genişletme etkisi mevcuttur. Antianjiyojenik ajan ile indüklenen hipertansiyon tedavisinde nebivolol periferel direnç azalması yoluyla kan basıncını düşürme etkisi nedeni ile iyi bir tedavi seçeneğidir (57).



Verapamil ve diltiazem CYP3A4 ile inhibisyon nedeniyle oral angiogenezis inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılamaz fakat CYP tarafından metabolize olmayan VEGF-trap ve bevacizumab kullanılabilir.

Şekil-3: Anjiyogenik inhibitörler ve Antihipertansif ajanlar (41).

CYP3A4: Sitokrom P450 3A4, **ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim, **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokerleri.

Valsartan

Valsartan oral yoldan aktif, güçlü ve spesifik bir anjiyotensin II (Ang II) reseptör blokörüdür. Anjiyotensin II' nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt tipini selektif olarak etkiler. Valsartan ile AT₁ reseptör blokajından sonra yükselen anjiyotensin II plazma seviyeleri, bloke olmayan ve AT₁ reseptörlerin etkisini ortadan kaldırıyor gibi görünen AT₂ reseptörlerini stimüle eder. AT₁ reseptöründe hiçbir kısmi agonist aktiviteye sahip olmayan valsartanın bu reseptöre olan ilgisi, AT₂ reseptörüne olan ilgisinden çok daha fazladır (yaklaşık 30.000 misli) (58). Valsartan, anjiyotensin I'i II'ye dönüştüren ve bradikinini parçalayan, kininaz II olarak da bilinen, anjiyotensin dönüştürücü enzimi ACE' yi inhibe etmez. ACE üzerinde etkili olmamaları ve ayrıca ne bradikinini, ne de p maddesini güçlendirici etki göstermemeleri nedeniyle, anjiyotensin II reseptör blokerlerinin öksürükle ilişkisi yoktur. Miyokard enfarktüsünden sonra sol ventrikül yetersizliğine ait belirtiler,

semptomlar veya radyolojik kanıtlar ve/veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişen, klinik bakımdan stabil hastalarda kullanılır (59).

Biz çalışmamızda ratlar da bevacizumab uygulamasına sekonder hipertansiyon gelişiminde patogenez ve tedavi etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tüm deneysel protokoller Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi'nin 2012-12/02 karar no'lu izni ile onaylandı ve lokal etik komitenin bilgisi dahilinde gerçekleştirildi. Yirmi dört adet, 2–3 aylık/200 gr ağırlıktaki Wister Albino dişi sıçan, sıcaklığı 21 ± 1 °C olan bir odada ve gün ışığı 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık kontrollü olarak, her biri ayrı kafeste olacak şekilde, su ve yem alımları serbest bırakılarak tutuldular.

Deney Grupları

1.Grup(n:8):Kontrol Grubu. Bu guruba çalışma boyunca haftada bir kez olmak üzere intraperitoneal 10 ml/kg/hafta Serum Fizyolojik uygulandı.

2.Grup(n:8):Bevacizumab Grubu. Bu guruba çalışma boyunca haftada bir kez olmak üzere intraperitoneal 10 mg/kg/hafta Bevacizumab uygulandı.

3.Grup(n:8):Valsartan+Bevacizumab Grubu: Bu guruba çalışma boyunca her gün içme suyuna 10 mg/kg/gün valsartan ve haftada bir kez olmak üzere intraperitoneal 10 mg/kg/hafta Bevacizumab uygulandı.

Deney Protokolü

Tüm deney hayvanlarının tansiyonları çalışmanın 10. haftasında ölçüldü. Çalışma bitiminde intrakardiyak kan örnekleri alındı. Çalışma sonlandırıldığında nefrektomi piyesleri tek bir patolog tarafından değerlendirildi.

Kan Basıncı Ölçümleri

Bilinci açık ratların kan basıncı ölçümleri kuyruktan indirekt tail cuff yöntemi ile yapıldı (MAY BPHR 9610-PC TAĞL-CUFF Indirect Blood

Pressure Recorder, Bursa, Türkiye). Her bir denek tek başına olarak muhafaza edici bir kutuya kondu ve sonra deneğin kuyruğuna tail-cuff cihazının cuff ve sensörü yerleştirildi. Sıçanların kuyrukları düzenli sinyal sesi ve pulse (atım) alana kadar 37-38 Co de 10- 20 dakika sureyle (MAY TWC 02 Tail Warming Controller (Commat Ltd., Bursa, Türkiye) ile ısıtıldı. Ölçümler sessiz ve sakin laboratuvar ortamında deneğin rahat ve sakin olduğu, düzenli sinyal sesinin alındığı anda yapıldı ve değerler bilgisayara kaydedildi. Her bir sıçandan en az 5 ölçüm alınıp bu değerlerden en yüksek ve en düşük olanı çıkarılarak geri kalan 3 değerın ortalamamaları hesaplandı. Tüm gruplardaki ratların kan basıncı ölçümleri deneyin 10. haftasında yapıldı. Alınan kan basıncı değerleri bilgisayara kaydedildi.

Cerrahi Uygulamalar

12. haftanın sonunda sıçanlar ketalar+rampun ile sedatize edildi. Sıçanlar orta hattan kesilerek açılıp sol ventrikülden enjektör ile kan alındı. Her bir sıçanın her iki böbreği etraf bağ ve yağ dokulardan temizlenip standart bir şekilde total olarak çıkarıldı.

Patolojik Değerlendirme

Patolojik değerlendirme için doku örnekleri %10'luk nötral tamponlu formalinde 24 saat fikse edildi. Rutin doku takip işlemi sonrası hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen eozin ile boyandı. Işık mikroskobu ile incelenen örnekler Bayar ve ark. (60)'larının metoduyla histopatolojik olarak skorlandırıldı: 0-Patoloji yok, 1-Hafif derecede hasar; glomerüllerde mezenjial proliferasyon, intersitisyumda damar konjesyonu, 2-Orta derecede hasar; bazal membranda kalınlaşma, tübüllerde madde birikimi, interstisyumda nefrit, 3-Ağır derecede hasar; hücresel yapılarda yağlı dejenerasyon, bazal membranda kalıcı değişiklikler.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda 'IBM SPSS 20' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Betimleyici istatistikler olarak sürekli değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi. Analizler her üç ana grupta (kontrol grubu, bevacizumab grubu ve bevacizumab+valsartan grubu) 10. haftadaki tansiyon takipleri, deney bitimi kan tetkikleri, patolojik inceleme sonuçları için yapıldı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Her grup için patolojik grade ile kreatinin ve kan basıncı değerleri arasındaki korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Korelasyon katsayısı 0,2-0,4 arası zayıf korelasyon, 0,4-0,7 arası orta derecede korelasyon, 0,7'nin üzerindeki değerler ise güçlü korelasyon olarak kabul edildi. Çalışmada anlamlılık düzeyi $\alpha < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

İlaç Uygulaması Sonrası Genel Gözlem

Bevacizumab, valsartan, intraperitoneal serum fizyolojik verilmesi sonrası tüm gruplarda sıçanların genel durumları iyi seyretti. Görünüm ve iştahları normaldi. Kilo kaybı, fizik bakıda değişiklik olmadı, hiçbir sorun yaşanmadı.

Kan Basınçları Sonuçları

Çalışmamızın 10. Haftasında yapılan tansiyon ölçüm ortanca değerleri Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Tüm grupların ortanca tansiyon değerleri.

Tansiyon Ölçümleri	Kontrol	Bevacizumab	Bevacizumab+Valsartan
Sistolik	129,4 (108,6-165,7)	129 (89-242,7)	106,3 (91,6-143,6) *
Diyastolik	96,4 (70,6-113,4)	93,85 (63,5-197,8)	81,1 (39,9-105,4)

*p=0,03 (Grup 1-3).

Kontrol grubu ile bevacizumab grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında ortanca tansiyon değerler benzer bulundu. Çalışmamızdaki rat sayısı az olduğu ve ortalama değerler alındığında standart sapma değeri yüksek tespit edildiği için ortanca değerler alındı. Ortalama değerlere bakıldığında bevacizumab grubunun ortalama tansiyon değerleri daha yüksek tespit edildi. Kontrol grubu ile bevacizumab+valsartan grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortanca tansiyon değerleri yüksek bulundu ve bu yükseklik sistolik basınçta istatistiksel olarak anlamlı diyastolik basınçta istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sistolik p=0,03 diyastolik p>0,05). Bevacizumab grubu ile bevacizumab+valsartan grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında bevacizuman grubunun ortanca tansiyon değerleri daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Biyokimyasal Bulgular

Çalışmamızın sonunda yapılan rutin sonuçları ortanca değerleri Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Kontrol, bevacizumab ve bevacizumab+valsartan gruplarının karşılaştırılmalı rutin sonuçları.

Rutin sonuçları	Kontrol	Bevacizumab	Bevacizumab+Valsartan
Üre	48,25 (35,8-65,1)	47,75 (36,8-58,2)	45,4 (38,5-48,4)
Kreatinin	0,34 (0,31-0,82)	0,28 (0,23-0,33)	0,31 (0,26-0,41)
Sodyum	138,75 (134,6-140,8)	139,6 (130,8-41,0)	136,0 (129,8-142,0)
Potasyum	5,7 (4,5-8,3)	5,3 (4,3-7,4)	5,5 (4,6-13,3)
Kalsiyum	10,6 (6,1-11,5)	10,9 (9,9-11,4)	11,2 (9,8-13,1)

Not:Tüm değerlerin gruplar arası karşılaştırmaları için $p>0,05$.

Histopatolojik Bulgular

Çalışmamızın sonunda nefrektomi preparatları Bayer ve ark. (60)'larının skorlama sistemine göre değerlendirilmiş ve ortanca grade değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Grade-0, grade-1, grade-2, grade-3 nefropati örnekleri Şekil-4'de gösterilmiştir.

Tablo-6: Kontrol, bevacizumab ve bevacizumab+valsartan gruplarının karşılaştırılmalı histolojik skorları (ortalama).

	Kontrol	Bevacizumab	Bevacizumab+Valsartan
Grade	0 (0-0)*	2 (sınırlar:1-3)	2 (sınırlar:1-3)

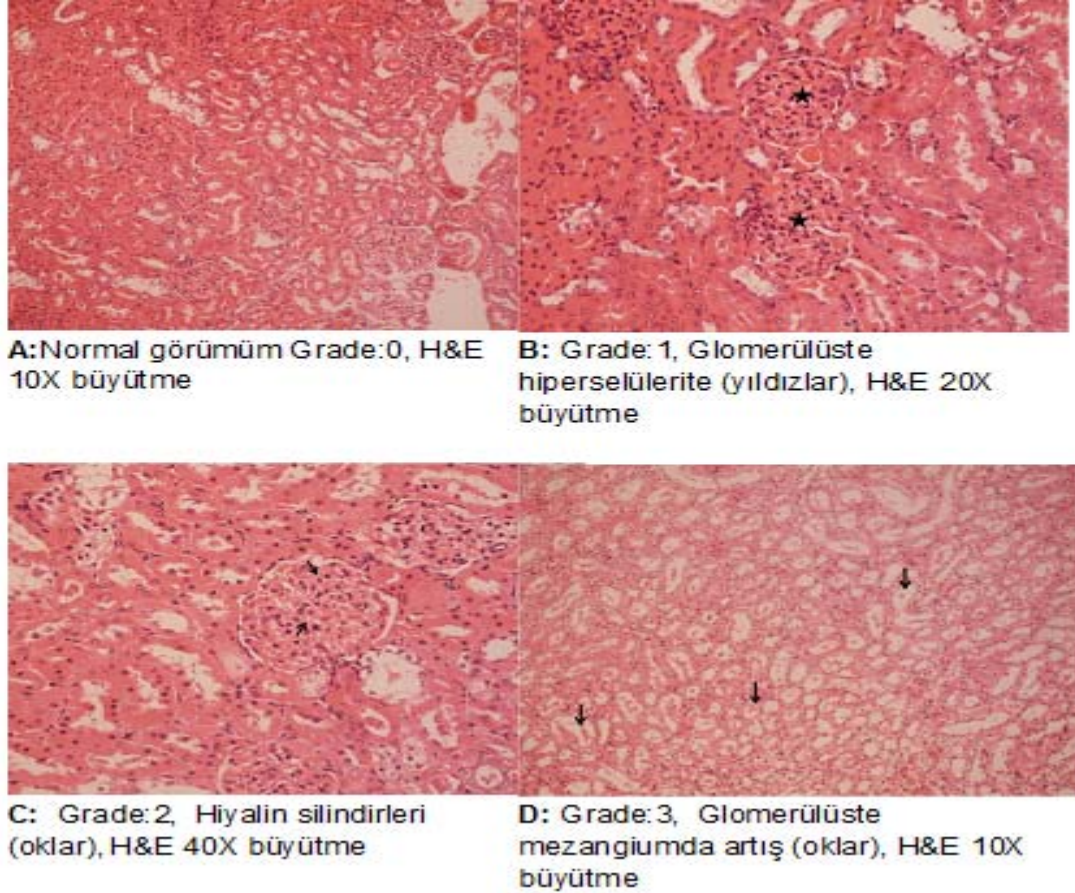
*Grup 1-2, $p=0,0$ Grup 1-3, $p=0,00$.

Kontrol grubu ile bevacizumab grubu patolojik grade değerleri karşılaştırıldığında, bevacizumab grubunun ortanca grade değerleri yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Kontrol grubu ile bevacizumab+valsartan grubu patolojik grade değerleri karşılaştırıldığında bevacizumab+valsartan grubunun ortanca grade

değerleri yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Bevacizumab ile bevacizumab+valsartan grubu patolojik grade değerleri karşılaştırıldığında histolojik skorlar benzer bulundu.



Şekil-4: Grade-0, grade-1, grade-2, grade-3 nefropati örnekleri

A:Normal, **B:** Grade:1 Glomerülüste hiperselülerite (yıldızlar) görülmektedir.

C: Grade:2 Hiyalin silindirleri (oklar) dikkati çekmektedir. **D:** Grade:3 Glomerülüste mezangiumda artış (oklar) saptanmıştır.

Bevacizumab grubunda grade ile sistolik tansiyon değerleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon vardı ($p=0,005$, $r=0,866$), diyastolik tansiyon ile grade arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon vardı ($p=0,067$, $r=0,674$).

Bevacizumab+valsartan grubunda grade ile sistolik tansiyon değerleri arasında negatif yönde orta derecede korelasyon vardı ($p=0,162$, $r=0,546$), diyastolik tansiyon ile grade arasında negatif yönde orta derecede

korelasyon vardı ($p=0,511$, $r=0,274$). Grade değerleri ile tansiyon değerleri arasındaki korelasyon testi sonuçları Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Grade değerleri ile tansiyon değerleri arasındaki korelasyon testi sonuçları.

	Kontrol		Bevacizumab		Bevacizumab+Valsartan	
	sys	dys	sys	dys	sys	dys
r	-	-	0,866	0,674	0,546	0,274
p	-	-	0,005	0,067	0,162	0,511

TARTIŞMA

Rekombinant insan anti-VEGF-A monoklonal antikoru olan bevasizumab'ın, faz I çalışmalarında kemoterapi ile birlikte kullanıldığında serum VEGF seviyelerini ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürdüğü ve farklı tümörlerde büyümeyi inhibe ettiği saptanmıştır. Hipertansiyon, bevacizumab'a bağlı yaygın görülen olumsuz bir yan etkidir. VEGF inhibitörü- sekonder hipertansiyon patogenezi iyice anlaşılmış değildir. Bu konuda çeşitli teoriler vardır. Bunlar; nitrik oksit teorisi, periferik vasküler rezistans teorisi, böbrek yetmezliği teorisi ve pre-eklampsi teorileridir. Hipertansiyon tedavisinde çeşitli alternatif tedavi modelleri mevcuttur. Proteinürisi, komorbiditesi olan hastalarda antihipertansif tedavi seçerken Renin-anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçların daha fazla yararlı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubu ile bevacizumab grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında ortanca tansiyon değerler benzer bulundu. Çalışmamızdaki rat sayısı az olduğu ve ortalama değerler alındığında standart sapma değeri yüksek tespit edildiği için ortanca değerler alındı. Ortalama değerlere bakıldığında bevacizumab grubunun ortalama tansiyon değerleri daha yüksek tespit edildi. Kontrol grubu ile bevacizumab+valsartan grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortanca tansiyon değerleri yüksek bulundu. Bevacizumab grubu ile bevacizumab+valsartan grubu tansiyon değerleri karşılaştırıldığında bevacizumab grubunun ortanca tansiyon değerleri daha yüksek bulundu.

Bevacizumab ve ilişkili hipertansiyon tespit eden çalışmalar aşağıda belirtilmektedir ve bevacizumab ve birlikte uygulanan kemoterapi rejimleri, faz II-III çalışmaları ve sonuçları Tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo-8: Bevacizumab ve birlikte uygulanan kemoterapi rejimleri, faz II-III çalışmaları ve sonuçları.

Çalışma(yıl) (kaynak)	Faz	Kanser Tipi	Kematerapi	Doz BV (mg/kg)	Herhangi bir derecede HT	HT (g > 3[%])
Hurwitz ve ark. (2004) (21)	III	kolorektal karsinom	IFL+PL/IFL+BV	5 q2h	8.3/22.4	g3: 2.3/11.0; g4:0
Giantonio ve ark. (2007) (37)	III	kolorektal karsinom	FOLFOX+BV/ FOLFOX/BV	10q2h	Bildirilmemiş	g3: 5.2/1.4/7.3; g4: 1.0/0.4/0
Sandier ve ark. (2006) (22)	III	KHDAK	P+C P+C+BV	15	Bildirilmemiş Bildirilmemiş	g3/g4:0.5/0.2 g3/g4: 6.8/0.2
Manegold ve ark. (2007) (31)	III	KHDAK	CIS+G+BV CIS+G+BV CIS+G	7.5 15	23 31 10	6 9 2
Patel ve ark. (2009) (61)	II	KHDAK	PEM+C+BV	15	Bildirilmemiş	0
Lilenbaum ve ark. (2008) (62)	II	KHDAK	O+G+BV Maint. BV	15	Bildirilmemiş	11 4
Reynolds ve ark. (2009) (63)	II	KHDAK	Nab-P+C+BV	15	Bildirilmemiş	0
Miller ve ark. (2007) (32)	III	MMK	P P+BV q4h	10 (g1,15)	Bildirilmemiş Bildirilmemiş	g3/g4: 0/0 g3/g4:14.5/0.3 p< 0.001

BV: Bevacizumab; **F:** Florourasil; **FOLFOX:** Florourasil-leucovorin-oxaliplatin; **HT:** Hipertansiyon; **IFL:** İrinotekan-lorourasillökovorin; **C:** Karboplatin; **CIS:** Sisplatin; **D:** Dokataxel; **G:** Gemcitabin; **O:** Oxaliplatin; **P:** Paklitaxel; **PEM :** Pemetrexed; **Maint.:** Ana tedavi; **Nab-P:** Nanoparticle albuminbound paclitaxel; **q2h:** Her iki haftada bir; **q4h:** Her 4 haftada bir; **g1,15 :** 1. ve 15. gün, **RT:** Radyoterapi; **g:** grade; **KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu; **MMK:** Metastatik meme kanseri.

Elde ettiğimiz tansiyon değerlerinde bevacizumab'ın etkisi literatür ile uyumludur.

Yapılan bu çalışmamızda serum NO, VEGF ve sFLT1 düzeylerinin ölçememiş olması ve böbrek biyopsilerinin yapılmaması bize hipertansiyon patogenezi hakkında bir fikir vermemektedir. Ancak hastalık bulgularının incelenmesi patogenezi hakkında katkı sağlayabilir.

Bir çalışmada Anti-VEGF infüzyonu ile indüklenen böbrek hastalığı böbrek biyopsi örneklerinde nefrotik oranda proteinüri, endotelyozis, glomerüloskleroz ve hiyalin depositi ile karakterize edilmiştir (47). Podosit tarafından VEGFA üretiminin azalması mezengiyoliz ile sonuçlanan

glomerüler hücrelerinin kaybına yol açar. Bevacizumab ilişkili proteinüri kısmen, hipertansiyon sonucu oluşan yüksek intraglomerüler basınçtan kaynaklanıyor olabilir. Hipertansiyon ve proteinüri arasında bir ilişki olmasına rağmen, hipertansiyon sekonder proteinürinin geliştiği, böbrek hasarına sekonder hipertansiyon geliştiği veya her ikisi birbirinden bağımsız VEGF blokajı ile oluşup oluşmadığı henüz tam açık değildir.

Biz çalışmamız sonucunda yapılan nefrektomi piyeslerinde bevacizumab ve bevacizumab+valsartan gruplarında çeşitli derecelerde glomerüllerde mezenjial proliferasyon, intersitisyumda damar konjesyonu, bazal membranda kalınlaşma, tübüllerde madde birikimi, interstisyumda nefrit, hücresel yapılarda yağlı dejenerasyon, bazal membranda kalıcı değişiklikler tespit ettik. Bu değişiklikler her iki grupta da kontrol grubuna göre fazla idi. Bu sonuçlara dayanarak ratlarda bevacizumab uygulamasına sekonder hipertansiyon gelişimi mekanizması olarak ön planda böbrek yetmezliği teorisinin var olabileceğini düşündük.

Sugimoto ve ark. (48) yaptığı bir çalışmada, pre-eklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde VEGF yolu bloke eden, endotel hücre disfonksiyonu, hipertansiyon ve proteinüri yapan soluble VEGFR1 (sFLT1) yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Gebelik kaynaklı hipertansiyon ve pre-eklampside VEGF'nin düşük seviyeleri ve sFLT1 yüksek seviyeleri belirgindir. Biz çalışmamızda ratların VEGF ve sFLT1 seviyelerini ölçmediğimizden dolayı bu ilişkinin var olup olmadığını tespit edemedik.

Bugüne kadar Johnson ve ark. (25) çalışmasında nefrotik sendrom gelişen sadece 3 hastanın böbrek biyopsisi sonuçları yayınlanmıştır ve hastaların biyopsi örneklerinde kryoglobulinemik glomerulonefrit izlenmiştir. Bir başka çalışmada bir hastada sonradan nefrotik sendrom geliştiği saptanmıştır ve yapılan böbrek biyopsisinde kollapsin glomerulopati izlenmiştir. George ve ark. (65) yayınladığı bir olgu sunumunda metastatik pankreas kanser tanılı bevacizumab tedavisi alan bir hastada hipertansiyon ve nefrotik sendrom gelişimi tespit edilmiştir. Bu kişiden yapılan böbrek biyopsisinde immün-kompleks aracılı fokal proliferatif glomerulonefrit

saptanmış ve nefrotik sendrom ve hipertansiyon, bevacizumab tedavisi kesildikten sonra gerilemiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu literatür verileriyle uyumlu olarak glomerüllerde bir dizi patolojinin geliştiğini göstermektedir. Şüphesiz bu bulgular proteinüri gelişiminde önemlidir. Hipertansiyon gelişimi ise bu mekanizmadan farklı görünmektedir. Çünkü, valsartan ilavesi yapılan grupta, tansiyon değerleri normalize edilmesine rağmen renal histolojideki bozukluklar tek başına bevacizumab alan gruptan farksız bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamız ratlarda bevacizumab ilişkili hipertansiyon ve mekanizmasının inceleyen ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamız sonucunda yapılan nefrektomi piyeslerinde bevacizumab ve bevacizumab+valsartan gruplarında çeşitli derecelerde glomerüllerde mezenjial proliferasyon, intersitisyumda damar konjesyonu, bazal membranda kalınlaşma, tübüllerde madde birikimi, interstisyumda nefrit, hücresel yapılarda yağlı dejenerasyon, bazal membranda kalıcı değişiklikler tespit etmemiz nedeni ile bevacizumab'a sekonder hipertansiyon gelişimi ve mekanizma olarak ön planda böbrek yetmezliği teorisinin var olduğunu düşündük. Fakat çalışmamızda serum NO, VEGF ve sFLT1 düzeylerinin ölçülmemiş olması diğer hipertansiyon gelişim teorilerinin bevacizumab'a sekonder hipertansiyon gelişim sürecindeki etkilerini değerlendirme dışı tutmuştur. Valsartan uygulamasının tansiyonu düşürdüğünü fakat nefropati gelişimini engellemediğini gösterdik. Sonraki çalışmalarda eş zamanlı serum NO, VEGF ve sFLT1 düzeylerinin ölçülmesi bize hipertansiyon gelişim sürecinde diğer teorileride anlamamız için daha sağlıklı sonuçlar verecektir. Bu açıdan varmış olduğumuz sonucun daha geniş olgu sayılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-5.
2. 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.
3. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
4. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-7.
5. 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.
6. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19:335-44.
7. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29.
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
9. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114:853-65.
10. Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials. *Exp Eye Res* 2006;83:1005-16.
11. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998;92:735-45.
12. Tong JP, Yao YF. Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. *Clin Biochem* 2006;39:267-76.
13. Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006;83:473-83.
14. Ozaki H, Yu AY, Della N, et al. Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:182-9.
15. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47:117-37.
16. Konopatskaya O, Churchill AJ, Harper SJ, Bates DO, Gardiner TA. VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice. *Mol Vis* 2006;12:626-32.

17. Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:1-37.
18. Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:10242-7.
19. Oosthuyse B, Moons L, Storkebaum E, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28:131-8.
20. Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312:527-37.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
22. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
23. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006;28:1779-802.
24. Sandler A. Bevacizumab in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:4613-6.
25. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-9.
26. Tammela T, Zarkada G, Wallgard E et al. Blocking VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation. *Nature* 2008;454:656-60.
27. Patyna S, Arrigoni C, Terron A, et al. Nonclinical safety evaluation of sunitinib: a potent inhibitor of VEGF, PDGF, KIT, FLT3, and RET receptors. *Toxicol Pathol* 2008;36:905-16.
28. Hood JD, Bednarski M, Frausto R, et al. Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature. *Science* 2002;296:2404-7.
29. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
30. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3020-6.
31. Leighl NB, Zatloukal P, Mezger J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAL). *J Thorac Oncol* 2010;5:1970-6.

32. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
33. Smith IE, Pierga JY, Biganzoli L, et al. ATHENA Study Group. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. *Ann Oncol* 2011;22:595-602.
34. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
35. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
36. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
37. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008;19:927-34.
38. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:843-50.
39. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol* 2001;19:851-6.
40. Maitland ML, Ratain MJ. Terminal ballistics of kinase inhibitors: there are no magic bullets. *Ann Intern Med* 2006;145:702-3.
41. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-15.
42. Yang R, Thomas GR, Bunting S, et al. Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:838-44.
43. Neagoe PE, Lemieux C, Sirois MG. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A165-induced prostacyclin synthesis requires the activation of VEGF receptor-1 and -2 heterodimer. *J Biol Chem* 2005;280:9904-12.
44. Henry TD, Rocha-Singh K, Isner JM, et al. Intracoronary administration of recombinant human vascular endothelial growth factor to patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:872-80.
45. Shen BQ, Lee DY, Zioncheck TF. Vascular endothelial growth factor governs endothelial nitric-oxide synthase expression via a KDR/Flk-1

- receptor and a protein kinase C signaling pathway. *J Biol Chem* 1999;274:33057-63.
46. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res* 2008;14:3470-6.
 47. Izzedine H, Rixe O, Billefont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;50:203-18.
 48. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003;278:12605-8.
 49. Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost* 2005;94:1071-6.
 50. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
 51. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
 52. Polite BN, Sing A, Sargent DJ, et al. Exploring racial differences in outcome and treatment for metastatic colorectal cancer: results from a large prospective observational cohort study (BRiTE). *Cancer* 2012;118:1083-90.
 53. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26:5326-34.
 54. Molteni A, Heffelfinger S, Moulder JE, Uhal B, Castellani WJ. Potential deployment of angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type 1 and type 2 receptor blockers in cancer chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2006;6:451-60.
 55. Li DY, Zhao K, Zhou JF, Chen P, Li W. Changes of expressions of VEGF, bFGF, and angiogenesis, and effect of benazepril, bFGF on angiogenesis in acute myocardial infarction model of the rabbits. *Biomed Environ Sci* 2004;17:442-51.
 56. Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:6152-9.
 57. Porta C, Paglino C, Imarisio I, Bonomi L. Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib. *Clin Exp Med* 2007;7:127-34.
 58. McInnes GT. Angiotensin II antagonism in clinical practice: experience with valsartan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;1:29-32.

59. Croom KF, Keating GM. Valsartan: a review of its use in patients with heart failure and/or left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:395-404.
60. Bayar MK, Özçelik E, Özercan İ, Erhan ÖL: Tavşanlarda tekrarlanan dozlarda kullanılan sevofluranın oluşturduğu renal histopatolojik değişiklikler ve plazma florür düzeyine etkileri. *Anestezi Dergisi* 1998; 6:144.
61. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284-9.
62. Lilenbaum R, Raez L, Tseng J, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin and gemcitabine with bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:511-5.
63. Reynolds C, Barrera D, Jotte R, et al. Phase II trial of nanoparticle albuminbound paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in first-line patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1537-4.
64. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-2191.
65. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: Case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007;49:23-29.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Radyoloji ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin ön hazırlık, oluşum ve yazım aşamasında çok emeği geçen bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bilimsel çalışma hazırlama ile ilgili nüansları öğreten tez danışman hocam Prof. Dr. Ender KURT olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU'na, Prof. Dr. Türkan EVRENSEL'e, Doç.Dr. Özkan KANAT'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Veteriner Hekimliği Patoloji Anabilim Dalı Doç. Dr. M. Özgür ÖZYİĞİT ve Araş. Gör. Volkan İPEK'e, Ratların tansiyon ölçümleri sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. M. İlker KAFA'ya ve tez yapım aşamasında beraber çalıştığım Deney Hayvanları Beslenme ve Yetiştirme Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Dr. Ercan PESEN' e, Dr. Savaş AKSOY'a, Dr. Mustafa MERTER'e, Dr. Taner AYDIN'a, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili anne ve babama ve bana her zaman destek olan değerli eşim Gülşah BALCI'ya ve oğlum Ömer Yasin'e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

16.08.1983 tarihinde Siirt'te doğdum. İlköğrenimimi Siirt Fevzi Çakmak İlkokulu'nda; orta ve lise öğrenimimi Siirt Atatürk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2008 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Aynı yıl yapılan tıpta uzmanlık sınavıyla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi yapmaya hak kazandım. Evliyim. Bir erkek çocuk babasıyım.