

Proliferatif Diyabetik Retinopatiye Bağlı Vitreus Kanamasında İntravitreal Bevacizumab

Intravitreal Bevacizumab for Vitreous Hemorrhage Due to Proliferative Diabetic Retinopathy

Özlem EŞKİ YÜCEL¹, Leyla NİYAZ¹, Hilal ESER ÖZTÜRK¹, Hakkı BİRİNCİ², Yüksel SÜLLÜ²

ÖZ

Amaç: Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'ye bağlı vitreus kanaması (VK) olgularında intravitreal bevacizumab (İVB)'in etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: PDR'ye bağlı VK nedeni ile takip ve tedavi edilen, panretinal laser fotokoagülasyonları yapılmış 27 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. İVB yapılan 16 göz çalışma grubu (grup 1), İVB yapılmayan 11 göz kontrol grubu (grup 2) olarak alındı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerindeki değişim ve VK'daki temizlenme etkinlik kriterleri olarak kabul edildi.

Bulgular: Grup 1 ve 2'de sırası ile 0.99 ± 0.80 (2.0-0.0) ve 0.50 ± 0.47 (1.3-0.0) logMAR görme artışı olmuştur. Her iki grupta da başlangıca göre takiplerde ortalama EİDGK anlamlı olarak değişmiştir. Gruplar arasında EİDGK değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Grup 1'de 12 (%75) grup 2'de 7 (%63.7) gözde VK temizlenmiştir ($p=0.385$). Ortalama temizlenme süresi grup 1'de 4.7 ± 0.8 ve grup 2'de 8.4 ± 2.3 haftadır ($p=0.099$). Maksimum EİDGK'ne ulaşma süresi grup 1'de 7.3 ± 1.8 , grup 2'de 12.6 ± 4.0 haftadır ($p=0.234$). Grup 1'de 4 (%25) grup 2'de 1 (%9.1) gözde nüks VK görülürken, grup 1'de 4 (%25) grup 2'de 3 (%27.3) göze pars plana vitrektomi (PPV) uygulanmıştır.

Sonuç: Proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı VK olgularında kanamanın temizlenme süresini kısaltmak için İVB uygulanabilir. Bu çalışmada, PDR'ye bağlı VK olgularında İVB ile PPV gereksiniminde azalma tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: Proliferatif diyabetik retinopati, vitreus hemorajisi, intravitreal bevacizumab, pars plana vitrektomi.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of the intravitreal bevacizumab (IVB) in cases of vitreous hemorrhage (VH) due to proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Materials and Methods: The data of 27 patients with VH due to PDR, who received previous panretinal laser photocoagulation, were analyzed retrospectively. 16 eyes received IVB were accepted as study group (group 1) and 11 eyes did not received IVB were accepted as control group (group 2). Efficacy outcomes were considered as the change in best-corrected visual acuity (BCVA) from baseline and clearance of VH.

Results: Increase in BCVA in groups 1 and 2 was 0.99 ± 0.80 (2.0-0.0) and 0.50 ± 0.47 (1.3-0.0) logMAR, respectively. In both groups, the mean BCVA changed significantly during follow-up compared to baseline. Statistically significant differences were not seen between the groups in terms of changes in BCVA. VH cleared completely in 12 (75%) and 7 (63.7%) eyes in group 1 and 2, respectively ($p=0.385$). Average clearance time was 4.7 ± 0.8 weeks in group 1 and 8.4 ± 2.3 weeks in group 2 ($p=0.099$). The mean time to reach maximum BCVA was 7.3 ± 1.8 weeks in group 1 and 12.6 ± 4.0 weeks in group 2. Recurrent VH was seen in 4 (25%) and 1 (9.1%) eyes in group 1 and 2, respectively. Pars plana vitrectomy (PPV) was performed in 4 (25%) eyes in group 1 and 3 (27.3%) eyes in group 2.

1- Yrd. Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ophthalmology, Samsun, - TÜRKİYE

2- Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ophthalmology, Samsun, - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 04.08.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 18.10.2016

Ret-Vit 2017;26:217-220

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Özlem EŞKİ YÜCEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ophthalmology, Samsun - TÜRKİYE

Phone: +90 362 312 1919

E-mail: drozlem38@hotmail.com

Conclusion: IVB is applicable to shorten the clearance time of VH in patients with VH due to PDR. In this study, PPV requirement was not decreased with IVB in cases

Key words: Proliferative diabetic retinopathy, vitreous hemorrhage, intravitreal bevacizumab, pars plana vitrectomy.

GİRİŞ

Diyabetik retinopatili hastalarda maküler ödem (MÖ), vitreus kanaması (VK) ve traksiyonel retina dekolmanı (TRD) görme kaybının sebepleridir.^{1,2} Bu komplikasyonların patogeneğinde, artmış vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'ün rolü vardır. Diyabete bağlı vazokonstriksiyon ve kapillerdeki kayıp sonucu oluşan hipoksi, VEGF ekspresyonunu up-regüle eder ve damar geçirgenliğini artırır.³ Mikrovasüler oklüzyon, retinal hipoperfüzyon ve iskemiye neden olur. İskemik retinadan VEGF salınımı artar.¹⁻³

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'li hastalarda panretinal laser fotokoagülasyon (PRF) ciddi görme kaybı riskini %50-60 azaltır.⁴ Yakın takip ve zamanında PRF'ye rağmen ETDRS hastalarında VK ve TRD nedeni ile 5 yılda %5.3 vitrektomi ihtiyacı olmuştur.⁵

Bevacizumab, monoklonal anti-VEGF antikordur ve neovasküler glokom, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve PDR gibi hastalıklarda neovaskülarizasyonların geriletilmesinde kullanılmaktadır.⁶⁻⁹ Vitrektomi öncesi yapılan intravitreal bevacizumab (İVB) ile PDR'li hastalarda postoperatif VK rekürrenslerinin azaldığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır.^{10,11} Proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı VK'lı hastalarda kanamanın açılma süresini kısaltmak ve bu dönemde neovaskülarizasyonları geriletilmek amacı ile kliniğimizde İVB kullanılmaktadır. Bu çalışma PDR'ye bağlı VK olan ve daha önceden PRF yapılmış gözlerde İVB'nin etkinliğini değerlendirmek için düzenlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Kasım 2013 - Ocak 2015 tarihleri arasında PDR'ye bağlı VK nedeni ile takip ve tedavi edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Daha önce PRF yapılmış, retina dekolmanının eşlik etmediği, VK nedeni ile sadece izleme alınan veya İVB yapılan, en az 3 ay takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Geçirilmiş ciddi tromboembolik olay hikayesi, VK olan göze daha önce vitreoretinal cerrahi uygulanmış veya ultrasonografide VK ile birlikte TRD olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu.

Hastaların demografik verileri, tüm vizitlerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) (Snellen sırası), biyomikroskopi, funduskopi, oküler ultrasonografi ve tonometri verileri kaydedildi. PDR'ye bağlı VK nedeni ile İVB yapılan 16 göz çalışma grubu (grup 1), İVB yapılmayan sadece izleme alınan 11 göz kontrol grubu (grup 2) olarak alındı.

EİDGK değerindeki değişim ve VK'daki temizlenme süresi etkinlik kriterleri olarak kabul edildi. Snellen görme keskinliği, minimum rezolüsyon açısının logaritmik değerine (logMAR) dönüştürüldü. Vitreus kanamalı gözde, görme keskinliğinde artış ile birlikte optik sinir ve retinal damarların seçilmesine rağmen retinal ayrıntıların seçilemiyor olması kısmi, tüm retinal ayrıntıların seçilebiliyor olması tam temizlenme olarak kabul edildi. Ayrıca gruplardaki VK nüksü ve pars plana vitrektomi (PPV) ihtiyacı ve İVB yapılan gözlerde gelişebilecek yan etkiler değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS V15 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında, bağımlı gruplarda Mann-Whitney U testi, bağımsız gruplarda Wilcoxon işaret testi, katagorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maximum), sıklık (%) olarak verildi.

BULGULAR

Yirmiyedi hastanın 27 gözü çalışmaya dahil edildi. Grup 1'de yaş ortalamaları 60.0±1.8 (43-75) olan 7 (%43.8) kadın, 9 (%56.3) erkek ve grup 2'de yaş ortalamaları 58.0±2.1 (43-66) olan 7 (63.6) kadın, 4 (%36.4) erkek mevcuttu. İlk vizitteki VK süresi grup 1 ve 2 için sırası ile 12.12±3.5 (1-52) ve 8.3±2.5 (1-24) haftaydı. Grupların demografik özellikleri istatistiksel olarak benzerdi.

Grup 1'de 12 (%75) grup 2'de 7 (%63.7) gözde VK temizlendi. Vitreus kanaması Grup1'de, 2 gözde kısmi, 10 gözde tam; grup 2'de, 3 gözde kısmi, 4 gözde tam olarak temizlenmiştir. Grup 1'de VK temizlenme oranı daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.385). Ortalama temizlenme süresi grup 1'de 4.7±0.8 (1-12), grup 2'de 8.4±2.3 (2-20) haftaydı. Grup 1'de VK temizlenme zamanı daha kısa olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.099). Hastaların VK temizlenme oranları ve süreleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların vitreus kanaması prognozu

| | Grup 1 | Grup 2 | p |
|--|---------|---------|-------|
| VK temizlenme oranı (%) | 75 | 63.7 | 0.385 |
| VK temizlenme süresi (hafta, ort.±SS) | 4.7±0.8 | 8.4±2.3 | 0.099 |
| PPV ihtiyacı (%) | 25 | 27.3 | 1.000 |
| VK nüksü (%) | 25 | 9.1 | 0.618 |
| Kısaltmalar: VK: Vitreus kanaması; PPV: Pars plana vitrektomi. | | | |

Ortalama başlangıç EİDGK grup 1 ve 2'de sırası ile 1.69 ± 0.54 (2.0-0.4) ve 1.15 ± 0.70 (2.0-0.3) logMAR'dı. Çalışma grubunda ortalama 4.36 ± 1.8 (3-9) aylık takip süresince 1.25 ± 0.2 (1-3) İVB enjeksiyonu yapılmıştır. Grup 1'de, İVB enjeksiyonu sonrası, grup 2'de tedavisiz ulaşılmış ortalama maksimum EİDGK sırası ile 0.72 ± 0.68 (2.0-0.0) ve 0.58 ± 0.57 (2.0-0.0) logMAR'dı. Her iki grupta da başlangıca göre takiplerde ortalama EİDGK anlamlı olarak değişmiştir (grup 1 için $p=0.002$, grup 2 için $p=0.018$). Grup 1 ve 2'de sırası ile 0.99 ± 0.80 (2.0-0.0) ve 0.50 ± 0.47 (1.3-0.0) logMAR görme artışı olmuştur. Gruplar arasında EDGK değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.134$). Maksimum EİDGK'ya ulaşma süreleri grup 1'de 7.3 ± 1.8 (3-24), grup 2'de 12.6 ± 4.0 (2-32) hafta idi. Grup 1'de daha kısa olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.234$). Hastaların görme keskinliği değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

| Tablo 2: Hastaların görme keskinliği değerleri | | | |
|---|-----------------|-----------------|----------|
| | Grup 1 | Grup 2 | p |
| Başlangıç EİDGK (logMAR, ort.±SS) | 1.69 ± 0.54 | 1.15 ± 0.70 | 0.080 |
| Maks. EİDGK (logMAR, ort.±SS) | 0.72 ± 0.68 | 0.58 ± 0.57 | 0.645 |
| Görme artışı (logMAR, ort.±SS) | 0.99 ± 0.80 | 0.50 ± 0.47 | 0.134 |
| Maks. EİDGK'ya ulaşma süresi (hafta, ort.±SS) | 7.3 ± 1.8 | 12.6 ± 4.0 | 0.234 |
| Kısaltmalar: EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; Maks.: Maksimum; ort.: Ortalama; SS: Standart sapma. | | | |

Grup 1'de 4 (%25) grup 2'de 1 (%9.1) gözde nüks VK görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.618$). Grup 1'de 4 (%25) grup 2'de 3 (%27.3) gözde VK için PPV uygulandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.000$). Hastaların VK nüksleri ve PPV ihtiyaçları Tablo 1'de verilmiştir.

Hiçbir hastada İVB kullanımına bağlı tedavi gerektirecek göz içi basınç artışı, enfeksiyon, TRD, katarakt progresyonu tespit edilmemiş ve sistemik bir yan etki görülmemiştir.

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada PDR'ye bağlı VK'nın temizlenmesi, nüksü ve PPV ihtiyacı üzerine İVB'nin etkinliğini değerlendirildi. PDR'li hastalarda vitrektomi öncesi yapılan İVB ile postoperatif dönemde VK nükslerinin azaldığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır.^{10,11} Manabe ve ark.¹⁰ PDR için yapılan PPV'den 1 gün önce $0.16 \text{ mg}/0.05 \text{ mL}$ İVB uyguladıkları hastalarda, İVB uygulanmayanlara oranla daha az postoperatif VK nüksü ve re-operasyon oranı bil-

dirmişlerdir. Ameliyat öncesi uygulanan İVB'nin vitreusa VEGF salınımını engelleyerek postoperatif VK'ya bağlı re-operasyon oranını azalttığını söylemişlerdir. Berk Ergun ve ark.¹² diyabetik VK nedeni ile PPV yapılmış hastalarda ameliyat öncesi İVB uygulanan ve uygulanmayan grupları karşılaştırdıkları çalışmalarında; ameliyat öncesi İVB yapılanlarda %15.8, yapılmayanlarda %28.3 oranında VK nüksü olduğunu fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Ferrenchak ve ark.¹³ PDR için PPV yapılmış ve postoperatif dönemde tekrarlayan VK nedeni ile İVB yapılan 12 gözü değerlendirdikleri çalışmalarında; 22 aylık takip döneminde ortalama 8.1 enjeksiyonla 4 gözde VK nüksü olduğunu ve hiçbir hastada tekrar PPV ihtiyacı olmadığını bildirmişlerdir. Postoperatif dönemde tekrarlayan proflaktik İVB enjeksiyonları ile kanamasız dönemlerin uzatılabileceğini ve PPV ihtiyacının azaltılabileceğini söylemişlerdir.

Sinawat ve ark.¹⁴ daha önce PRF yapılmış, PRD'ye bağlı dens VK olan 18 göze İVB yaparak 3. hafta, 3. ay ve 12. ayda sırası ile %38.9, %50 ve %72.2 oranında VK'da tam temizlenme oranları bildirmişlerdir. Takip süresince olguların %56'sında yeniden kanama olmuş, %50'sinde istatistiksel olarak anlamlı görme artışı elde edilmiştir. İki (%11.1) gözde TRD'de bağlı ciddi görme kaybı olmuştur. Bizimkine benzer bu olgu serisinde İVB'nin etkili ve güvenilir olduğu fakat bu tedavinin cerrahi riski yüksek hastalar için daha uygun olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, İVB grubunda, ortalama 4.36 ± 1.8 aylık takip süresince VK temizlenme oranı %75 olup Sinawat ve ark.'nın çalışmasına benzerdir. Kontrol grubuna göre VK'nın temizlenme oranı daha fazla ve ortalama temizlenme süresi daha kısa olmasına rağmen aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Oshima ve ark.¹⁵ diyabetik TRD tedavisinde İVB ile kombine 23 ve 25 G vitrektomi yapılan olgularla yalnızca 20 G vitrektomi yapılan olguları karşılaştırmış ve İVB yapılan grupta %18 olguda TRD'de kötüleşme bildirmişlerdir. Daha önceden PRF yapılmamış olması ve halka şeklinde fibrovasküler membranların olması TRD kötüleşmesinde risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. VEGF düzeyindeki ani azalmaya bağlı fibrotik aktivite artışı ve arka hyaloiddeki kontraksiyonun traksiyonel güçleri artırabileceği ve bunun mevcut retina dekolmanını kötüleştirebileceği söylenmiştir. Bizim olgu serimizde İVB enjeksiyonu öncesinde ultrasonografi ile tespit edilen TRD yoktu. Takip süresince de hiçbir olguda TRD gelişmedi. Proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı VH'inde İVB enjeksiyonun daha önceden PRF yapılmış ve ultrasonografi ile TRD tespit edilmeyen olgular için daha güvenilir ve uygun olduğu söylenebilir. Ülkemizde de Göncü ve ark.¹⁶ diyabetik retinopatiye bağlı VK'lı hastalarda İVB ile birlikte vitrektomi yaptıkları hastaları değerlendirmişler, İVB yapılan ve yapılmayan hastalar arasında postoperatif nüks VK oranlarının farklı olmadığını bildirmişlerdir.

Spaide ve ark.⁹ VK ile komplike PRD'li 2 olguya İVB uygulmuş, VK'da 1. haftada kısmi, 1. ayda tam temizlenme ve neovaskülarizasyonlarda gerileme bildirmişlerdir. Vitreus kanaması ile komplike PRD'de kanamanın temizlenmesi aşamasında retinal neovaskülarizasyonlardan tekrarlayan kanamalar olabilir. Bu nedenle VK'nın temizlenmesi gecikebilir. Bu dönemde uygulanan İVB neovaskülarizasyonları gerilet�erek vitreus kavitesine yeniden kanamaları engelleyecek ve mevcut VK'nın temizlenmesi kolaylaşacaktır. Tekrarlayan anti-VEGF enjeksiyonlarının neovaskülarizasyonları gerilet�erek VK nükslerini ve PPV ihtiyacını azaltabileceği düşünülebilir. Fakat bizim olgu serimizde İVB ile VK nükslerinde ve PPV ihtiyacında azalma tespit edilmemiştir. Vitreus kanaması ile başvuran PDR'li hastalarda retinal iskemi, neovaskülarizasyonlar ve MÖ görüntülenememektedir. Bu dönemde uygulanan intravitreal anti-VEGF ajanlar neovaskülarizasyonları gerilet­tiği gibi görüntülenemeyen MÖ'yü de tedavi ederek daha hızlı görme artışına da sebep olacaktır.

Proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı VK olgularında kanamanın temizlenme süresini kısaltmak için İVB uygulanabilir. Bu tedavi daha önceden PRF yapılmış ve ultrasonografi ile TRD tespit edilmeyen olgular için daha güvenilir ve uygundur. Bu seride, PDR'ye bağlı VK olgularında İVB ile VH nükslerinde ve PPV gereksiniminde azalma tespit edilmiştir. Bu durum olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha fazla olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

- 1- Shah KB, Han DP. Proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 2004;44:69-84.
- 2- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:1-32.
- 3- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:445-50.
- 4- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981;88:583-600.
- 5- Flynn Jr HW, Chew EY, Simons BD, et al. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1992;99:1351-57.
- 6- Beutel J, Peters S, Lüke M, et al.; Bevacizumab Study Group, Grisanti S. Bevacizumab Study Group. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:103-9.
- 7- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
- 8- Lo WR, Kim SJ, Aaberg TM Sr, et al. Visual outcomes and incidence of recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy in diabetic eyes pretreated with bevacizumab (avastin). *Retina* 2009;29(7):926-31.
- 9- Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26(3):275-8.
- 10- Manabe A, Shimada H, Hattori T, et al. Randomized controlled study of intravitreal bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35(9):1800-7.
- 11- Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD008214.
- 12- Berk Ergun S, Toklu Y, Cakmak HB, et al. The effect of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage on recurrent hemorrhage. *Semin Ophthalmol.* 2015;30(3):177-80.
- 13- Ferenchak K, Duval R, Cohen JA, et al. Intravitreal bevacizumab for postoperative recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014;34(6):1177-81.
- 14- Sinawat S, Rattanapakorn T, Sanguansak T, et al. Intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy with new dense vitreous hemorrhage after full panretinal photocoagulation. *Eye* 2013;27(12):1391-6.
- 15- Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 2009;116: 927-38.
- 16- Göncü T, Özdek S, Ünlü M. The role of intraoperative bevacizumab for prevention of postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitreous hemorrhage. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(1):88-93.