

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonuna İkincil Gelişen Koroid Neovaskülarizasyonlarında İntravitreal Bevacizumab Tedavi Sonuçlarımız

Our Results of Intravitreal Bevacizumab Treatment for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration

Alper ŞENGÜL¹, Özgür ARTUNAY², Erdal YÜZBAŞIOĞLU², Rifat RAİSER¹, Amber ŞENEL¹, Halil BAHÇEÇİOĞLU³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonunda intravitreal bevacizumabın etkinliğini göstermek ve sonuçlarımızı bildirmek.

Gereç ve Yöntem: Yetmiş dokuz hastanın, 104 gözüne 528 intravitreal bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL) enjeksiyonu uygulanmıştır ve hastalar en az bir yıl süreyle takip edilmiştir. Her hastaya birer ay arayla 3 enjeksiyon yapıldıktan sonra hastaların görme keskinliği (GK), fundus florescein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçları değerlendirilerek enjeksiyon tekrarına karar verilmiştir.

Bulgular: ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliklerine göre 3. ayda 5 harf ve üzeri artma gösteren 48 göz (%46.2), değişim göstermeyen 50 göz (%48.1) ve 5 harf ve üzeri düşme gösteren 6 göz (%5.7) olduğu tespit edilirken 12. ay sonunda ayda 5 harf ve üzeri artma gösteren 43 göz (%41.3), değişim göstermeyen 53 göz (%50.9) ve 5 harf ve üzeri düşme gösteren 8 göz (%7.7) bulundu. OKT ile belirlenen maküla kalınlıklarına göre 3. ayda 100 µm ve üzeri azalma gösteren 75 göz (%72.1), değişme gözlenmeyen 23 göz (%22.1) ve maküla kalınlığında artma olan 6 göz (%5.8) olduğu bulunurken 12. ayda 100 µm ve üzeri azalma gösteren 70 göz (%67.3), değişme gözlenmeyen 27 göz (%26.0) ve maküla kalınlığında artma olan 7 göz (%6.7) tespit edildi. Göz başına düşen ortalama enjeksiyon sayısı 5.08 idi.

Sonuç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonunda intravitreal bevacizumab tedavisi ile anatomik ve fonksiyonel açıdan başarılı sonuçlar alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal bevacizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, neovaskülarizasyon.

ABSTRACT

Purpose: To report efficacy and our results of intravitreal bevacizumab injection for choroidal neovascularization due to age-related macula degeneration (ARMD).

Materials and Methods: One hundred four eyes of 79 patients were received 528 injections of 1.25 mg/0.05 mL intravitreal bevacizumab and followed at least one year. Every patient has received injections once a month for 3 consecutive months. Intravitreal reinjections of bevacizumab were administered according to visual acuity (VA) measurements, fundus fluorescein angiography (FFA) and optic coherens tomography (OCT) results.

Results: According to mean VA results, 48 eyes (46.2%) had an increase of 5 letters and more. Fifty eyes (48.1%) had no change and 6 eyes (5.7%) had a decrease of 5 letters and more in 3th month. After 12 month follow-up VA results were 43 eyes (41.3%) had an increase of 5 letters and more, 53 eyes (50.9%) had no change and 8 eyes (7.7%) had a decrease of 5 letters and more,. Central macular thickness (CMT) were; in 75 eyes (72.1%) decreased by 100 µm and more, in 23 eyes (22.1%) had no change and in 6 eyes (5.8%) increased by 100 µm and more in 3th month. After 12 month follow-up CMT results were 70 eyes (67.3%) decreased by 100 µm and more, 27 eyes (26.0%) had no change and 7 eyes (6.7%) increased by 100 µm and more.

Conclusions: Intravitreal bevacizumab provides significant anatomic and functional improvement compared baseline in choroidal neovascularization due to ARMD.

Key Words: Intravitreal bevacizumab, age related macula degeneration, neovascularization.

Ref-Vit 2010;18:18-22

Geliş Tarihi : 11/12/2009

Kabul Tarihi : 03/03/2010

Received : December 11, 2009

Accepted : March 03, 2010

- 1- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Asist. Dr.
- 2- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Yard. Doç. Dr.
- 3- İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.D., İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D.Assistant, İstanbul Bilim University, Avrupa Florence Nighthingale Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
ŞENGÜL A., ealper_sengul@yahoo.com
RAİSER R., rifatrasier@gmail.com
ŞENEL A., ambersenel@hotmail.com
- 2- M.D.Assistant Professor., İstanbul Bilim University, Avrupa Florence Nighthingale Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
ARTUNAY Ö., ozgurartunay@yahoo.com
YÜZBAŞIOĞLU E., erdalyuzbasioglu@yahoo.com
- 3- M.D. Professor, İstanbul Bilim University, Avrupa Florence Nighthingale Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
BAHÇEÇİOĞLU H., Halil@halilbahcecioglu.com

Correspondence: M.D.Assistant., Alper ŞENGÜL
Abide-i Hürriyet Caddesi No:290 Şişli Florence Nighthingale Hastanesi Göz Bölümü
İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), damar geçirgenliğini ve endotel fenestrasyonlarını arttıran bir moleküldür. Damar geçirgenliğinin artması interstisyumda protein birikmesine ve anjiyogenez için uygun bir ortamın oluşmasına sebep olur.¹ VEGF'in artan seviyesi maküler ödemin oluşmasına neden olur.² Ayrıca VEGF yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda³ ve diyabetik retinopatikteki⁴ neovaskularizasyonların oluşmasından sorumlu esas anjiyogenez uyarıcı maddedir. Son zamanlarda, retinal neovaskularizasyon⁵, koroidal neovaskularizasyon (KNV)⁶⁻⁸ ve maküla ödemi⁹ tedavisinde en yaygın kullanılan seçeneklerden biri VEGF'in VEGF antikorlarıyla baskılanmasıdır.

Intravitreal bevacizumab (İVB) (Avastin, Genetech) anjiyogenezin en önemli mediyatörlerinden vasküler endotelial büyüme faktör-A'nın (VEGF-A) tüm izoformlarını bağlayan, insana uyarlanmış, rekombinant monoklonal antikordur.¹⁰ Bevacizumab Şubat 2004'te metastatik kolorektal kanserlerde intravenöz olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç birliği (FDA) tarafından onaylanmıştır.^{11,12} İVB'nin off-label kullanımı ile eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD)^{7,13,18} diyabetik retinopatiye bağlı maküla ödeminde (DMÖ)¹⁹⁻²², santral retinal ven tıkanıklığına (SRVT) bağlı maküla ödeminde^{23,24}, retina ven dal tıkanıklığına (RVDT) bağlı maküla ödeminde^{25,26}, kistoid maküla ödeminde (KMÖ)^{27,28}, miyopik dejenerasyona bağlı KNV^{29,30}, retinitis pigmentosa ya bağlı maküla ödeminde³¹ ve neovasküler glomda³² anatomik ve fonksiyonel başarı sağlanmıştır. FDA onayı almış intravitreal anti-VEGF'lerle (Pegaptanib 2004'te ve Ranibizumab 2006'da) ilgili çok merkezli çalışmalar yürütülmüş ve bu uygulamanın başarısını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.³³⁻³⁶ Bununla Pegaptanib, Ranibizumab intravitreal kullanım için FDA onayı almış olsa da halen en yaygın kullanılan anti-VEGF off-label olmasına rağmen İVB'dir. Özellikle diğer VEGF inhibitörlerinin yüksek maliyeti hastaların tedavileri için İVB'yi tercih etmelerine sebep olmaktadır.³⁷

Çalışmamızın amacı yaş tip YBMD'de yaygın olarak kullanılan bir intravitreal anti-VEGF ajan olan İVB'nin hastalarımızdaki uygulama sonuçlarını bildirmek ve bu yolla ilacın etkililiğini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2006-Haziran 2008 tarihleri arasında kliniğimizde neovasküler YBMD sebebiyle İVB uygulanan ve en az 12 ay takip edilen 79 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların ortalama yaşı 67.83 ± 9.03 idi.

Çalışmaya dahil edilen 54 hastanın tek gözüne (%68.4), 25 hastanın her iki gözüne (%31.6) İVB enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar kliniğimize başvurduklarında ayrıntılı göz muayeneleri yapılmış, göz içi basınçları kaydedilmiştir. Kontrolsüz glomu olan hastalar ça-

alışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen gözlerden 33'ü (%31.7) psödo fakik, 66'sı (%63.5) fakik, 5'i (%4.8) afakikti.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ETDRS eşeliyle ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİGK) 20/40 ile 20/400 arasında olması, FFA'da KNV veya maküla ödemi gösteren sızıntı olması, OKT ile saptanan subretinal sıvı, kistik makülopati veya en az 250 μ m maküler kalınlık bulunması olarak belirlenmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; daha önceden maküla dejenerasyonu sebebiyle tedavi görülmesi, foveayı ilgilendiren diskiform skar ve koroid neovaskularizasyonu dışında gelişen hemoraji varlığı, görme keskinliğini düşürebilecek herhangi başka bir hastalık, kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik damar hastalığı varlığı, gebelik şüphesi, kronik böbrek yetmezliği ve kanama diyatezi bulunması olarak belirlenmiştir.

Hastalara ilk 3 ay boyunca her ay 1.25 mg/0.05 mL İVB enjekte edildi. Hastalar bir yıl boyunca her ay takip edildi. Her vizitte hastaların EİGK, ETDRS eşeliyle ölçüldü, ön segmentin biyomikroskopik muayenesi, fundus muayenesi ve OKT yapıldı. FFA ise iki ayda bir yapıldı. Hastaların EİGK, OKT VE FFA sonuçlarına göre enjeksiyon tekarrarına karar verildi.

Tekrar enjeksiyon için OKT'de subretinal sıvının veya kistik yapıların sebat etmesi veya tekrar etmesi, OKT'de ölçülen son santral maküla kalınlığında 100 μ veya daha fazla artma olması, yeni oluşan KNV, yeni ortaya çıkan hemoraji, son kaydedilen görme keskinliğinden 5 harf ve daha fazla olan kayıp, FFA'da sızıntının sebat etmesi kriterleri arandı. Herhangi bir tromboemboli problemi ile karşılaşmamak için her vizitte hastaların arteriyel kan basınçları ölçüldü ve hastalar üç ayda bir dahiliye kliniği ile konsülte edildi.³⁸

Göz içi enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Topikal uygulanan propakaini takiben göz kapakları, kirpikler ve konjonktiva%5'lik povidon iyotla temizlendi. Kapakları açık tutmak için yerleştirilen spekulum takıldıktan sonra bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL), limbustan psödo fakik ve afakik gözlerle 3.5 mm, fakik gözlerde 4 mm uzaktan üst temporal kadrandan intravitreal olarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile kinolon grubu bir topikal antibiyotik günde 4 defa kullanılmak üzere verildi. Bütün intravitreal uygulamalar aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Hastaların görme keskinlikleri ETDRS eşeliyle ölçüldü. Enjeksiyonlar sonucunda hastaların görme keskinliği değişimleri; 5 harf ve üzeri artma gösterenler, görme keskinlikleri değişmeyenler ve 5 harf ve üzeri azalış gösterenler olarak 3 grupta değerlendirildi. ETDRS eşeline göre görme keskinliği değişmeme kriteri 5 harften daha az artma gösterenler ve 5 harften daha az azalma gösterenler olarak alındı. OKT sonuçlarına göre maküla kalınlığında 100 μ ve üzeri azalma gösterenler, maküla kalınlığı değişmeyenler ve maküla kalınlığında artma göste-

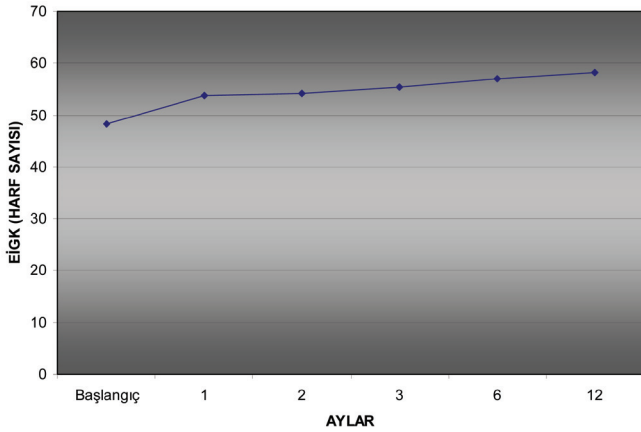
renler olarak 3 gruba ayırdı. Maküla kalınlığında değişim kriteri olarak 100 μ 'dan daha az azalma alındı. FFA sonuçlarına göre ise; bulgularında gerileme olanlar ve değişim olmayanlar olarak iki gruba ayırdı.

BULGULAR

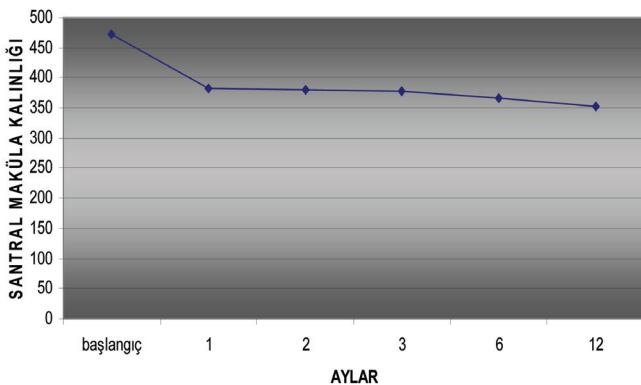
Çalışma kapsamına dahil edilen 104 gözün 65'i predominant klasik KNV (%62.5), 39'u minimal klasik ve okkült KNV (%37.5) idi.

ETDRS eşeliyle ölçülen ortalama en iyi görme keskinliği (EİGK) enjeksiyon öncesi 48.3 harf (20/100⁻²) bulunurken 1. ayda ölçülen EİGK 53.8 harf (20/80⁻¹), 3. ayda ölçülen EİGK 55.3 harf (20/80) ve 12. ayda ölçülen EİGK 58.2 (20/63⁻²) bulundu. 12 ayda ortalama kazanılan harf sayısı 9.9 harfti ($p < 0.005$) (Grafik 1). ETDRS eşeli ile ölçülen görme keskinliklerine göre 3. ayda 5 harf ve üzeri artma gösteren 48 göz (%46.2), değişim göstermeyen 50 göz (%48.1) ve 5 harf ve üzeri düşme gösteren 6 göz (%5.7) olduğu tespit edilirken 12. ay sonunda 5 harf ve üzeri artma gösteren 43 göz (%41.4), değişim göstermeyen 53 göz (%50.9) ve 5 harf ve üzeri düşme gösteren 8 göz (%7.7) bulundu (Grafik 2). EİGK'da en fazla artma 1. ayda görüldü (5.5 harf).

Hastaların ortalama maküla kalınlığı tedavi öncesi 472.36 \pm 64.28 μ m, 1. ayda ortalama maküla kalınlıkları 383.24 \pm 52.32 μ m, 3. ayda ortalama maküla kalınlıkları



Grafik 1: Hastaların EİGK'lerinin aylar içerisindeki değişimi.



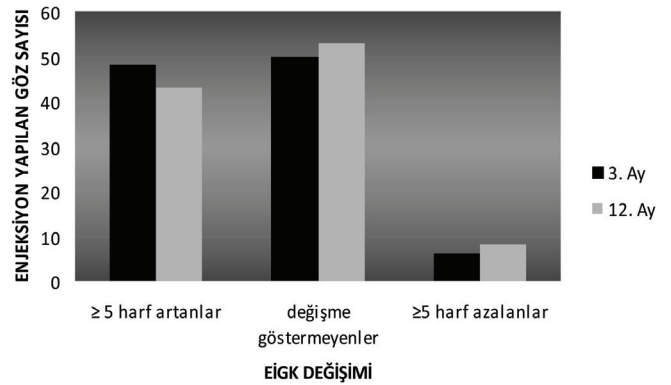
Grafik 3: Santral maküla kalınlığının aylar içerisindeki değişimi.

rı 378.42 \pm 12.24 μ m ve 12. ayda ortalama maküla kalınlıkları 352.38 \pm 54.32 μ m bulundu. 12 ay sonunda ortalama maküla kalınlığındaki düşme 119.98 \pm 10.34 μ m olarak tespit edildi ($p < 0,005$), (Grafik 3). OKT ile belirlenen maküla kalınlıklarına göre 3. ayda 100 μ m ve üzeri azalma gösteren 75 göz (%72.1), değişim göstermeyen 23 göz (%22.1) ve maküla kalınlığında artma olan 6 göz (%5.8) olduğu bulunurken 12. ayda sırasıyla 70 göz (%67.3), 27 göz (%26.0) ve 7 göz (%6.7) tespit edildi (Grafik 4), Maküler kalınlıkta en fazla düşme birinci ayda görüldü (89.12 μ m).

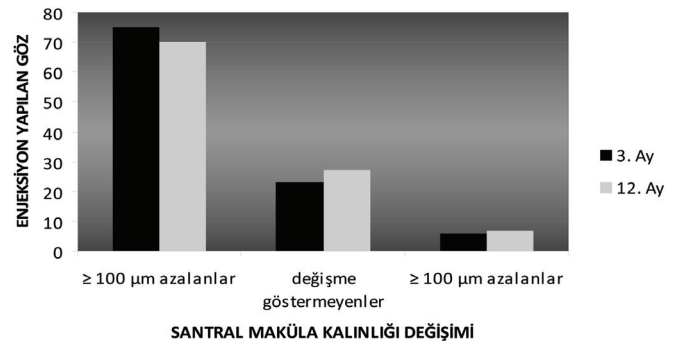
Enjeksiyon yapılan gözlerin 1 yıllık takibinde, 3 enjeksiyon yapılan 19 göz (%18.3), 4 enjeksiyon yapılan 21 göz (%20.2), 5 enjeksiyon yapılan 29 göz (%27.9), 6 enjeksiyon yapılan 21 göz (%20.2), 7 enjeksiyon yapılan 7 göz (%6.7) ve 8 ve üzeri enjeksiyon yapılan 7 göz (%6.7) tespit edildi (Grafik 5). Göz başına düşen ortalama enjeksiyon sayısı 5.08 idi.

Başlangıçta 104 gözün hepsinin FFA'sında kaçak vardı (%100). FFA bulgularında gerileme olan 98 göz (%94.2) ve gerileme olmayan 6 göz (%5.8) tespit edildi.

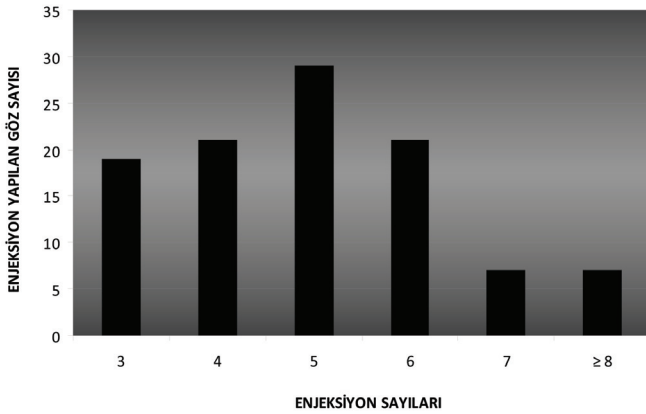
Uygulanan 528 enjeksiyonun 5'inde subkonjonktival kanama (%0.9) ve 2'sinde enjeksiyona bağlı ciddi üveitik reaksiyon (%0.4) gelişti. Subkonjonktival kanama tedavisiz iyileşirken, enjeksiyona bağlı üveitik reaksiyon 1 haftalık topikal steroid kullanımıyla iyileşti.



Grafik 2: 3. ve 12. aylardaki EİGK değişimi gösteren göz sayıları.



Grafik 4: 3. ve 12. aylarda santral maküla kalınlığı değişimi gösteren göz sayısı.



Grafik 5: Enjeksiyon yapılan gözlerin enjeksiyon sayılarına göre dağılımı.

TARTIŞMA

2005 yılında Michels ve ark. 5 mg/kg sistemik bevacizumab infüzyonuyla 9 YBMD hastasında vizyon artışı sağladıklarını bildirmiştir.³⁹ Hastalara verilen ilk infüzyon sonrası ikişer hafta arayla, bir veya iki infüzyon daha vererek hastaların ortalama görme keskinliklerinde, 1. haftada 8 harf, 12. haftada 12 harf artma sağlanmıştır. Ortalama santral maküla kalınlıklarında 1. haftada 157µm 12. haftada 177 µm azalma bulunmuştur.

Rosenfeld ve ark. bir YBMD hastasına 1.0 mg İVB enjekte ederek 1 hafta içinde subretinal sıvının tamamen çözüldüğünü ve maküler kontürün normale döndüğünü OKT ile göstermiştir. Hastanın görme keskinliğinin ve maküla kalınlığının 4 hafta stabil kaldığını bildirmiştir.⁴⁰ Avery ve ark. subfoveal neovasküler YBMD'si bulunan 79 hastanın 81 gözünde yaptığı çalışmada, hastaların gözüne maküler ödem, subretinal sıvı veya PED gerilemeye kadar 1.25 mg İVB enjeksiyonları yapılmıştır. İlk 4 haftada 81 gözün 30'unda tam rezolüsyon olurken kalan 51 gözün 25'i 8. haftada normale dönmüştür. Hastaların ortalama EİGK, 8 haftada 20/200'den 20/80 seviyesine çıkmıştır.⁴¹

YBMD'ye ikincil oluşan neovaskülarizasyonu bulunan 17 hastanın 17 gözüne 2.5 mg İVB uygulayan, Bashshur ve ark., 12 hafta sonunda hastaların ortalama EİGK'nin 20/200'den 20/50'ye çıktığını ve %24 gözde EİGK'nin 20/50'den daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir.⁴² Hastaların ortalama maküla kalınlıklarının 362 µm'den 211 µm'ye gerilediğini ve %76 gözde subretinal sıvının tamamen gerilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca verilen 2.5 mg İVB'ye rağmen herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

İlk üç aylık enjeksiyonun etkinliğini araştıran Melamud ve ark. 36 hastanın 37 gözünde yaptıkları çalışmada İVB uygulaması öncesi 301 µm olan maküla kalınlığının 3 enjeksiyon sonrası 194 µm'ye düştüğü bildirilmiştir.⁴³ Fakat tedavisiz 3 ay takip edilen hastaların tümünde maküler kalınlık artışı tespit edilmiştir.

Pan-American Collaborative Retina Study (PANCORES) çalışmasında 63 YBMD'ye bağlı gelişen KNV hastasının 63 gözüne uygulanan en az 1 İVB enjeksiyonunu (1.25 mg veya 2.5 mg) uygulanmıştır.⁴⁴ Göz başına uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı 3.5 bulunmuştur. Ortalama EİGK tedavi öncesi 20/320 iken, tedavi sonrası 20/200 bulunmuştur. Santral maküla kalınlığı ise tedavi öncesi 389.2±149.6 µm iken 241.3±76.7 µm'ye gerilemiştir.

Çalışmamızda kullandığımız ilk üç uygulama sonrası OKT, FFA ve görme keskinliği sonuçlarına göre enjeksiyon uygulama rejiminin bir benzeri, değişken doz intravitreal ranibizumabın etkinliği, uygulama sıklığı ve güvenilirliliğinin araştırıldığı Pronto çalışmasında kullanılmıştır. Oniki ay sonunda ortalama görme keskinliğinin 56.2 harften 65.5 harfe çıktığı (9.3 harflik artma) tespit edilmiştir. Ortalama santral retina kalınlığı ise, 393.9 µm'den 216.1 µm'ye gerilediği saptanmıştır (177.8 µm'lik düşme). İki yılda ortalama 9.9 enjeksiyon yapılmış ve yıllık ortalama hasta başına 5.0 enjeksiyon bulunmuştur.⁴⁵

Bizim çalışmamızda ise; ortalama kazanılan harf sayısı 9.9 harf, ortalama maküla kalınlığındaki azalma 119.98±10.34 µm ve ortalama enjeksiyon sayısı 5.08 bulunmuştur. Hastalarımızın 1 yıllık takibi sonunda %93.3'ünde vizyon azalması saptanmamıştır. Hastaların %18.3'ünde (19 göz) ilk 3 enjeksiyondan sonra enjeksiyon tekrarına ihtiyaç duyulmamıştır. Sadece 1 gözde (%0.9) her ay enjeksiyon tekrarına ihtiyaç duyulmuştur.

Bu sonuçlar ışığı altında İVB neovasküler YBMD tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. İlk üç enjeksiyon sonrası, OKT, FFA ve görme keskinliği sonuçlarına göre tekrar enjeksiyon kararı almak, hastaların kazanmış oldukları vizyonlarını korumada ve hastalara uygulanan enjeksiyon sayısını azaltmada etkili bir yöntemdir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Avastin (Product monograph): Gardiner-Caldwell Communications Mississauga, Ontario: Hoffmann-La Roche Ltd. 2005.
2. 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.
3. Ng EW, Adamis AP.: Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-368.
4. 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.
5. Avery RL.: Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina.* 2006;26:352-354.
6. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;113:363-372.
7. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al.: Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:249-256.

8. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Sanchez JG, et al.: Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up. *Retina*. 2008;28:1387-1394.
9. Forte R, Cennamo G, Vecchio EC, et al.: Bevacizumab in macular edema: functional and anatomic changes in a prospective case series. *Retina*. 2009;29:941-948.
10. Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:581-611.
11. Mulcahy MF, Benson AB.: III. Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5:997-1005.
12. FDA Medwatch. Barron H.: Genentech. Important drug warning [letter]. Available at: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Avastin_dearhcp.pdf. Accessed October 10, 2005.
13. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA.: Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:331-335.
14. Reichel E.: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization and cystoid macular edema: a cost-effective treatment? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:270-271.
15. Spaide RF, Laud K, Fine H, et al.: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383-390.
16. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-372.
17. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Sanchez JG, et al.: Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up. *Retina*. 2008;28:1387-1394.
18. Kır N.: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda bevacizumab. *Ret-Vit*. 2007;15:46-49.
19. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.
20. Spaide RF, Fisher YL.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26:275-278.
21. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:1695-705.
22. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al.: Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114:743-750.
23. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB.: Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion [letter]. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:555-556.
24. 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.
25. Aytug B, Yanyali A, Nohutcu AF.: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab T Off Gaz. 2009;39:121-128.
26. Kuspecı T, Inan UU, Yavas G, et al.: Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminde intravitreal bevacizumab (avastin) enjeksiyonunun uzun dönem sonuçları *Ret-Vit*. 2009;17:88-92.
27. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA.: Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: The Pan-American Collaborative Retina Study Group Results *Ophthalmology*. 2009;116:1481-1487.
28. Barone A, Prascina F, Russo V, et al.: Successful treatment of pseudophakic cystoid macular edema with intravitreal bevacizumab. *J. Cataract Refract Surg*. 2008;34:1210-1212.
29. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al.: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:94-100.
30. Karaçorlu SA, Şentürk F, Özdemir H, et al.: Patolojik miyopiye bağlı subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olgularında intravitreal bevacizumab tedavisi. *Ret-Vit*. 2008;16:29-32.
31. Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, et al.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) injection in Retinitis Pigmentosa. *Curr Eye Res*. 2009;34:231-237.
32. Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, et al.: Simultaneous intravitreal and intracameral injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:259-264.
33. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.: MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.
34. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al.: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
35. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al.: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-248.
36. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al.: A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am. J. Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
37. Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol*. 2006;142:141-143.
38. Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, et al.: The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension. *Eye*. 2009;23:1714-1718.
39. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al.: Systemic bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration Twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112:1035-1047
40. 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.
41. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-372.
42. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR et al.: Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: The second year of a prospective study. *Am. J. Ophthalmol*. 2009;148:59-65.
43. Melamud A, Stinnett S, Fekrat S.: Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab: efficacy of three consecutive monthly injections *Am. J. Ophthalmol*. 2008;146:91-95.
44. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Sanchez JG et al.: Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up *Retina*. 2008;28:1387-1394.
45. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al.: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:566-583.