

Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödeminde Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Enjeksiyonunun Uzun Dönem Sonuçları

Long-Term Results of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Injection in the Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion

Tuncay KÜSBECİ¹, Ümit Übeyt İNAN², Güliz YAVAŞ¹, Sibel İNAN³, Erhan TÜMER⁴, Sıtkı Samet ERMİŞ²

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Altı ay veya daha uzun süreli retina ven dal tıkanıklığı öyküsü ile başvuran ve makula ödemi nedeniyle görmesi azalmış olan yaşları ortalama 59.7 ± 6.3 (49-71 yıl) olan 20 hastanın 20 gözüne 1.25 mg/0.05mL dozunda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Ödem nüksü gözleendiğinde enjeksiyon tekrarlandı. 1. hafta, 1., 3. aylarda ve her 3 ayda bir takip muayeneleri planlandı. Tedavi öncesi ve takip muayenelerinde hastalar görme keskinliği, binoküler fundoskopik muayene, fundus fluorescein anjiyografisi (FFA) ve semptomatik olarak değerlendirildiler. Takip süresi 18 aydı.

Bulgular: İlaç enjeksiyonuna bağlı hiçbir hastada yan etki gözlenmedi. Hasta başına uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı 2.35 ± 0.9 bulundu. ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama logMAR 1.18 ± 0.7 iken birinci hafta sonunda logMAR 0.73 ± 0.6 , 1. ayda logMAR 0.62 ± 0.5 , 3. ayda logMAR 0.61 ± 0.5 , 6. ayda logMAR 0.66 ± 0.5 , 12. ayda 0.67 ± 0.5 ve 18. ayda 0.58 ± 0.4 bulunurken görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takiplerde anlamlı fark bulundu (sırasıyla, $p=0.002$, 0.001 , 0.001 , 0.003 , 0.003 ve 0.006). Tedavi sonrası görme keskinliğinde 13 gözde, 2 sıra ve üstü artış elde edildi. Tüm gözlerde ilk enjeksiyon sonrasında, FFA'de makula ödeminde tam ya da parsiyel azalma gözleendi. Nüks durumlarında da, tekrarlanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonları sonrasında benzer cevap elde edildi.

Tartışma: Onsekiz aylık takip sonrası sonuçlarımız intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminde anjiyografik olarak belirgin düzelleme, görme keskinliğinde anlamlı artış sağladığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Retina ven dal tıkanıklığı, bevacizumab, intravitreal enjeksiyon.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the long-term effects of intravitreal bevacizumab injection in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion.

Materials and Methods: In this retrospective interventional case series, 20 eyes of 20 patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion for 6 months or more were treated with intravitreal bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL). Standardized ophthalmic evaluation, best corrected visual acuity (BCVA) measurement with ETDRS chart, and fundus fluorescein angiography (FFA) were performed at baseline, at 1 month and 3 months, and at 3-month intervals thereafter. Intravitreal bevacizumab injection was repeated in recurring macular edema. The follow-up period was 18 months.

Results: No ocular toxicity or adverse effects were observed. The mean number of injections per patient was 2.35 ± 0.9 . At baseline mean BCVA was logMAR 1.18 ± 0.7 and improved to 0.62 ± 0.5 after 1 month ($p=0.002$), 0.61 ± 0.5 at 3 months ($p=0.001$), 0.66 ± 0.5 at 6 months ($p=0.003$), 0.67 ± 0.5 at 12 months ($p=0.003$), and 0.57 ± 0.4 ($p=0.006$) at 18 months. In 13 eyes, VA increased 2 or more lines. FFA showed a complete or partial decrease in macular edema in all eyes after baseline injections and the same favorable response was obtained after re-injections in cases of recurrences.

Conclusion: Intravitreal injection of bevacizumab appears to result in a significant improvement in visual acuity and angiographic findings in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion during a follow-up of 18 months.

Key Words: Branch retinal vein occlusion, bevacizumab, intravitreal injection.

Ret-Vit 2009;17:88-92

Geliş Tarihi : 06/02/2009

Kabul Tarihi : 14/04/2009

Received : February 06, 2009

Accepted : April 14, 2009

- 1- Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Yrd. Doç. Dr.
- 2- Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Doç. Dr.
- 3- Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Afyon, Uzm. Dr.
- 4- Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Afyon, Asist. Dr.

- 1- M.D. Assistant Professor, Kocatepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology Afyon / TURKEY
KÜSBECİ T., tkusbeci@yahoo.com
YAVAŞ G., gkumbar@ttmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, Kocatepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology Afyon / TURKEY
İNAN U.U., uuanan@superonline.com
ERMİŞ S.S., ssermis@yahoo.com
- 3- M.D. Afyon State Hospital, Department of Ophthalmology Afyon / TURKEY
İNAN S.,
- 4- M.D. Kocatepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology Afyon / TURKEY
TÜMER E.,

Correspondence: M.D. Tuncay KÜSBECİ
Kocatepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology Afyon / TURKEY

GİRİŞ

Retina ven dal tıkanıklıklarında görme azalmasının nedenleri makula ödemi, makulanın nonperfüzyonu ve neovaskülarizasyona bağlı gelişen vitreus kanamalarıdır. Makula ödemi retina ven dal tıkanıklığının en sık ve görmeyi azaltan en önemli komplikasyondur.^{1,2} Günümüzde, retina ven dal tıkanıklığına bağlı gelişen makula ödemi önleyici bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Makula ödeminin tedavisinde uygulanan grid lazer fotokoagülasyon sonrası görme keskinliğinde düzelme olduğunu bildiren çalışmalar yanında lazer tedavisinin etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.³⁻⁵ İntravitreal uygulanan triamsinolon enjeksiyonu ise görme keskinliği artışı sağlamakla birlikte göziçi basınç artışı ve katarakt gelişimi gibi istenmeyen yan etkilere sahiptir.⁶

Ven dal tıkanıklıkları hastalık düzeyi ile ilişkili olarak göziçi vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmasına neden olur.⁷ Aynı zamanda vasküler permeabilite faktörü olan VEGF düzeyindeki artış makula ödemi gelişiminde önemli rol oynar.⁸ Bu nedenle VEGF'ün inhibe edici bir ajan tarafından etkinliğinin ortadan kaldırılması retina ven dal tıkanıklığına bağlı gelişen makula ödeminin tedavisinde etkili olabilir.

Bevacizumab (Avastin) VEGF'e karşı geliştirilmiş insansilaştırılmış monoklonal fare antikordur ve VEGF'ü

bilinen tüm formlarına bağlanarak inaktive eder. Yaşa bağlı makula dejeneransına ikincil koroid neovasküler membran tedavisi için intravitreal uygulanan bevacizumabın multifokal ERG makula yanıtlarında düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir.⁹ Son yıllarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu retina ven tıkanıklıkları için yeni bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır.^{10,11}

Bu çalışma ile retina ven dal tıkanıklığına bağlı gelişen makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastaların uzun dönem sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

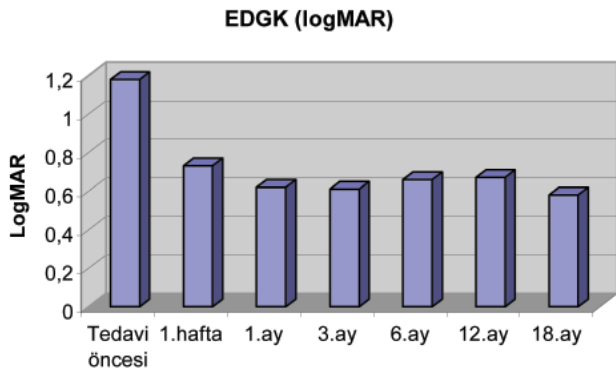
GEREÇ VE YÖNTEM

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde takip edilmekte olan, 6 ay veya daha uzun süreli retina ven dal tıkanıklığı öyküsü bulunan, daha önce tedavi almamış ve makula ödemi nedeniyle görmesi azalmış olan 20 hastanın 20 gözünü çalışmaya alındı. Tedavi ile kontrol altına alınamayan hipertansiyon, geçirilmiş myokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalık gibi sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalarda ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), biyomikroskopi, Goldmann applanasyon tonometresi ile göziçi basınç ölçümü ve +90 dioptri lens ile oftalmoskopik muayene-

Tablo: Hastaların demografik özellikleri, enjeksiyon sayıları ve nüks sürelerinin dağılımı.

Olgu	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Göz	Tanı	Enjeksiyon sayısı	Nüks süresi*
1	55	K	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	2	16
2	58	E	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	3	12+16
3	51	K	Sol	Alt temporal ven dal tıkanıklığı	3	8+16
4	58	E	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	1	Nüks yok
5	50	K	Sağ	Alt temporal ven dal tıkanıklığı	3	10+12
6	56	E	Sol	Alt temporal ven dal tıkanıklığı	1	Nüks yok
7	70	E	Sol	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	3	16+16
8	59	K	Sol	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	4	12+16+24
9	59	E	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	3	16+14
10	57	K	Sol	Alt temporal ven dal tıkanıklığı	2	12
11	60	E	Sağ	Alt hemisferik ven tıkanıklığı	3	10+14
12	74	K	Sol	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	1	Nüks yok
13	58	E	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	2	24
12	55	K	Sol	Alt temporal ven dal tıkanıklığı	3	14+18
15	65	E	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	1	Nüks yok
16	67	E	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	3	12+20
17	52	K	Sol	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	3	10+14
18	64	E	Sağ	Üst temporal ven dal tıkanıklığı	2	12
19	63	E	Sağ	Alt temporal ven dal tıkanıklığı	1	Nüks yok
20	61	K	Sağ	Alt hemisferik ven tıkanıklığı	3	12+16

* İlk enjeksiyon ve tekrar enjeksiyonlar sonrası nüks süresi (hafta).



Grafik : Hastaların tedavi öncesi ve takipler sırasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) (logMAR) düzeylerindeki değişim.

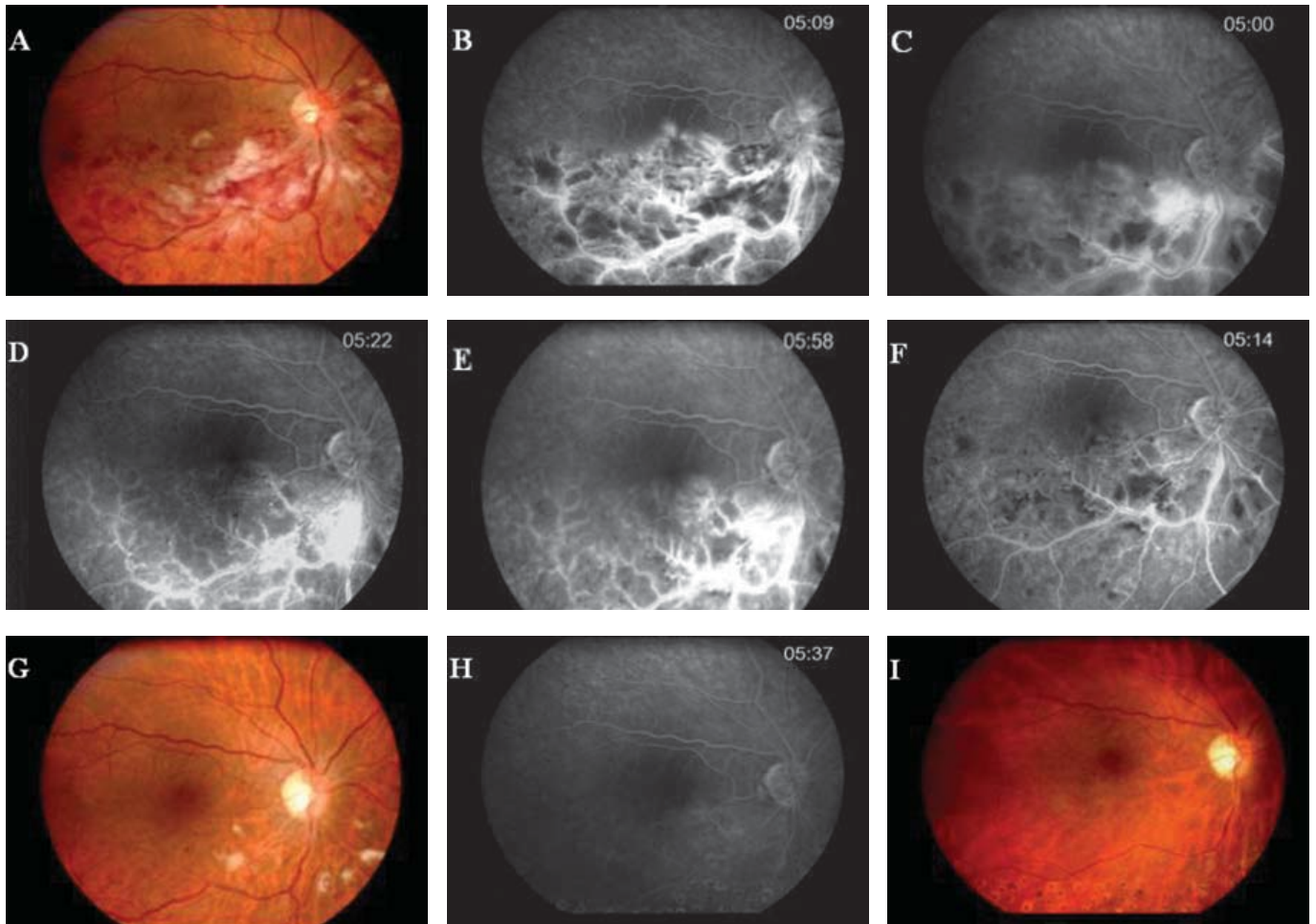
hastalara enjeksiyon sonrası 5 gün süre ile topikal anti-biyotikli damla verildi. Hastaların enjeksiyon sonrası 1. hafta, 1., 3. aylarda ve her 3 ayda bir takip muayeneleri planlandı. Hastaların takip süresi 18 aydı. Hastalar takip muayenelerinde görme keskinliği, binoküler funduskopik muayene, FFA ve semptomatik olarak tekrar değerlendirildiler.

Yapılan takip muayenelerinde görme keskinliğinde azalma ile birlikte çekilen FFA'de makula içinde fluoresein sızıntısı gelişen veya artan olgular nüks olarak kabul edildi.

Veriler SPSS (version 13.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) programında istatistiksel olarak analiz edildi. Enjeksiyon öncesi ve takiplerdeki EDGK değerleri LogMAR dönüşümü yapıldıktan sonra non-parametrik eşleştirilmiş t-testi (Wilcoxon signed rank test) ile değerlendirildi. Bağımlı gruplarda tekrarlanan ölçümlerin analizi yapıldığı için Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p < 0.0071$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 11'i (%55) erkek, 9'u (%45) kadındı. Yaş ortalaması 59.6 ± 6.2 (49-76 yıl) yıldı. Hastaların 12'sinde hipertansiyon, 4'ünde diabetes mellitus, 2'sinde hipertansiyon ve diabetes mellitus mevcuttu. İki hastada ise herhangi bir neden bulunamadı. Hastaların 12'sinde (%60) üst temporal ven dal oklüzyonu, 6'sında (%30) alt



Resim A: Alt hemisferik retinal ven tıkanıklığı saptanan ve toplam 3 enjeksiyon yapılan olgunun tedavi öncesi renkli fundus fotoğrafı; **B:** Olgunun tedavi öncesi fundus fluoresein anjiyografi (FFA) görünümü. GK:20/200; **C:** Olgunun 1.ay FFA görünümü, GK:20/100; **D:** Olgunun 3. ay FFA görünümü, GK: 20/100; **E:** Olgunun 6.ay FFA görünümü, GK: 20/50; **F:** Olgunun 12. ay FFA görünümü, GK: 20/63; **G:** Olgunun 12. ay renkli fundus fotoğrafı, 15. ayda hastaya lazer fotokoagülasyon uygulaması yapıldı; **H:** Olgunun 18. ay FFA, GK: 20/40; **I:** Olgunun 18. ay renkli fundus fotoğrafı.

temporal ven dal oklüzyonu, 2'sinde (%10) alt hemisferik ven tıkanıklığı mevcuttu.

Ortalama takip süresi 18 aydı. İlaç enjeksiyonuna bağlı hiçbir hastada yan etki gözlenmedi. Hastaların 10'unda 2 kez, 4'ünde 1 kez, 1'inde 3 kez nüks izlenirken 5 olguda nüks saptanmadı. Nüks süresi ortalama 14.5 ± 3.8 haftaydı. Hasta başına uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı 2.35 ± 0.9 idi. Hastaların demografik özellikleri, enjeksiyon sayıları ve enjeksiyon sonrası nüks sürelerinin dağılımı tabloda özetlenmiştir.

Enjeksiyon öncesi ETDRS eşeli ile EDGK düzeyi ortalama logMAR 1.18 ± 0.7 iken birinci hafta sonunda 0.73 ± 0.6 , 1.ayda 0.62 ± 0.5 , 3. ayda 0.61 ± 0.5 , 6. ayda 0.66 ± 0.5 , 12. ayda 0.67 ± 0.5 ve 18. ayda 0.58 ± 0.4 olarak saptandı. Görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takiplerde anlamlı fark bulundu ($p=0.002, 0.001, 0.001, 0.003, 0.003, \text{ ve } 0.006$ sırasıyla). Tedavi sonrası görme keskinliğinde 13 gözde 2 sıra ve üstü artış elde edildi. Enjeksiyon öncesi ve takiplerdeki EDGK düzeyleri grafikte gösterilmektedir.

FFA'de enjeksiyon öncesinde kistoid makula ödemi bulguları izlenirken gözlerin hiçbirinde rubeozis ve neovaskülarizasyon yoktu. Tıkanan retinal venin drene ettiği alan ile uyumlu bölgelerde iskemi alanları izlenmekteydi. Enjeksiyon sonrası yapılan FFA'de ise tüm gözlerde 1. haftada başlayan makuladaki sızıntının tam veya parsiyel olarak azaldığı, değişik aralıklardaki nüksler sonrası tekrar enjeksiyon ile aynı etkinin yeniden elde edildiği gözlemlendi. Bir olgunun enjeksiyon öncesi ve sonrası renkli fundus fotoğrafları ve FFA resimleri görülmektedir (Resim 1a-ı).

Hastalara takipler süresince makula ödemi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu dışında ek tedavi yapılmadı. Ancak iskemi alanlarında FFA'da fluoresein sızıntısı ile de desteklenen neovasküler damar gelişimi saptanan 8 göze ek olarak lazer fotokoagülasyon uygulandı.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda VEGF salınımının hipoksi tarafından tetiklendiği ve santral retina ven tıkanması oluşturulan hayvan modellerinde arttığı gösterilmiştir.¹² Bu nedenle VEGF'ün inhibisyonu retina ven tıkanıklıklarında etkin bir tedavi seçeneği olabilir. İntravitreal bevacizumabın çeşitli retina hastalıklarındaki kullanımları ve elde edilen sonuçlar giderek artan sıklıkta yayınlanmaktadır.¹³⁻¹⁵ Rosenfeld ve ark.¹⁰ santral retina ven tıkanmasına bağlı makula ödemi olan bir olguda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkin bulunduğunu ilk kez bildirmiştir. Bu sonuç daha sonra yapılan başka çalışmalarla da desteklenmiştir.^{11,16}

Pai ve ark. hem santral hem de retina ven dal oklüzyonlarına bağlı makula ödeminin tedavisinde 1.25 mg bevacizumab uygulamasının etkinliğini klinik, ana-

tomik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, uygulama sonucunda herhangi bir toksisite gözlemezken görme keskinliğinde 3. ayda anlamlı düzelme olduğunu ve optik koherens tomografi ile makula kalınlığının anlamlı derecede azaldığını tespit etmişlerdir.¹ Rabena ve ark. ise retina ven dal tıkanması bulunan 27 olguluk serilerinde 1.25 mg intravitreal bevacizumab uygulaması ile 5.3 haftalık takip sonucunda makula ödeminde anatomik düzelme ve görme keskinliğinde anlamlı artış saptamışlardır.² Çalışmamızda da intravitreal bevacizumab uygulaması ile herhangi bir toksisite gözlemezken, görme keskinliğinde tüm takiplerde tedavi öncesine göre anlamlı düzelme olduğu belirlendi. Enjeksiyon sonrası 1.haftada anlamlı düzelme gösteren EDGK ilerleyen takiplerde stabil olarak seyretti.

İntravitreal bevacizumabın etkinlik süresi tam olarak bilinmemekte ve nüks görülen olgularda ilave enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda ortalama enjeksiyon sayısı 2.3'tür. Iturralde ve ark. santral ven oklüzyonuna bağlı makula ödemi tedavisinde ortalama enjeksiyon sayısını 2.8 olarak belirtmektedir.¹¹ Rabena ve ark.² ise retina ven dal tıkanıklığı olguları ile yaptıkları çalışmada ortalama enjeksiyon sayısını 2 olarak belirtmişlerdir. Hastalık stabilize olana kadar enjeksiyon tekrarı gerekli olabilir.

İntravitreal bevacizumab uygulamasının retina ven dal tıkanıklıklarının tedavisinde kullanılan grid lazer fotokoagülasyon ve intravitreal steroid enjeksiyonlarına üstünlükleri mevcuttur. Özellikle göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişiminde artışa neden olmadığı bildirilmiştir.^{2,11} Teorik olarak ortaya çıkması mümkün olan sistemik yan etkilere ise rastlanmamıştır.^{11,13,17} Çalışmamızda 18 ay takip ettiğimiz olguların hiçbirisinde ilaca bağlı oküler ya da sistemik yan etki görülmedi. Yapılan bir çalışmada sınırlı sayıda olguda da olsa hem santral hem de dal tıkanıklıklarında intravitreal bevacizumabın makula ödeminde rebound etkisi olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Yapılan tedavinin etkinliği intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliğindeki artma ve daha önemlisi kontrol grubu ile yapılacak karşılaştırmalar ile daha iyi anlaşılabilir. Çalışmamızın eksik noktalarından birisi kontrol grubu olmamasıdır. Retina ven tıkanması sonucu VEGF salınımı, oluşan iskemiye bağlı olarak uyarılmaktadır. Tüm hastalarda oluşan ven dal tıkanıklığı miktarı ve iskemi derecesi farklı olduğundan tedavi için ihtiyaç duyulan bevacizumab miktarı sabit olmayabilir. Bu nedenle ilerleyen çalışmalarda iskemi düzeyi, makula ödemi miktarı ve ilaç dozu ilişkisini araştırarak kontrollü çalışmalarla elde edilen sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

On sekiz aylık takip sonrası sonuçlarımız intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminde anjiyografik olarak belirgin düzelme, görme keskinliğinde anlamlı artışa neden olduğunu ve değişken nüks süreleri sonrası tekrar enjeksiyon ile etkisini devam ettirdiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Pai AS, Shetty R, Vijayan PB, et al.: Clinical, Anatomic, and Electrophysiologic Evaluation Following Intravitreal Bevacizumab for Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:601-606.
2. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al.: İntravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27:419-425.
3. Branch Vein Occlusion Study Group.: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:271-282.
4. Esrick E, Subramanian ML, Heir JS, et al.: Multiple laser treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:653-657.
5. Battaglia M, Saviano S, Ravalico G.: Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237:1024-1027.
6. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al.: Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2005;7:851-855.
7. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al.: Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1644-1645.
8. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al.: Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:3-8.
9. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL.: Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina.* 2006;26:270-274.
10. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:336-339.
11. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin). treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina.* 2006;26:279-284.
12. Viores SA, Yousri AI, Luna JD, et al.: Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol.* 1997;12:99-109.
13. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:363-372.
14. Mason JO III, Albert MA Jr, Vail R.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006;26:356-357.
15. Spaide RF, Fisher YL.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina.* 2006;26:275-278.
16. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB.: Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:555-556.
17. Inan UU, Avci B, Kusbeci T, et al.: Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1773-1781
18. Matsumoto Y, Freund B, Peiretti E, et al.: Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina.* 2007;27:426-431.