

Proliferatif Diyabetik Retinopati Tedavisinde Tek Başına Panretinal Fotokoagülasyon (PRF) ile PRF ve İntravitreal Bevacizumab Kombinasyonunun Karşılaştırılması*

Comparison of Panretinal Photocoagulation (PRP) with PRP Plus Intravitreal Bevacizumab in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy

Özkan ERGÜR¹, Hasan Ali BAYHAN², Piraye KÜRKCÜOĞLU¹, Tamer TAKMAZ¹, Canan GÜRDAL³, İzzet CAN⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda tek başına panretinal fotokoagülasyon (PRF) ile intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile beraber uygulanan PRF tedavisinin görme keskinliği ve flöresein anjiyografi (FA) bulgularına etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmada proliferatif diyabetik retinopatisi olan ve daha önce PRF uygulanmamış 16 hastanın 19 gözü rastgele iki tedavi grubuna ayrıldı. Birinci gruptaki 8 hastanın 10 gözüne sadece PRF tedavisi 3 seansta (haftada 1 seans) uygulandı. İkinci gruptaki 8 hastanın 9 gözüne intravitreal bevacizumab (IVB) (1.5 mg/0.06 ml) enjeksiyonu uygulandıktan 20 gün sonra PRF tedavisi yine 3 seansta aynı şekilde uygulandı. Hastalara tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda standart oftalmolojik muayene, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) muayenesi ve FA uygulandı.

Bulgular: Tedavi öncesinde iki grup arasında yaş, cinsiyet, FA'da toplam flöresein sızıntı alanı ve EİDGK açısından anlamlı bir fark yoktu. Çalışma süresince gruplar arasında EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı. FA'da toplam flöresein sızıntı alanını tüm kontrollerde grup 2'de grup 1'e göre anlamlı derecede azalmıştı.

Sonuç: PRF öncesi IVB enjeksiyonunun PRF tedavisinin etkinliğini arttırdığı, retinal neovaskülarizasyonların regresyonunu hızlandırdığı, fakat EİDGK üzerine bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, panretinal fotokoagülasyon, intravitreal bevacizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of panretinal photocoagulation compared with intravitreal bevacizumab plus PRP on visual acuity and fundus fluorescein angiographic (FA) signs in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Materials and Methods: In this prospective study 16 patients with PDR and no prior laser treatment were randomly assigned to 2 groups. In group 1, 10 eyes of 8 patients received PRP in 3 sessions (1 session per week). In group 2, 9 eyes of 8 patients received intravitreal bevacizumab (IVB) (1.5 mg/0.06 ml) and 20 days later PRP was performed in the same manner in 3 sessions. Standardized ophthalmic evaluation, best corrected visual acuity (BCVA) measurement and FA were performed at baseline, 1, 3 and 6 months.

Results: There was no significant difference between 2 groups with respect to age, gender, area of fluorescein leakage or BCVA before treatment. No significant difference in BCVA was observed between groups throughout the study period. The total area of fluorescein leakage was significantly reduced in group 2 compared with group 1 at all follow-up visits.

Conclusion: IVB remarkably augmented the response to PRP and resulted in accelerated regression of retinal neovascularization but did not have an effect on visual acuity results.

Key Words: Diabetic retinopathy, panretinal photocoagulation, intravitreal bevacizumab.

Ret-Vit 2009;17:273-277

Geliş Tarihi : 14/09/2009

Kabul Tarihi : 21/12/2009

Received : September 14, 2009

Accepted : December 21, 2009

- * Bu çalışma TOD 42. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.
1- Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Uz. Dr.
2- Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
3- Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.
4- Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği Şefi, Ankara, Doç. Dr.

- 1- M.D., Ministry of Health Atatürk Research and Training Hospital 2st Eye Clinic Ankara/TURKEY
ERGUR O., ozkanergur@yahoo.com
KURKCUCUOGLU P.,
TAKMAZ T., takmaz@gmail.com
2- M.D. Asistant, Ministry of Health Atatürk Research and Training Hospital 2st Eye Clinic Ankara/TURKEY
BAYHAN H.A., alihasanbayhan@hotmail.com
3- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Atatürk Research and Training Hospital 2st Eye Clinic Ankara/TURKEY
GÜRDAL C., gurdalcn@yahoo.com
4- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Atatürk Research and Training Hospital 2st Eye Clinic Chief Ankara/TURKEY
CAN İ., izzetcan@yahoo.com

Correspondence: M.D. Asistant, Hasan Ali BAYHAN
Ministry of Health Atatürk Research and Training Hospital 2st Eye Clinic Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Diyabetik retinopati görmeyi tehdit eden büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik hastalarda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) görme kaybının önemli nedenlerinden biridir. PDR'li hastaların halen altın standart olan tedavisi panretinal fotokoagülasyondur (PRF) ve tedavi tamamlandığında hastaların yaklaşık %60'ında 3 ay içinde optik disk ve retinal yeni damar oluşumunda gerileme görülür.¹

Diyabetteki mikrovasküler oklüzyon sonucu oluşan lokal hipoperfüzyona bağlı retina iskemisi vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırır.² VEGF; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo angiogenezi sağlayan önemli bir faktördür.³ VEGF, vasküler sızıntıya yol açarak makula ödemi ile ilişkili olduğu gibi tamamen tek başına sorumlu olmasa da retinada yeni damar oluşumu, yani tanım olarak PDR'den sorumludur.²

Bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc.; South San Francisco, CA) rekombinan insansılaştırılmış monoklonal antikor olup metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bevacizumab oftalmoloji alanında koroidal neovaskülarizasyon, makula ödemi, vitreus hemorajisi ve iris neovaskülarizasyonu gibi birçok hastalıkta intravitreal enjeksiyon veya intravenöz infüzyon yoluyla kullanılmış ve antianjiyojenik özellikleri değerlendirilmiştir.⁴

Bu çalışmada PDR'li hastalarda anti-VEGF tedavisinin esas tedavi olan PRF tedavisine eklendiğinde, muhtemel sinerjistik etki olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada kliniğimiz retina biriminde proliferatif diyabetik retinopati tanısı alan 16 hastanın 19 gözü değerlendirildi. Tedavi öncesi tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB), ön segment biyomik-

roskopik muayenesi ve dilatasyon sonrası fundus muayenesini içeren oftalmolojik muayenesi yapıldı ve renkli fundus fotoğrafı ve fundus flöresein anjiyografisi (FA) çekilerek optik diskte ve retinada olan neovaskülarizasyonlar tespit edildi. Daha önce panretinal fotokoagülasyon, makülaya fokal/grid laser tedavisi olan olgular, glom ve üveiti olanlar, vitrektomi cerrahisi yapılmış olanlar veya katarakt harici intraoküler cerrahi geçiren hastalar ile sistemik muayene ve hikayede serebrovasküler olay ve/veya kalp krizi geçirdiği veya herhangi bir tromboembolik hastalığı olduğu belirlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara klinik muayene, renkli fundus fotoğrafı ve FA bulguları ile proliferatif diyabetik retinopati tanısı konuldu. On altı hastanın 13'ünün tek gözünde, 3 hastanın ise her iki gözünde olmak üzere toplam 19 gözde PDR bulguları mevcuttu. Hastalar rastgele iki tedavi grubuna ayrıldı. Sekiz hastanın 10 gözüne sadece PRF tedavisi (Grup 1) uygulanırken, 8 hastanın 9 gözüne intravitreal bevacizumab (IVB) enjeksiyonu yapıldıktan 20 gün sonra PRF tedavisi (Grup 2) uygulandı. PRF tüm olgularda 1'er hafta ara ile toplam 3 seansta tamamlandı ve her bir seansta 600-800 lazer şutu (lazer spot çapı 500 mikrometre ve süresi 0.2 sn) hafif derecede bir beyazlık oluşturacak lazer şiddeti (300-500 mW) ile uygulandı. PRF tamamlanırken seanslar arasında daha uzun süre bırakılması vitreus hemorajisi riskini artırabileceği için, tek seferde atım sayısı hastaların tolere edebileceği düşük seviyelerde tutularak birer haftalık aralarla tedavi düzenlendi. Grup 2'deki 8 hastanın 9 gözüne topikal anestezi damla ile anestezi sağlanarak alt temporal bölgeden insülin enjektörü ile intravitreal bevacizumab (1.5 mg/0.06 ml) enjeksiyonu ameliyathane koşullarında steril olarak yapıldı. Enjeksiyondan sonra retinal arter perfüzyonu ve intraoküler basınç kontrol edildi. İntravitreal enjeksiyon uygulandıktan 20 gün sonra PRF tedavisi yine 3 seansta aynı şekilde uygulandı. Her iki göz tutulumu olan 3 hastanın sağ veya sol gözü ayrı olarak kabul edildi. Hastalar IVB enjeksiyonu öncesinde, PRF tedavisi öncesinde ve PRF tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde en iyi

Tablo 1: Grupların FA'daki toplam sızdırma alanı ortalamaları.

FA'da sızdırma alanı (mm ²)	Başlangıç	PRF öncesi	1. ay	3. ay	6. ay
Grup 1	18.02±6.28	18.02±6.28	16.12±4.73	14.15±4.8	12.28±3.85
Grup 2	16.78±7.1	4.27±3.16	2.26±1.18	2.32±1.05	4.15±2.26

FA: Flöresein Anjiyografisi, PRF: Panretinal Fotokoagülasyon.

Tablo 2: Grupların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalamaları.

EİDGK (logMAR)	Başlangıç	PRF öncesi	1. ay	3. ay	6. ay
Grup 1	0.32±0.07	0.32±0.07	0.33±0.06	0.36±0.06	0.38±0.07
Grup 2	0.33±0.06	0.28±0.08	0.32±0.04	0.34±0.05	0.37±0.06

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, PRF: Panretinal Fotokoagülasyon.

düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), GİB, biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, renkli fundus fotoğrafı, FA bulguları ve FA'daki sızdırma alanları değerlendirildi. FA'daki sızdırma alanlarının ölçümleri resim üzerinde sızdırma alanlarının etrafı çizilip toplamları alınarak belirlendi. Tüm hastaların 6 aylık takip verileri değerlendirildi. Hem PRF'a hem de intravitreal enjeksiyona bağlı oluşabilecek sistemik ve lokal yan etkiler çalışma boyunca takip edildi.

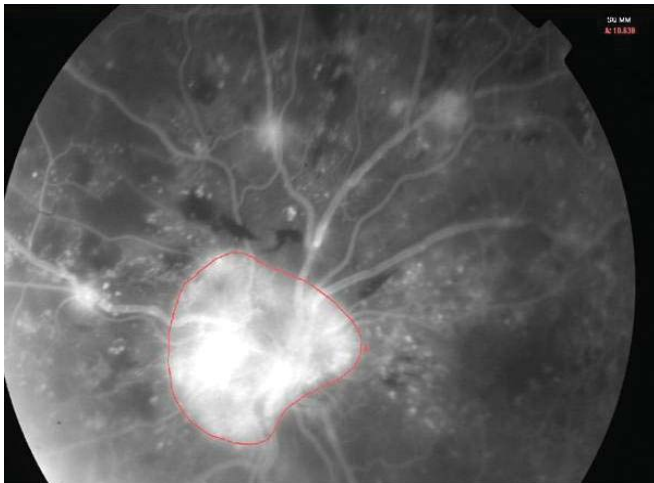
Elde edilen veriler 'SPSS' (statistical package for social sciences) for Windows '16.0' ortamında bilgisayara kaydedildi. Karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, ki kare testi, Wilcoxon testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güvenilirlikte yapıldı, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grup 1'de 5 erkek, 3 kadın hastanın toplam 10 gözüne sadece PRF uygulanırken Grup 2'de 4 erkek ve 4 kadın hastanın 9 gözüne IVB enjeksiyonu sonrası PRF uygulandı. Olguların yaş ortalaması Grup 1'de 68.3 ± 3.4 iken, Grup 2'de 71.4 ± 4.6 idi. Hastaların hepsi Tip 2 diyabet idi ve ortalama diyabet süreleri 12 ± 2 (5-15) yıl, ortalama HbA1c seviyeleri $\% 9.12 \pm 1.50$ idi. Cinsiyet, yaş, diyabet süreleri ve HbA1c seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi Grup 1'de 6 gözde erken, 4 gözde yüksek riskli PDR var iken grup 2'de 5 gözde erken 4 gözde ise yüksek riskli PDR mevcuttu. Hiçbir olguda intravitreal enjeksiyona bağlı glokom, üveit, katarakt, endoftalmi gibi bir komplikasyon görülmedi.

Optik disk ve retinal neovaskülarizasyonlardaki gelişme değerlendirildiğinde Grup 2'de enjeksiyon sonrası birinci haftadan itibaren klinik muayenede neovaskülarizasyonlarda azalma izlenirken 20. günde anjiyografide ölçülerek değerlendirilen toplam sızdırma alanında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.05$), (Tablo 1, Resim 1,2). Grup 1'de ise FA'daki sızdırma



Resim 1: Grup 2'deki olgunun tedavi öncesi FA'da sızıntı alanının görünümü.

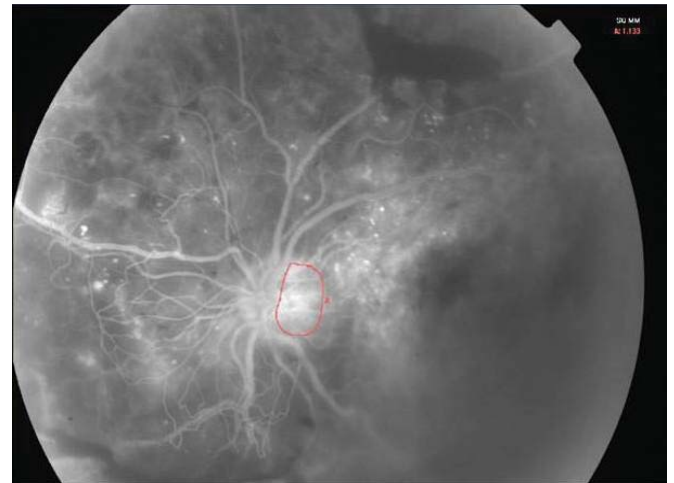
alanları başlangıç ile karşılaştırıldığında neovaskülarizasyonlardan sızıntıda 1. ayda hafif bir azalma olsa da farkın ancak 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaştığı ve 3. ay ve 6. aydaki sızdırma alanların başlangıca göre anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p < 0.05$), (Tablo 1, Resim 3,4). Her iki grup karşılaştırıldığında başlangıçta iki grup arasında toplam sızdırma alanı açısından fark yok iken, tedavi sonrası çalışmanın her döneminde Grup 2'deki neovaskülarizasyonlardan sızıntının grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Çalışma süresince 2 grup arasında EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 2), ($p > 0.05$). Ek olarak her iki grupta başlangıç ile kıyaslandığında EİDGK'de çalışmanın herhangi bir döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

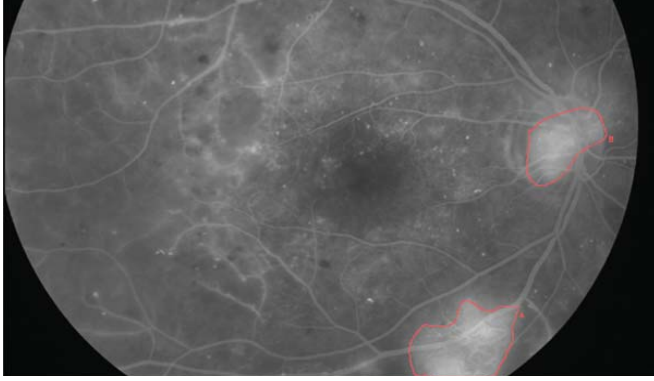
TARTIŞMA

Diyabetik Retinopati Çalışma Grubunun sonuçlarını yayınlamasından sonra panretinal fotokoagülasyon PDR tedavisi için ana tedavi seçeneği olmuştur.⁵ Şimdiye kadar bir çok hastada görmenin korunmasında ve tedavide etkili olduğu gösterilse de PRF temelde tahrip edici bir tedavidir; periferik görme alanı kaybı, gece görmeye bozulma gibi yan etkileriyle birlikte maküla ödeme yol açabilir ve görmeye geçici ya da kalıcı azalmaya sebep olabilir.^{6,7} Yine yoğun bir PRF'a rağmen retinopatisinde ilerleme görülen ve iris neovaskülarizasyonu gelişen olgular mevcuttur. Bu nedenlerle PRF'a alternatif olacak ya da sinerjistik etki gösterecek bir tedaviye ihtiyaç vardır.

Intravitreal ve subtenon triamsinolon asetonid (TA) enjeksiyonu PDR'de PRF'a ek bir tedavi olarak kullanılmıştır. Intravitreal TA kullanımının neovaskülarizasyonu azalttığı ve PDR'li hastalarda maküla kalınlığında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.^{8,9} Ancak TA kullanımı katarakt oluşumunu hızlandırmakta ve daha önemlisi glokoma neden olabilmektedir ki, bunlar muhtemel uzun dönem komplikasyonlara ve morbiditeye yol açabilir.¹⁰



Resim 2: Resim 1'deki olgunun IVB uygulandıktan sonra 20. gün FA görünümü.

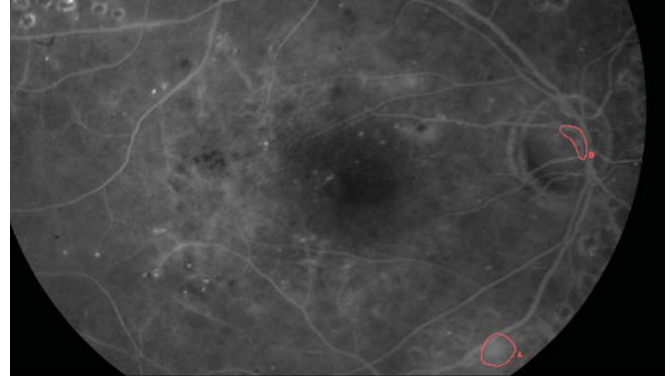


Resim 3: Grup 1'deki olgunun PRF öncesi FA'da sızıntı alanlarının görünümü.

Son yıllarda anti-VEGF tedavisi oküler neovaskülarizasyonların tedavisinde önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerman ve ark. vitreus VEGF seviyelerinin diyabetik retinopatili olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Polat ve ark. çalışmalarında bir anti-VEGF anti-kor olan bevacizumabın intravitreal enjeksiyonu sonrası proliferatif diyabetik retinopatili olgularda neovaskülarizasyonda azalma, fibröz dokuda artış ve kanamalarda azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir.¹² Bizim çalışmamızda da IVB enjeksiyonunun diyabetik retinopatili olguların retinal neovaskülarizasyonlarında daha ilk haftadan itibaren dramatik bir azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Avery ve ark. diyabete ikincil retina ve iris neovaskülarizasyonu olan olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 24 saat sonra bile anjiyografik sızıntıda azalma olduğunu ve klinik olarak neovasküler damarların gerilemeye uğradığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bevacizumab sonrası flöresein sızıntısı bir olguda 2 hafta gibi erken bir sürede tekrar oluşa da diğer olgularının yaklaşık 3 aylık takiplerinde tekrarlayan sızdırmanın görülmeyeceğini belirtmişlerdir.¹³ Tek doz IVB enjeksiyonu diyabetik hastalarda oldukça faydalıdır ancak etki süresi ve hastanın başlangıç düzeyine geri dönmesi sistemik faktörlere, en önemli olarak HbA1c seviyesine bağlıdır.¹⁴ Bu nedenle en etkili sonuç için hastaların diyabet regülasyonuna gereken önem verilmelidir.

Arevalo ve ark. PDR' li hastalarda IVB enjeksiyonu sonrası olguların bir kısmında 7-15 gün gibi kısa bir süre içerisinde bile neovaskülarizasyonda regresyon ve retina kalınlığında azalmayı tespit ettiklerini bildirmişlerdir.¹⁵ Biz de çalışmamızda IVB enjeksiyonunun etkisini tespit edebilmek için olgularımıza enjeksiyondan 20 gün sonra PRF tedavisi uyguladık.

Çalışmamızda 6 aylık takip esnasında EİDGK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı. Her ne kadar intravitreal avastin enjeksiyonu sonrası 20. günde olguların görme keskinliği ortalamasında hafif bir düzelme görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaşmadı ve iki grupta da EİDGK çalışma boyunca oldukça stabil seyretti. Ancak bir çok çalışmada intravitreal anti-anjiyojenik tedavi sonrası EİDGK'de artış bildirilmektedir.^{4, 15-17} Tonello



Resim 4: Resim 3'deki olgunun tedavi sonrası 6. ay FA görünümü.

ve ark. sadece PRF yaptıkları diyabetik olgularla PRF'a ek olarak bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları hastaların EİDGK'ni karşılaştırdıklarında çalışmamıza benzer şekilde iki grup arasında anlamlı bir fark oluşmadığını bildirmişlerdir. Çalışmalarını planlarken PRF'a ek olarak bevacizumab kullanımının hastalarında en azından makula ödemi gelişmesini engelleyeceğini öngördüklerini ancak her iki grupta da en azından önemli görme kaybına yol açacak makula ödemi oluşmadığını, bunun da muhtemelen lazer fotokoagülasyonu uygularken her seansta 800 spotu geçmemelerine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁸ Bizim çalışmamızda da PRF 3 seansta uygulanmıştır ve tek seansta çok fazla sayıda lazer şutu atılmasına özen gösterilmiştir. Ek olarak anti-anjiyojenik tedavi var olan vitreus hemorajisinin daha hızlı temizlenmesine neden olmaktadır.² Bu diğer çalışmalarda anti-VEGF tedavisi sonrası görme keskinliği artışında bir faktör olabilir. Bizim olgularımızın hiçbirinde hastanın görme keskinliğini etkileyecek yoğunlukta vitreus hemorajisi bulunmamaktaydı.

IVB enjeksiyonları retinal neovaskülarizasyonların gerilemesinde oldukça hızlı ve etkili görülse de etki geçicidir. Tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlar hasta açısından travmatik olabileceğinden hasta takibinin çalışmamızda olduğu gibi bevacizumab ile daha hızlandırılmış ve etkili hale getirilmiş şekilde PRF ile yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda intravitreal bevacizumab enjeksiyonuna ek olarak PRF ile oldukça etkili ve hızlı bir şekilde retinal neovaskülarizasyonlarda gerileme görüldüğü ancak EİDGK üzerine bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Vander JF, Duker JS, Benson WE, et al.: Long term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*. 1991;98:1575-1579.
2. Spaide RF, Fisher YL.: Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26:275-278.
3. Polat B, Batioğlu F.: Diyabetik retinopatide güncel tıbbi tedavi yaklaşımları. *Ret-Vit*. 2007;15:153-159.

4. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU.: Intravitreal bevacizumab (avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006;26:1006-1013.
5. Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol*. 1976;81:383-396.
6. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al.: Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2003;110:2386-2394.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766-85.
8. Zein WM, Noureddin BN, Jurdi FA, et al.: Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetate for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina*. 2006;26:137-142.
9. Bandello F, Polito A, Pognuz DR, et al.: Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:643-650.
10. Holland H, Tuvel B, Wong J, Sharma S.: Intravitreal triamcinolone acetate: a review of effectiveness and safety. *Evid Base Ophthalmol*. 2007;8:55-62.
11. Cerman E, Yenice Ö, Kozakoğlu H, et al.: Diyabetik retinopati- li olgularda serum ve vitreusta leptin ve VEGF seviyeleri. *Ret-Vit*. 2007;15:21-26.
12. Polat B, Batoğlu F, Astam N, Özmert E.: Diabetik retinopati tedavisinde intravitreal bevacizumab'ın etkinliği. *MN Oftalmol*. 2007;14:255-257.
13. Avery LR, Pearlman J, Pieramici DJ, et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:1695-1705.
14. Mirshahi A, Roohipour R, Lashay A, et al.: Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:263-269.
15. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye*. 2009;23:117-123.
16. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.
17. Mason JO, Yunker JJ, Vail R, Mcgwin G.: Intravitreal bevacizumab (avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2008;28:1319-1324.
18. Tonello M, Costa RA, Almeida FPP, et al.: Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol*. 2008;86:385-389.