

Biến đổi nồng độ VEGF thủy dịch do tiêm Bevacizumab nội nhãn trong điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh biến chứng

Vũ Tuấn Anh^{1*}, Nguyễn Tuấn Thanh Hảo²

¹Bệnh viện Mắt Trung ương

²Bệnh viện Mắt Đà Nẵng

Ngày nhận bài 14/5/2021; ngày chuyển phản biện 20/5/2021; ngày nhận phản biện 21/6/2021; ngày chấp nhận đăng 28/6/2021

Tóm tắt:

Bài báo này nghiên cứu sự biến đổi nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch (VEGF) trong thủy dịch trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab điều trị võng mạc đái tháo đường (ĐTĐ) tăng sinh biến chứng. Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp tiền cứu, can thiệp lâm sàng trên 48 mắt (29 bệnh nhân) bị biến chứng võng mạc ĐTĐ tăng sinh có chỉ định tiêm Bevacizumab nội nhãn tại Bệnh viện Mắt Đà Nẵng. Mẫu thủy dịch được lấy ngay trước và 1 tuần sau tiêm nội nhãn 1,25 mg Bevacizumab. Kết quả cho thấy, nồng độ VEGF thủy dịch trước tiêm là $474,23 \pm 361,32$ pg/ml giảm xuống chỉ còn $16,96 \pm 18,11$ pg/ml ($p=0,000$) ở tất cả các mắt sau tiêm 1 tuần; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ VEGF giữa các nhóm bệnh theo mức độ xuất huyết dịch kính, theo tình trạng bong võng mạc co kéo, theo tăng sinh xơ. Như vậy, có thể thấy rõ vai trò của thuốc kháng VEGF trong điều trị bệnh.

Từ khóa: Bevacizumab, bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh biến chứng, VEGF.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

Bệnh võng mạc ĐTĐ giai đoạn tăng sinh là giai đoạn bệnh lý nặng, tiến triển của bệnh võng mạc ĐTĐ. Cơ chế bệnh sinh là do tắc vi mạch võng mạc, dẫn đến thiếu máu võng mạc và thoát dịch ra khỏi lòng mạch võng mạc. Khi võng mạc thiếu máu, sẽ tiết ra nhiều Cytotoxin trong đó có yếu tố tăng sinh tân mạch (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) vào buồng dịch kính, là yếu tố chính gây ra tân mạch [1-3]. Khi tân mạch vỡ gây ra một loạt các biến chứng như xuất huyết dịch kính, tăng sinh xơ, bong võng mạc co kéo. Phương pháp điều trị là phẫu thuật cắt dịch kính, giải phóng co kéo rất phức tạp, có nhiều nguy cơ, nhất là chảy máu trong mổ [2].

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc.) là một trong những thuốc kháng VEGF được sử dụng phổ biến trong điều trị bệnh võng mạc ĐTĐ. Bevacizumab tiêm nội nhãn làm giảm nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch, gây thoái triển tân mạch võng mạc ở bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh, giảm nguy cơ chảy máu trong phẫu thuật [2-4].

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã cho thấy, tiêm Bevacizumab nội nhãn làm giảm đáng kể nồng độ VEGF cả trong dịch kính và thủy dịch ở bệnh võng mạc ĐTĐ và có sự liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với mức độ bệnh võng mạc ĐTĐ [3, 5, 6]. Các nghiên cứu trước đây có đo nồng độ VEGF bằng cách lấy bệnh phẩm trong dịch kính [3, 4], tuy nhiên việc lấy mẫu dịch kính rất phức tạp, khó có thể

lấy nhiều lần. Một số tác giả cũng đã nghiên cứu nồng độ VEGF trong thủy dịch, cho phép đánh giá dễ dàng hơn và có thể làm nhiều lần [1, 3, 5].

Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng của Bevacizumab trong điều trị bệnh lý võng mạc ĐTĐ, trong đó sử dụng Bevacizumab tiêm trước phẫu thuật nhằm tránh biến chứng trong và sau mổ. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào về nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch ở bệnh võng mạc do ĐTĐ. Trong khuôn khổ thời gian và nguồn lực chưa cho phép, các tác giả tiến hành nghiên cứu này trước hết nhằm so sánh nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab ở bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh có biến chứng

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh có biến chứng xuất huyết dịch kính, bong võng mạc co kéo, tăng sinh xơ trước võng mạc có chỉ định tiêm Bevacizumab nội nhãn đến khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt Đà Nẵng từ 1/2016 đến 5/2018.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hay đột quỵ, bệnh nhân dị ứng với Bevacizumab, đang có nhiễm trùng cấp tính tại mắt và bộ phận phụ thuộc, đã tiêm các thuốc nội nhãn như Triamcinolone, các thuốc ức chế VEGF (bao gồm cả Bevacizumab và một số thuốc khác),

*Tác giả liên hệ: Email: vta.oph@gmail.com

Changing of the vascular endothelial growth factor concentration in aqueous humor before and after intravitreal injection of Bevacizumab adjuvant treating complicated proliferative diabetic retinopathy

Tuan Anh Vu^{1*}, Tuan Thanh Hao Nguyen²

¹Vietnam National Institute of Ophthalmology

²Da Nang Eye Hospital

Received 14 May 2021; accepted 28 June 2021

Abstract:

This article studies the changing of concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) from the aqueous humor sample, before and after intravitreal injection of Bevacizumab, for treatment of complicated proliferative diabetic retinopathy (PDR) and the correlation with clinical features. This study was implemented with prospective and interventional case series; 1.25 mg of Bevacizumab was injected into the vitreous cavity to treat PDR in 48 eyes of 29 patients. Aqueous humor samples were obtained before intravitreal injection of Bevacizumab and one week after. Study results showed: VEGF concentration decreased from 474.23 ± 361.32 pg/ml to 16.96 ± 18.11 pg/ml ($p=0.000$) at all eyes after one-week injection. There were no differences in levels of VEGF among groups according to the vitreous haemorrhage, tractional retinal detachment, and retinal fibrosis. Therefore, the study exhibited a better understanding of the role of anti-VEGF in the adjuvant treatment of complicated PDR.

Keywords: Bevacizumab, complicated proliferative diabetic retinopathy, VEGF.

Classification number: 3.2

đã laser võng mạc, đã phẫu thuật dịch kính trong vòng 3 tháng trước khi nghiên cứu, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: phương pháp thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

Tiến hành nghiên cứu:

- Khám xác định bệnh nhân có bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh có biến chứng như xuất huyết dịch kính, bong võng mạc co kéo, tăng sinh xơ trước võng mạc có chỉ định tiêm Bevacizumab nội nhãn.

+ Tình trạng xuất huyết dịch kính: chúng tôi chia thành 4 nhóm theo phân độ của DRVS [4]: i) độ 0: không có xuất huyết dịch kính; ii) độ 1: xuất huyết dịch kính nhẹ, có thể soi rõ chi tiết đáy mắt; iii) độ 2: xuất huyết dịch kính trung bình, có thể soi được đáy mắt nhưng không rõ chi tiết; iv) độ 3: xuất huyết dịch kính nặng, không thể soi được đáy mắt.

+ Tình trạng tăng sinh xơ được chia thành 4 nhóm [7]: i) độ 0: không có tăng sinh xơ; ii) độ 1: rất ít màng xơ trước võng mạc nhẹ, có thể giống như màng trước võng mạc; iii) độ 2: màng xơ trước võng mạc rõ ràng màu trắng nhô nhẹ vào buồng dịch kính; iv) độ 3: màng xơ trước võng mạc rõ ràng màu trắng nhô nhiều hẳn vào buồng dịch kính.

+ Tình trạng bong võng mạc co kéo được chia thành 2 nhóm: i) không bong võng mạc co kéo; ii) có bong võng mạc co kéo.

+ Tình trạng tăng sinh võng mạc được chia thành 2 nhóm [2, 5]: i) tiến triển: xuất hiện những tân mạch là những mạch máu trước võng mạc nhiều nhánh có tưới máu; ii) yên lặng: tăng sinh võng mạc đã thoái triển hoàn toàn hoặc chỉ có những mạch xơ không có tưới máu hoặc mô xơ hiện diện.

- Khám võng mạc và mắt gồm: đo thị lực, khám bán phần trước, chụp ảnh đáy mắt không chuẩn bị, chụp mạch huỳnh quang, chụp OCT hoàng điểm trước và sau tiêm 1 tuần.

- Lấy mẫu bệnh phẩm thủy dịch (0,2 ml) trước và sau tiêm Bevacizumab 1 tuần, ngay trước khi tiêm nội nhãn và ngay trước khi mổ cắt dịch kính, sau đó đo nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch ở 2 thời điểm đó bằng phương pháp định lượng elisa với kit elisa mã số DVE00 (R&D System).

Xử lý số liệu: số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, sử dụng test T-student, kiểm định Pearson, giá trị p, tỷ lệ % để so sánh, xác định sự khác biệt và tìm

mối liên quan.

Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội; Hội đồng Khoa học, Hội đồng Y đức Bệnh viện Mắt Đà Nẵng.

- Tất cả các bệnh nhân và người nhà bệnh nhân đều được giải thích, tư vấn kỹ về bệnh, hướng điều trị, tác dụng không mong muốn có thể gặp, mục đích của nghiên cứu. Chỉ đưa vào danh sách những bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các trường hợp không đồng ý tham gia nghiên cứu không bị phân biệt đối xử.

- Tất cả bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu đều được quyền điều trị và theo dõi.

Kết quả

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 48 mắt của 29 bệnh nhân.

Đặc điểm mẫu bệnh nhân nghiên cứu (bảng 1, 2 và 3)

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu.

Đặc điểm	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất - Lớn nhất
Tuổi (năm)	53,17±7,97	33-70
Giới tính (nam/nữ)	14/15	-
ĐTĐ (type 1/type 2)	4/25	-
Thời gian mắc ĐTĐ (năm)	12,24±6,40	1-24
Glucose máu đói (mmol/l)	8,15±2,41	4,50-13,20
HbA1c (%)	7,76±2,16	3,90-15,00

Bảng 2. Sự khác biệt về nồng độ VEGF (pg/ml) theo mức độ xuất huyết dịch kính.

Nồng độ VEGF		p
Xuất huyết dịch kính	Trung bình ± SD	
Độ 0 (n=19)	411,62±235,98	0,406
Độ 1 (n=11)	683,02±514,39	
Độ 2 (n=7)	416,28±424,11	
Độ 3 (n=11)	410,49±280,40	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ VEGF giữa 4 nhóm chia theo mức độ xuất huyết dịch kính (p=0,406).

Bảng 3. Sự khác biệt về nồng độ VEGF (pg/ml) theo tình trạng bong võng mạc co kéo.

Nồng độ VEGF		p
Bong võng mạc co kéo	Trung bình ± SD	
Có (n=8)	358,52±336,74	0,135
Không (n=40)	497,38±365,63	

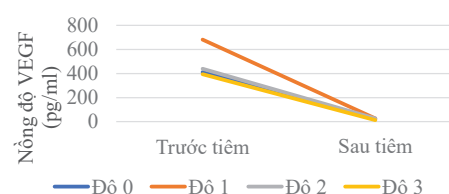
Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ VEGF giữa 2 nhóm bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh có bong võng mạc và không có bong võng mạc co kéo (p=0,135).

So sánh nồng độ VEGF trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab (bảng 4, hình 1)

Bảng 4. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở tất cả bệnh nhân nghiên cứu.

Nồng độ VEGF (pg/ml)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	p
Trước tiêm	474,23±361,32	0,000
Sau tiêm	16,96±18,11	

Nồng độ VEGF sau tiêm giảm so với trước tiêm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,000).



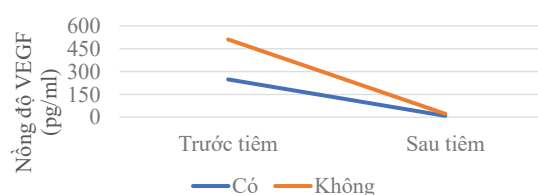
Hình 1. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo mức độ xuất huyết dịch kính.

Ở cả 4 nhóm bệnh phân loại theo mức độ xuất huyết dịch kính, nồng độ VEGF sau tiêm đều giảm (hình 1), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước tiêm (p lần lượt = 0,000; 0,003; 0,018; 0,003).

Bảng 5. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo tình trạng xuất huyết dịch kính.

Xuất huyết dịch kính	Nồng độ VEGF		p
	Trước tiêm	Sau tiêm	
Không (n=19)	411,62±235,98	15,53±16,52	0,000
Có (n=29)	515,26±423,01	17,89±19,3	0,000

Nồng độ VEGF giảm sau tiêm thuốc 1 tuần có ý nghĩa ở cả 2 nhóm xuất huyết dịch kính và không xuất huyết dịch kính (p=0,000) (bảng 5).

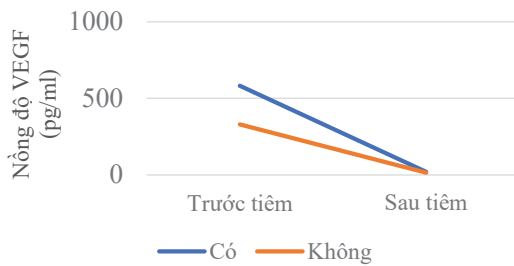


Hình 2. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo tình trạng bong võng mạc co kéo.

Ở cả 2 nhóm có và không có bong võng mạc co kéo, nồng độ VEGF sau tiêm đều giảm so với trước tiêm (hình 2) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,012 và p=0,000).

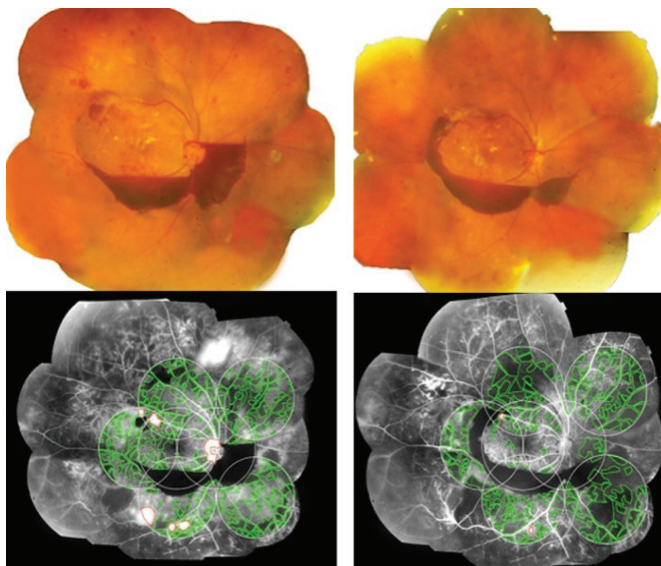
Bảng 6. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh xơ.

Tăng sinh xơ	Nồng độ VEGF		p
	Trước tiêm	Sau tiêm	
Có (n=24)	581,46±434,63	19,60±22,41	0,000
Không (n=13)	330,23±185,92	13,64±12,07	0,001



Hình 3. Nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh xơ.

Trong số 48 mắt bệnh võng mạc do ĐTD tăng sinh có 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 3 nên không thể soi được đáy mắt, do đó không thể khảo sát được tình trạng tăng sinh xơ ở 11 mắt này. Nghiên cứu trên 37 mắt còn lại có thể soi rõ đáy mắt cho thấy có 24 mắt có tăng sinh xơ và 13 mắt chưa có tăng sinh xơ (bảng 6, hình 3). Ở cả 2 nhóm có hay không có tăng sinh xơ, nồng độ VEGF sau tiêm đều giảm rõ rệt so với trước tiêm, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,000$ và $p=0,001$). Hình 4 cho thấy thay đổi trước và sau tiêm của một bệnh nhân nữ, 60 tuổi.



Hình 4. Kết quả trước và sau tiêm Bevacizumab ở một bệnh nhân nữ, 60 tuổi, mắt phải. Bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh có xuất huyết dịch kính (hình trái: trước tiêm, hình phải: sau tiêm; ảnh trên: chụp không tiêm thuốc cản quang, ảnh dưới: chụp mạch huỳnh quang).

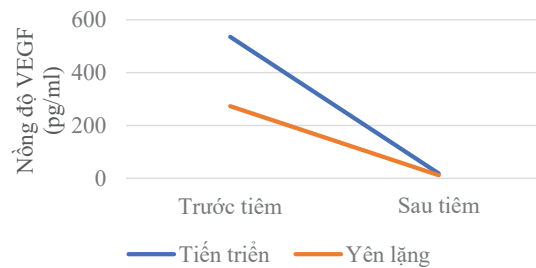
Bảng 7. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo tình trạng bong võng mạc co kéo.

Bong võng mạc co kéo	Nồng độ VEGF		p
	Trước tiêm	Sau tiêm	
Có (n=8)	358,52±336,74	8,76±11,61	0,012
Không (n=40)	497,38±365,63	18,60±18,82	0,000

Giữa 2 nhóm có bong võng mạc và không bong, nồng độ VEGF sau tiêm 1 tuần đều giảm và có ý nghĩa ($p=0,012$; $0,000$) (bảng 7).

Bảng 8. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh võng mạc.

Tăng sinh võng mạc	Nồng độ VEGF		p
	Trước tiêm	Sau tiêm	
Tiến triển (n=31)	535,72±392,03	18,66±19,30	0,000
Yên lặng (n=6)	273,44±258,99	11,55±20,84	0,028



Hình 5. Nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh võng mạc.

Trong số 48 mắt bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh, có 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 3 nên không thể soi được đáy mắt, do đó cũng không thể khảo sát được tình trạng tăng sinh võng mạc ở 11 mắt này. Nghiên cứu trên 37 mắt có bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh cho thấy, có 31 mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc tiến triển và chỉ có 6 mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc yên lặng (bảng 8). Ở 31 mắt của nhóm tăng sinh võng mạc tiến triển, nồng độ VEGF trước tiêm là $535,72\pm392,03$ pg/ml, giảm xuống rõ rệt sau tiêm chỉ còn $18,66\pm19,30$ pg/ml (hình 5), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,000$). Ở 6 mắt của nhóm tăng sinh võng mạc yên lặng, nồng độ VEGF trước tiêm là $273,44\pm258,99$ pg/ml, giảm xuống rõ rệt sau tiêm còn $11,55\pm20,84$ pg/ml (bảng 8), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,028$) (hình 5).

Bàn luận

Nồng độ VEGF thủy dịch trước tiêm trung bình là $474,23\pm361,32$ pg/ml đã giảm xuống chỉ còn $16,96\pm18,11$ pg/ml sau tiêm nội nhãn 1 tuần. Kết quả tương tự cũng đã được công bố bởi nhiều tác giả khác trên thế giới [5, 6, 8].

Sự khác biệt này cũng xảy ra ở từng nhóm bệnh nhân phân loại theo mức độ xuất huyết dịch kính, theo tình trạng bong võng mạc co kéo. Bevacizumab khi được tiêm vào buồng dịch kính có thời gian bán hủy là 4,32 ngày [5]. Khi tiêm nội nhãn Bevacizumab được sử dụng như liệu pháp hỗ trợ cho phẫu thuật cắt dịch kính, thuốc thường được tiêm cách khoảng 3 đến 14 ngày trước khi phẫu thuật. Vì thế các phẫu thuật viên thường chọn thời điểm sau tiêm 1 tuần, vừa để phát huy tối đa tác dụng của thuốc, vừa có thể lấy bệnh phẩm định lượng nồng độ VEGF [7, 8].

Nồng độ yếu tố VEGF tăng cả trong dịch kính và thủy dịch ở bệnh võng mạc ĐTD tiến triển [1, 3, 4]. Nghiên cứu này đo nồng độ VEGF trong thủy dịch vì lấy mẫu thủy dịch dễ dàng và an toàn hơn nhiều so với lấy mẫu dịch kính, và cũng là xu thế nghiên cứu mới [5]. Những nghiên cứu khác trên thế giới cũng đã cho thấy tiêm nội nhãn thuốc kháng VEGF làm giảm đáng kể nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh [2, 3, 5].

Mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với tình trạng xuất huyết dịch kính ở bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh cũng vẫn còn chưa rõ ràng. Nghiên cứu của A.P. Adamis và cộng sự (1994) [4] cho rằng có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với xuất huyết dịch kính ở bệnh võng mạc ĐTD và điều này là hợp lý do xuất huyết dịch kính có liên quan với tân mạch võng mạc. Tuy nhiên, hầu hết những nghiên cứu mới sau này đều cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn không có mối liên quan với mức độ xuất huyết dịch kính, có thể vì xuất huyết dịch kính còn có thể tự tiêu một phần theo thời gian. Nghiên cứu của H. Funatsu và cộng sự (2004) [2] trên 61 mắt mắc bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh trong đó có 33 mắt có xuất huyết dịch kính cho thấy, không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với mức độ xuất huyết dịch kính với $p=0,3001$. Nghiên cứu của Anna Praidou và cộng sự (2009) [9] trên 33 mắt mắc bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh cũng cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với mức độ xuất huyết dịch kính. Kết quả nghiên cứu này là phù hợp với kết quả của những nghiên cứu mới trước đây.

Khi bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh tiến triển, sự co kéo những nguyên bào sợi trong màng xơ mạch trước võng mạc gây bong võng mạc co kéo, co kéo hoàng điểm và có thể kèm rách võng mạc. Tăng sinh tế bào đệm dẫn đến hình thành màng xơ mạch. Khi màng xơ mạch co kéo sẽ gây bong võng mạc co kéo. Kết quả nghiên cứu này cho thấy nồng độ VEGF không có liên quan với tình trạng bong võng

mạc là phù hợp với kết quả của những nghiên cứu khác trên thế giới [8, 9].

Kết luận

Nồng độ VEGF trong thủy dịch giảm đáng kể sau tiêm nội nhãn Bevacizumab 1 tuần ở nhóm bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh có biến chứng. Qua đó bước đầu cho thấy vai trò điều trị của Bevacizumab trong việc hỗ trợ phẫu thuật. Hướng nghiên cứu tiếp theo trong thời gian tới là cần đánh giá mối liên quan giữa nồng độ VEGF với kích thước và khối lượng tân mạch võng mạc nhằm tối ưu hóa quá trình phẫu thuật điều trị bệnh (liều lượng, thời gian).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] H. Funatsu, H. Yamashita, et al. (2002), "Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema", *Am. J. Ophthalmol.*, **133**(1), pp.70-77.
- [2] H. Funatsu, H. Yamashita, et al. (2004), "Risk evaluation of outcome of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy based on vitreous levels of vascular endothelial growth factor and angiotensin II", *Br. J. Ophthalmol.*, **88**, pp.1064-1068.
- [3] H. Funatsu, H. Yamashita, et al. (2005), "Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients", *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **243**(1), pp.3-8.
- [4] A.P. Adamis, J.W. Miller, et al. (1994), "Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy", *Am. J. Ophthalmol.*, **118**(4), pp.445-450.
- [5] O. Sawada, H. Kawamura, et al. (2007), "Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy", *Arch. Ophthalmol.*, **125**(10), pp.1363-1366.
- [6] C. Costagliola, A. Daniele, et al. (2013), "Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and adiponectin in patients with type 2 diabetes before and after intravitreal bevacizumab injection", *Exp. Eye. Res.*, **110**, pp.50-54.
- [7] J.K. Li, F. Wei, et al. (2015), "Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab", *Int. J. Ophthalmol.*, **8**(6), pp.1202-1206.
- [8] Y. Suzuki, K. Suzuki, et al. (2014), "Effects of intravitreal injection of bevacizumab on inflammatory cytokines in the vitreous with proliferative diabetic retinopathy", *Retina.*, **34**(1), pp.165-171.
- [9] Anna Praidou, et al. (2009), "Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy", *Curent Eye Research*, **34**, pp.152-161.