

Intravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu ile İlişkili Göze Ait ve Sistemik Komplikasyonlar*

Ocular and Systemic Complications Associated with Intravitreal Bevacizumab Injection

Gaye DEMİRÇELİK¹, Mehmet ÖNEN², Zeliha YAZAR³, Özlem EVREN³, Nil İrem UÇGUN²

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Bu çalışma seçilmiş olguların tedavilerinde kullanılan intravitreal bevacizumab ile hastalarda meydana gelen göze ait ve sistemik komplikasyonları değerlendirmek üzere tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2006 ile Ekim 2009 tarihleri arasında farklı göz patolojileri nedeniyle intravitreal bevacizumab uygulanmış 383 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Toplamda 1285 enjeksiyon yapılmıştır. En az 1, en fazla 10 tekrarlayan dozlarda intravitreal bevacizumab uygulanan 383 hasta gelişen göze ait ve sistemik komplikasyonlar açısından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar 1. günde, 1. ayda ve takip eden her 6 haftada kontrollere çağırılmıştır. Olguların en az 3 ay, en fazla 2 yıllık takip sonuçları sunulmuştur. Başvuru öncesi 6 ay içinde kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık hikayesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Bulgular: Toplam hasta grubunda 74 hastada göze ait ve 3 hastada sistemik olmak üzere %20.1 oranında komplikasyon izlendi. En sık göze ait komplikasyonlar; subkonjonktival kanama (n=35), ön kamarada inflamasyon (n=29) ve göz içi basınç artışı (>30 mmHg) (n=5) olarak izlendi. Diğer göze ait komplikasyonlar ise; iatrojenik retina deliği, lokalize retina dekolmanı, ciddi kornea epitel defekti, vitreus kanaması ve hifema olmakla birlikte her biri sadece 1 hastada izlendi. Sistemik komplikasyonlar ise geçici iskemik atak (n=2) ve sistemik arterial basınç artışı (n=1) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, intravitreal bevacizumab enjeksiyonu bazı göze ait ve nadiren sistemik komplikasyonlara neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal bevacizumab, göze ait ve sistemik komplikasyonlar.

ABSTRACT

Purpose: This study is designed to evaluate ocular and systemic complications in patients with intravitreal bevacizumab, which can be used for the treatment of selected cases.

Materials and Methods: Between December 2006 and October 2009, 383 patients with different ocular pathology who were treated with intravitreal bevacizumab were included in the study. Total 1285 injections were performed. At least 1 and up to 10 repeated doses of intravitreal bevacizumab applied to 383 patients, in terms of ocular and systemic complications were evaluated retrospectively. At first day, first month, followed every 6 weeks, all patients were summoned to control. Minimum 3 months and maximum 2 years follow up results were discussed in the study. Patients were excluded if they had history of a cardiovascular, cerebrovascular, or peripheral vascular event in the 6 months before enrollment.

Results: Complication rate of the total group was 20.1% with ocular complications of 74 patients and systemic complications in 3 patients. Most predominant ocular complications were subconjunctival hemorrhage (n=35), ocular inflammation in the anterior chamber (n=29) and intraocular pressure increase (>30 mmHg) (n=5). Other ocular complications were noted as iatrogenic hole in the retina, localized retinal detachment, severe corneal epithelium defect, vitreous hemorrhage and hifema, each one was reported in only 1 patient. The systemic complications were transient ischemic attack (n=2) and increased systemic arterial blood pressure (n=1).

Conclusion: According to the results of our study, intravitreal bevacizumab injection may cause some ocular and rare systemic side effects.

Key Words: Intravitreal bevacizumab, ocular and systemic complications.

Ret-Vit 2009;17:269-272

Geliş Tarihi : 04/11/2009

Kabul Tarihi : 18/12/2009

Received : November 04, 2009

Accepted : December 18, 2009

* Bu çalışma kısmen TOD. 2008 Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

1- ANEAH, 2. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
2- ANEAH, 2. Göz Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.
3- ANEAH, 2. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.

1- M.D. Ankara Numune Education and Research Hospital 2st Eye Clinic Ankara/TURKEY DEMİRÇELİK G., gayeonur2004@yahoo.com
2- M.D. Ankara Numune Education and Research Hospital 2st Eye Clinic Ankara/TURKEY ÖNEN M., mehmetonen@hotmail.com
UÇGUN N.İ., nilirem@superonline.com
3- M.D. Associate Professor, Ankara Numune Education and Research Hospital 2st Eye Clinic Ankara/TURKEY
YAZAR Z., zelihayazar@gmail.com
EVREN Ö., ozlemvidya@gmail.com

Correspondence: M.D. Gaye DEMİRÇELİK

Ankara Numune Education and Research Hospital Sıhhiye Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Retina pigment epitel hücreleri başta olmak üzere gangliyon hücreleri ile retinal vasküler yataktaki endotel hücrelerinden salınan ve vaskülogenezisin sağlanmasında önemli bir molekül olan VEGF patolojik angiogenezde de önemli role sahiptir. Bu noktadan hareketle birçok göze ait patolojide kilit role sahip olduğu düşünülmüştür.^{1,2} Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), retina ven kök tıkanıklığı, retina ven dal tıkanıklıkları, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, psödo-fakik kistoid maküla ödemi gibi vasküler geçirgenliğin arttığı ve göze ait neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için VEGF'nin farmakolojik inhibisyonu gündeme gelmiştir.³⁻¹⁰

Bevacizumab insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış monoklonal antikordur. Bevacizumab, pegaptanib ve ranibizumabtan farklı olarak göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, aslında metastatik kolon kanseri için FDA onayı olan bir ilaçtır.^{11,12} Ancak aynı laboratuvarında (Genentech, Inc) üretilen ve YBMD için FDA onayı olan ranibizumab ile benzer yapısı ve etkileri dolayısıyla ve çok ucuz maliyeti ile tüm dünyada geniş kullanım alanı bulmuştur.¹³ Bevacizumab için küçük, az sayıda kontrol grubu bulunmayan, standardize olmayan klinik çalışmalar mevcuttur.

İlk kullanımından bugüne kadar tedavinin güvenilirliği üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Literatürde bevacizumab sistemik uygulaması ile ilişkili sistemik yan etkiler olarak yara iyileşmesinde gecikme, arterial tromboemboli, proteinüri, hipertansiyon, serebral enfarkt, geçici iskemik atak, myokard enfarktüsü, kaşıntı ile birlikte yaygın döküntü, menstrüel irregülasyon şeklinde sıralanmaktadır.¹⁴ İntravitreal kullanımı ile ilgili yan etkileri konusunda sınırlı çalışma mevcuttur. Bu çalışma ile farklı göze ait patolojiler nedeni ile intravitreal bevacizumab kullanılan olgularda görülen göze ait ve sistemik komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği retina bölümünde takipli, Aralık 2006-Ekim 2009 tarihleri arasında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan ve en az 3 ay takip edilen 383 hasta göze ait ve sistemik komplikasyonlar yönünden geriye dönük olarak incelendi.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan 383 hastanın dağılımları 153'ü (%39.95) koroidal neovasküler membran, 123'ü (%32.11) diyabetik maküla ödemi, 37'si (%9.66) retina ven dal tıkanıklığı, 35'i (%9.14) neovasküler glokom, 18'i (%4.70) retina ven kök tıkanıklığı, 10'u (%2.61) üveite bağlı maküla ödemi, 4'ü (%1.04) santral seröz retinopati, 2'si (%0.52) Coat's hastalığı, 1'i (%0.26) retina kapiller hemanjiomu şeklindeydi.

Tüm hastalar, ilaç ve olası yan etkileri hakkında bilgilendirildi ve onam formları alındı. Tedavi öncesi son 6

ay içinde kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık hikayesi olan hastalara enjeksiyon yapılmadı. Hastalara toplam 1285 enjeksiyon yapıldı.

Göz ve göz kapakları povidon iodin ile dezenfekte edildikten sonra, steril yapışkan örtü örtüldü ve kapaklar blefarosta yardımıyla açıldı. Topikal anesteziyi takiben limbusun 3.5-4 mm gerisinden ve temporal kadrandan 27 ya da 30 Gauge PPD iğnesi ile 1.25 mg/0.05 cc dozda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon bölgesine ilacın geri kaçışını önlemek için iğne çıkarıldıktan sonra birkaç saniye steril pamuk ile basınç uygulandı. Göz içi basıncı (GİB) yüksek olanlarda bir miktar vitreus aspirasyonu yapıldı. Tüm uygulamalar aynı hekim tarafından ve ameliyathane şartlarında yapıldı. Tüm hastalar 1.günde, 1.ayda, takip eden her 6 haftada kontrole gelmek üzere topikal antibiyotik verilerek taburcu edildi. Enjeksiyon öncesinde soğuk zincir bozulmaması ve ilacın bekletilmeden uygulanması sağlandı. Üçyüzseksenüç hasta en az 3 ay, en fazla 2 yıl süreyle izlendi. Tüm hastaların sistemik ve göze ait değişiklikleri not edildi.

Kontrollerde en iyi görme keskinlikleri, ön segment ve fundus muayeneleri değerlendirildi. Gereken hastalara optik kohorens tomografi (OKT) ve floresein anjiografi (FA) yapıldı. Hastalar görsel semptomlar ya da sistemik değişiklikler olursa hastaneye gelmeleri konusunda uyarıldı. Uygulama sırasında ve sonrasında bir ay içinde gelişen göze ait ve sistemik komplikasyonlar olası ilaç yan etkisi olarak kaydedildi. İstatistiksel ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hiçbir hastada intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sırasında komplikasyon gelişmedi. Uygulama sonrasında 74 (%19.3) hastada göze ait ve 3 (%0.78) hastada sistemik komplikasyon izlendi.

Göze ait komplikasyonlar; 35 (%9.13) olguda subkonjonktival kanama, 29 (%7.57) olguda ön kamarada inflamasyon, 5 (%1.30) olguda göz içi basınç artışı (>30 mmHg), 1 (%0.26) olguda enjeksiyon sonrası retinada delik, 1 (%0.26) olguda üst kadranda lokalize retina dekolmanı, 1 (%0.26) olguda ciddi kornea epitel defekti, 1 (%0.26) olguda vitreus kanaması, 1 (%0.26) olguda ise 1/3 seviyesinde hifema olarak izlendi (Tablo 1).

En sık izlenen göze ait komplikasyonlardan biri enjeksiyon sonrası 1. günde ön kamarada izlenen inflamasyon idi. İnflamasyon şiddeti hafif (+1 hücre) ve topikal steroid tedavisi ile 3 gün içerisinde gerileyen özellikteydi. Yine enjeksiyon sonrası 1. günde izlenen kornea epitel defekti 24 saatlik kapama ile düzeldi.

GİB artışı retina ven kök tıkanıklığı nedeniyle ilk kez enjeksiyon yapılan 2 hastada ve diyabetik maküla ödemi nedeniyle ilk kez enjeksiyon yapılan 3 hastada enjeksiyon sonrası 1. günde meydana geldi ve medikal tedavi ile kontrol altına alındı. Bir hastada enjeksiyonu takibi

Tablo 1: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben gelişen oküler komplikasyonlar.

| Oküler komplikasyonlar | Hasta Sayısı | % |
|---------------------------|--------------|------|
| Subkonjonktival kanama | 35 | 9.13 |
| Ön kamarada inflamasyon | 29 | 7.57 |
| Göz içi basınç artışı | 5 | 1.30 |
| Vitreus kanaması | 1 | 0.26 |
| Hifema | 1 | 0.26 |
| Retinada delik | 1 | 0.26 |
| Lokalize retina dekolmanı | 1 | 0.26 |
| Kornea epitel defekti | 1 | 0.26 |
| Toplam | 74 | 19.3 |

Tablo 2: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben gelişen sistemik komplikasyonlar.

| Sistemik komplikasyonlar | Sayı | Yüzde |
|-------------------------------------|------|-------|
| Geçici serebrovasküler iskemik atak | 2 | 0.52 |
| Kan basıncı artışı | 1 | 0.26 |
| Toplam | 3 | 0.78 |

ben 4 hafta sonrasında üst kadranda lokalize retina dekolmanı tesbit edildi ve pnömatik retinopeksi ile tedavi edildi.

Vitreus kanaması, neovasküler glokomlu bir hastada enjeksiyon sonrası 1. günde izlenirken, 3 hafta içinde kendiliğinden geriledi. Hifema, yine neovasküler glokomlu bir diğer hastada enjeksiyonu takiben 1. günde tespit edildi. Ön kamaranın 1/3'ü seviyesinde olan hifema, 1. haftanın sonunda kendiliğinden geriledi.

Sistemik komplikasyonlar; 2 (%0.52) olguda geçici iskemik atak, 1 (%0.26) olguda arteriel kan basıncı artışı şeklinde görüldü (Tablo 2). Geçici iskemik atak hastalardan birinde 2. enjeksiyon sonrası 3. haftada, diğerinde ise ilk enjeksiyon sonrası 1. hafta sonrasında izlendi. Geçici iskemik atak geçiren hastaların biri neovasküler glokomlu, diğeri ise retina ven kök tıkanıklığı iken; kontrolsüz arteriel kan basıncı artışı yine retina ven kök tıkanıklığı nedeniyle tedavi edilen bir hasta idi. Bu üç olguda da sistemik patolojiler ilgili disiplinler tarafından medikal tedavi ile kontrol altına alındı.

Göze ait veya sistemik komplikasyonlar ile göze ait patolojinin tipi veya enjeksiyon sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Halen seçilmiş olgulara uygulanan bevacizumabın etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir. Biz çeşitli göz patolojileri nedeniyle takip ettiğimiz hastalarımızda bevacizumab uygulaması sonrasında karşılaştığımız komplikasyonları değerlendirdik. Bir ilacın etkinliği kadar güvenilirliği de önemlidir. Bu çalış-

mada intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası görülebilen olası göze ait ve sistemik yan etkileri değerlendirdik.

Retina pigment epitel yırtığı, inflamasyon, endoftalmi, kemozis, lens travması ve ani görme kaybı göze ait yan etkilerden birkaçıdır.^{15,16} Retina dekolmanı, katarakt ilerlemesi, endoftalmi, vitreus kanaması gibi göze ait problemlerin ilacın kendi farmakolojisinden değil uygulama yeri ve işlemi ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Yapılan hayvan çalışmalarında intravitreal bevacizumabın retinal toksisitesinin olmadığı gösterilmiştir.¹⁷ Kaempf ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bevacizumabın kullanılan hiçbir dozunda gangliyon hücrelerinde ya da fotoreseptör hücrelerde toksik etkinin saptanmadığı bildirmişlerdir.¹⁸

IbeNA çalışmasında tek doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile en fazla konjonktival hiperemi ve subkonjonktival kanama izlenmiştir.²¹ Bu yan etkiler daha çok enjeksiyon prosedürüne bağlanmışlardır. Bizim çalışmamızda işleme bağlı komplikasyon olarak subkonjonktival kanama, lokalize retina dekolmanı, retinada iatrojenik delik, vitreus kanaması izlenmiştir ve gerekli tedavilerle kontrol altına alınmıştır. Bizim çalışmamızda da en fazla göze ait yan etki olarak ön kamarada inflamasyon ve subkonjonktival kanama izlenirken, 5 hastada GİB artışı, 1 hastada ise kan basıncı artışı görülmüştür. IbeNA çalışmasında sistemik ya da ilaca bağlı ciddi bir yan etki izlenmediği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada tek doz bevacizumab enjeksiyonu yapıldığı unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda enjeksiyon sayısı ile komplikasyon arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Diyabetik maküla ödeminde intravitreal bevacizumab için yapılan Faz II klinik çalışmasında ise 1 hastada endoftalmi (koagülaz negatif stafillokoka bağlı) saptanmıştır.²² Bizim kliniğimizdeki uygulamalarımızda endoftalmi saptanmamıştır. Endoftalmi görülmemesi nedeninin, tedavinin ameliyathane şartlarında ve her uygulamada yeni flakon açılarak ilacın bekletilmeden uygulanması ile ilgili olduğunu kanısındayız.

Ayrıca aynı çalışmada ilaca bağlı bir nedene bağlanmasa da en az bir enjeksiyon yapılan 107 hastanın 1'inde konjestif kalp yetmezliği, 2'sinde kalp krizi, 3'ünde kan basıncı artışı, 3'ünde ise renal fonksiyonlarda kötüleşme izlenmiştir. Kalp krizi izlenen 2 hastada da koroner by-pass cerrahisi öyküsü olduğu vurgulanmıştır. Fokal ışık koagülasyonu yapılan 12 hastanın hiçbirinde tromboembolik olaylara rastlanmamış.²² Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi son 6 ay içinde kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık hikayesi olan hastalara enjeksiyon yapılmazken, 2 olguda geçici iskemik atak, 1 olguda arteriel kan basıncı artışı izlenmiştir. Sistemik komplikasyon oranının düşük olmasının riskli gruba tedavi uygulanmaması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bizim serimizde sistemik komplikasyonlar, tamamen tesadüfen olabileceği gibi ilacın sistemik dolaşıma karışmasının olası bir sonucu da olabilir. Bizim görüşümüz, bu gibi sistemik komplikasyonlar aksi

ispat edilene kadar ilaca bağlı komplikasyon olarak değerlendirilmelidir ve hastaların da bu yönde uyarılmaları gerekmektedir.

İnternet kullanılarak yapılan Uluslararası İntravitreal Bevacizumab Güvenlik Araştırması'na göre, intravitreal bevacizumabın güvenilirliği elektronik posta kullanılarak yapılan anketlerle belirlenmiştir. On iki ülkeden 70 merkezin katıldığı bu ankette 5228 göze uygulanan 7113 enjeksiyon bildirilmiştir. Korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, inflamasyon veya üveit, katarakt progresyonu, akut görme kaybı, santral retina arter tıkanıklığı, subretinal kanama, kan basıncı yüksekliği, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm gibi yan etkilerin bildirilmesi istenmiştir. Bu yan etkilerin hiç biri benzer popülasyondaki hastalarda beklenen oranın üzerine çıkmamıştır. İntravitreal bevacizumab kısa süreli tedavilerde daha güvenilir bulunmuştur.²³

Ülkemize ait bazı çalışmalarda da intravitreal bevacizumab kullanımına bağlı göze ait ve sistemik yan etkiler izlenmediği bildirilmiştir.^{24,25} Bizim çalışmamızda ise olgu sayısının daha fazla ve çalışma süresinin daha uzun olmasından kaynaklanabilecek bazı sistemik ve göze ait yan etkiler izlenmiştir.

Korneal aberasyon, ön kamarada inflamasyon, subkonjonktival kanama gibi göze ait komplikasyonlar görme kaybına neden olmayan geçici komplikasyonlardır. En sık görülen yan etkilerden biri olan hafif inflamasyon ilacın antiinflamatuvar etkisine rağmen görülmüştür. Bu yan etki ilacın hazırlanması ile ilişkilendirilebilir ancak hastanın primer patolojisi ile direkt bir ilişki kurulamamıştır. İnflamasyonun, ilacın benzer formları için bildirilmiş olması moleküle bağlı bir komplikasyon olduğu düşüncesini akla getirmektedir. Bizim olgularımızdaki inflamasyon ön kamaraya ile sınırlı ve tedavi ile kolaylıkla kontrol altına alınabilen özelliktedir.

GİB artışı medikal tedavi ile kontrol altına alınabildiği için ciddi sorunlara yol açmamaktadır. İntravitreal steroid tedavisi ile karşılaştırıldığında oldukça düşük oranda karşılaşılan bir göze ait komplikasyondur ve steroidten farklı bir mekanizma ile oluştuğu düşünülebilir.

Bu ilacın kullanıldığı hasta grubu özellikle birçok sistemik hastalıkla birliktelik gösterdiği için mutlaka sistemik komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerektiğini ve çok geniş olgu serileri ile araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. İntravitreal bevacizumab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin belirlenmesi için 2-3 yıllık takip sürelerinin bulunduğu, prospektif kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunun düşük oranlarda da olsa bazı göze ait ve sistemik yan etkilere neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle olguların sistemik hastalık hikayesinin çok iyi sorgulanması gerektiği ve riskli olgularda tedaviden kaçınılması gerektiği düşüncesindedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:1480-1487.
2. 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;118:445-450.
3. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:331-335.
4. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:363-372.
5. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al.: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:383-390.
6. Spaide RF, Fisher YL.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina.* 2006;26:275-278.
7. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2006;26:999-1005.
8. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006;26:356-357.
9. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma.* 2007;16:437-439.
10. Batioglu F, Astam N, Ozmert E.: Rapid improvement of retinal and iris neovascularization after a single intravitreal bevacizumab injection in a patient with central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2008;28:59-61.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-2342.
12. Marshall J.: The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol.* 2005;32:43-47.
13. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliafito CA, et al.: Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:495-511.
14. Gordon MS, Cunningham D.: Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology.* 2005;69:25-33.
15. Shah CP, Hsu J, Garg SJ et al.: Retinal pigment epithelial tear after intravitreal bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1070-1071.
16. Shima C., Sakaguchi H., Gomi F., et al.: Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmologica.* 86:372-376.
17. Manzona RPA, Gholam PA, Khan P et al.: Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006;26:257-261.
18. Kaempf S., Johnen S., Salz A. K., et al.: Effects of Bevacizumab (Avastin) on Retinal Cells in Organotypic Culture Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2008;49:3164-3171.
19. Pai SA, 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.
20. Abraham-Marin ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, et al.: Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006.
21. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al.: Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IbeNA Study): Results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4569-4578.
22. Diabetic Retinopathy Clinical Research: A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2007;114:1860-1867.
23. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E.: The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1344-1349.
24. Eken V., Batioglu F., Ozmert E., ve ark.: Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab (Avastin®) Enjeksiyonunun Etkinliği. *Ret-Vit.* 2009;17:171-175.
25. Küsbeci T., İnan Ü.Ü., Yavaş G., ve ark.: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödeminde intravitreal bevacizumab (Avastin) enjeksiyonunun uzun dönem sonuçları. *Ret-Vit.* 2009;17:88-92.