

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG**

Sari kepustakaan : Penggunaan Anti-*Vascular Endothelial Growth*
Factor dalam Terapi Glaukoma Neovaskular
Penyaji : Magdalena Purnama Soeprajogo
Pembimbing : DR. dr.Andika Prahasta, SpM.,(K), MKes

Telah diperiksa dan disetujui oleh
Pembimbing

DR. dr.Andika Prahasta, SpM.,(K), MKes

Jumat, 26 April 2019

Pukul 07.30 WIB

I. Pendahuluan

Glaukoma neovaskular memiliki karakteristik berupa pertumbuhan pembuluh darah baru pada iris dan sudut bilik mata depan yang menyebabkan peningkatan tekanan intraokular (TIO). Etiologi yang mendasari terjadinya neovaskularisasi pada glaukoma neovaskular adalah keadaan hipoksia di retina yang memicu faktor angiogenesis yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang mengakibatkan terjadinya neovaskularisasi.^{1,2}

Insiden glaukoma neovaskular lebih tinggi pada laki – laki dibandingkan dengan perempuan. Glaukoma neovaskular banyak terjadi pada usia tua dengan perkiraan 46.16% pada orang yang berusia 60 tahun – 70 tahun. Prevalensi penyakit retina yang berhubungan dengan glaukoma neovaskular adalah 36% pada oklusi vena sentral retina, 32% pada retinopati diabetik proliferasif dan 13% pada sindroma iskemik okular.^{1,2}

Penatalaksanaan glaukoma neovaskular terutama ditujukan untuk menurunkan TIO dan mengurangi iskemik retina yang meliputi terapi medikamentosa dan bedah. Terapi bedah saat ini yaitu laser, filtrasi dan pemasangan implant memiliki hasil yang tidak memuaskan akibat komplikasi pasca bedah. Penelitian terhadap penggunaan anti-VEGF sebagai terapi adjuvan glaukoma neovaskular memberikan hasil yang baik dalam menurunkan tekanan intraokular dan regresi neovaskularisasi pasca bedah glaukoma. Kombinasi terapi bedah glaukoma dengan anti-VEGF memberikan hasil yang optimal pada terapi glaukoma neovaskular saat ini. Tujuan makalah ini adalah untuk memahami tentang efek penggunaan anti-VEGF pada terapi glaukoma neovaskular.^{1,2}

II. Glaukoma Neovaskular

Glaukoma neovaskular adalah glaukoma sekunder sudut tertutup yang progresif dengan prognosis visual yang buruk. Glaukoma neovaskular pertama kali dijelaskan oleh Weiss *et al* pada tahun 1963 sebagai glaukoma yang berhubungan dengan neovaskularisasi pada iris dan sudut bilik mata anterior yang menyebabkan peningkatan TIO. Glaukoma neovaskular merupakan akibat dari keadaan iskemik retina yang menstimulasi faktor-faktor angiogenik seperti VEGF, kemudain

menyebabkan tumbuhnya pembuluh darah baru dan jaringan fibrosa di atas iris dan sudut bilik mata depan. Neovaskularisasi secara khas berkembang dari tepi pupil ke sudut bilik mata depan.^{2,3}

Glaukoma neovaskular memiliki tiga tahap progresifitas. Tahap pertama yaitu *rubeosis iridis* ditandai dengan neovaskularisasi iris (NVI) dengan atau tanpa neovaskularisasi sudut (NVA) dan TIO normal. Tahap kedua yaitu sudut terbuka dengan *iridis rubeosis* ringan sampai sedang dengan atau tanpa NVA, disertai jaringan fibrovaskular pada anyaman trabekular dan TIO meningkat. Tahap ketiga yaitu sudut tertutup akibat kontraksi jaringan fibrovaskular disertai dengan NVI dan NVA sedang sampai berat dan peningkatan TIO yang tinggi.^{2,3}

Tujuan penatalaksanaan glaukoma neovaskular adalah mengatasi kelainan yang mendasari stimulus neovaskularisasi dan mengendalikan TIO. Hipoksia jaringan memicu produksi VEGF yang mengakibatkan terjadinya proses angiogenesis. Konsentrasi VEGF dalam *aqueous humor* 40 kali lebih tinggi pada pasien dengan glaukoma neovaskular daripada pasien glaukoma primer sudut terbuka dan 113 kali lebih tinggi daripada pada pasien katarak. Kadar VEGF yang meningkat pada glaukoma neovaskular memiliki peranan penting dalam penggunaan terapi anti VEGF sebagai terapi adjuvant glaukoma neovaskular.^{2,3}

2.1 Anti VEGF

Vascular endothelial growth factors adalah faktor angiogenik kuat yang merupakan glikoprotein homodimer. Keluarga VEGF endogen terdiri dari VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, dan *placenta growth factor* (PlGF). *Vascular endothelial growth factors*-A merupakan mediator angiogenik dominan yang memiliki lima isoform yaitu 121, 145, 165, 189, dan 206 asam amino. *Vascular endothelial growth factors* 165 (VEGF₁₆₅) adalah isoform dominan dan berperan dalam neovaskularisasi. Setiap VEGF akan berikatan dengan *vascular endothelial growth factors receptors* (VEGFR)-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3 untuk mengaktifkan jalur angiogenesis.^{3,4}

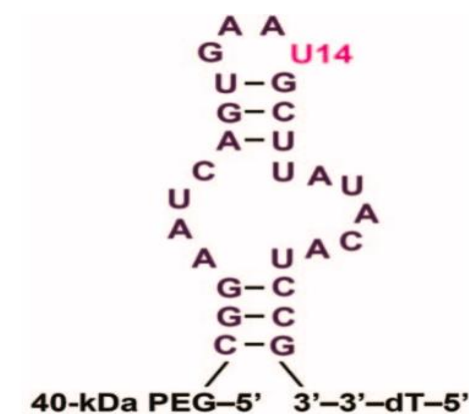
Peran VEGF dalam angiogenesis yaitu stimulasi pertumbuhan endotel pembuluh darah, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, migrasi fibroblast

dan proliferasi kolagen. Keadaan hipoksia akan meningkatkan produksi VEGF yang menunjukkan kebutuhan metabolik jaringan memicu angiogenesis untuk mempertahankan nutrisi dan oksigenasi ke jaringan hipoksia melalui proliferasi pembuluh darah baru. Efek VEGF pada penyembuhan luka yang utama adalah pembentukan jaringan fibrosis yang mengakibatkan pembentukan jaringan parut. Setiap isoform VEGF aktif terhadap pertumbuhan endotel pembuluh darah yang normal dan patologi serta mempengaruhi permeabilitas pembuluh darah. *Vascular endothelial growth factors* mempengaruhi pembentukan jaringan fibrosis dan deposit kolagen dalam penyembuhan luka yang normal. Angiogenesis memiliki peran penting dalam berbagai kondisi patologis sehingga inhibitor angiogenik menjadi fokus terbaru pada terapi anti-VEGF.^{3,4,5}

Anti-VEGF mengikat VEGF atau VEGFR untuk menghambat angiogenesis. Agen anti-VEGF pada saat ini digunakan sebagai terapi kelainan mata yang diterapkan khusus dalam terapi glaukoma neovaskular. Anti VEGF yang digunakan dapat berupa antibodi atau protein yaitu pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab, dan aflibercept yang memiliki afinitas berbeda – beda.^{2,3}

2.1.1 Pegaptanib

Pegaptanib (*Macugen*) merupakan aptamer RNA selektif yang mengikat isoform VEGF₁₆₅ untuk menghambat ikatan dengan VEGFR. Pegaptanib memiliki berat molekul 50. kDa dan merupakan aptamer yang dimodifikasi untuk mengurangi angiogenesis, permeabilitas pembuluh darah dan inflamasi.



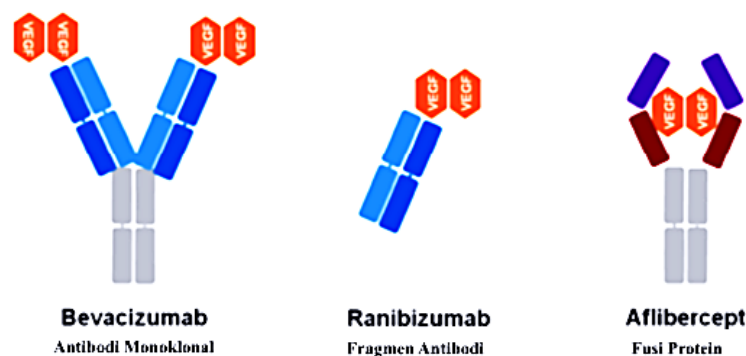
Gambar 2. Struktur Pegaptanib

Dikutip dari : Duker JS¹¹

Pegaptanib diekresikan melalui ginjal dan tidak menimbulkan respons imunogenik. Selektivitas pegaptanib mengakibatkan regresi neovaskularisasi dengan resiko traksi retina yang minimal dibandingkan dengan agen anti-VEGF lainnya yang mengakibatkan traksi retina “*crunch*”. Pegaptanib disetujui oleh *United States (US) Food and Drug Administration (FDA)* pada tahun 2004 sebagai terapi *age related macular degeneration (AMD)* dengan dosis 0.3 mg injeksi intravitreal setiap 6 minggu.^{3,4}

2.1.2 Ranibizumab

Ranibizumab (*Lucentis*) adalah anti-VEGF pertama khusus untuk terapi okular yang berikatan yang menghambat VEGF-A. Ranibizumab memiliki berat molekul 48 kDa yang merupakan fragmen antibodi monoklonal sehingga dapat melewati seluruh lapisan retina dan dihasilkan dari *Escherichia coli*. Ranibizumab disetujui oleh US FDA pada tahun 2006 sebagai terapi okular. Dosis penggunaan ranibizumab yang disetujui dalam terapi AMD neovaskular, edema makula diabetik, retinopati diabetik, edema makula yang disertai oklusi vena retina dan neovaskular sekunder akibat miopia patologis adalah 0.5 mg injeksi intravitreal setiap bulan.^{4,5}



Gambar 2. Struktur Anti-VEGF dalam Terapi Okular

Dikutip dari : Guerrero VA¹²

2.1.3 Bevacizumab

Bevacizumab (*Avastin*) adalah rekombinan dari antibodi monoklonal yang berikatan dengan VEGF-A dan memiliki berat molekul 140 kDa. Bevacizumab disetujui oleh FDA pada tahun 2005 untuk terapi kanker kolorektal tetapi saat ini

disetujui untuk mengobati kanker seperti angiosarkoma, kanker servik, kanker endometrium, kanker ovarium, glioblasoma, karsinoma sel ginjal, kanker kolorektal, dan kanker paru-paru sel kecil. Bevacizumab diproduksi oleh sel ovary *Chinese hamster* yang dapat penetrasi ke retina. Bevacizumab adalah alternatif *off-label* untuk agen anti-VEGF lainnya yang terbukti efektif untuk mengobati kelainan okular.^{4,5,6}

2.1.4 Aflibercept

Aflibercept (*Eylea*) adalah protein fusi terglykosilasi yang menyatukan domain ekstraseluler VEGFR-1 dan VEGFR-2 dengan immunoglobulin G. Aflibercept memiliki berat molekul 115 kDa yang mengikat VEGF-A, VEGF-B, dan PlGF dan menunjukkan afinitas yang lebih tinggi untuk VEGF-A jika dibandingkan dengan agen anti-VEGF sebelumnya. Aflibercept diproduksi oleh sel ovary *Chinese hamster* yang dapat penetrasi pada seluruh lapisan retina. Aflibercept disetujui oleh FDA tahun 2011 sebagai terapi AMD neovaskular, edema makula setelah oklusi vena retina, edema makula diabetik, retinopati diabetik dan neovaskularisasi koroid sekunder miopia.^{4,6}

2.2 Anti-VEGF dalam Glaukoma Neovaskular

Vascular Endothelial Growth Factor memiliki peranan dalam stimulasi fisiologis angiogenesis untuk memulihkan oksigenasi ke jaringan ketika aliran darah tidak mencukupi selama perkembangan embrionik atau setelah cedera jaringan. Keadaan overekspresi VEGF akan mengakibatkan pembentukan pembuluh darah yang patologis. Peningkatan kadar VEGF intraokular dapat ditemukan pada kondisi patologis yaitu neovaskularisasi atau peradangan, seperti retinopati diabetik proliferatif, glaukoma neovaskular, uveitis atau degenerasi makula terkait usia.^{3,6,7}

Pemberian awal agen anti-VEGF dalam terapi glaukoma neovaskular umumnya adalah injeksi intravitreal. Penelitian Waisbourd *et al* menunjukkan keberhasilan anti-VEGF dalam regresi neovaskularisasi setelah pemberian topikal empat kali sehari dari bevacizumab. Beberapa penulis telah melaporkan regresi

neovaskularisasi segmen anterior setelah injeksi bevacizumab ke dalam segmen anterior. Faktor penyulit pemberian anti-VEGF pada injeksi intravitreal adalah peningkatan TIO yang sangat tinggi sehingga pemberian intravitreal akan meningkatkan volume intravitreal. Pasien dengan peningkatan TIO harus diterapi terlebih dahulu sampai TIO mencapai normal dan dapat ditoleransi atau dilakukan parasentesis ruang anterior saat injeksi intravitreal. Pemberian anti-VEGF intravitreal lebih banyak digunakan dibandingkan pemberian subkonjungtival atau intrakameral karena agen anti-VEGF lebih cepat hilang setelah injeksi subkonjungtival atau intrakameral dibandingkan dengan injeksi intravitreal sehingga lebih efektif untuk mengatasi iskemia retina.^{6,7,8}

Pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF dapat dilakukan bersama *Panretinal photocoagulation* (PRP). *Panretinal photocoagulation* merupakan *gold standar* terapi glaukoma neovaskular saat ini untuk jangka panjang setelah pemberian anti-VEGF. *Panretinal photocoagulation* akan menghancurkan jaringan retina iskemik dan mengurangi kebutuhan oksigen di retina sehingga mengurangi stimulus angiogenesis. *Panretinal photocoagulation* efektif untuk terapi glaukoma neovaskular tahap awal ketika sudut bilik mata anterior terbuka dan memiliki kelemahan yaitu pasien mengalami nyeri akibat peningkatan TIO dan menyebabkan kematian sel-sel retina yang sehat. Pada tahap sudut bilik mata anterior tertutup oleh neovaskular dan membran fibrovaskular akan menyebabkan terbentuknya sinekia anterior perifer yang menetap, sehingga diperlukan intervensi bedah dengan operasi glaukoma.^{2,7,8}

Glaucoma drainage device (GDD) implan lebih dipilih sebagai intervensi bedah pada glaukoma neovaskular karena keberhasilannya tidak dipengaruhi oleh proses peradangan. Bedah trabekulektomi memiliki resiko kegagalan karena peradangan pada bleb. Operasi filtrasi glaukoma dengan metode apa saja menjadi sulit karena pembuluh neovaskular bersifat rapuh dan mudah berdarah walaupun dengan manipulasi yang kecil sehingga menyebabkan terbentuknya hifema dan bekuan darah.^{5,8}

Injeksi agen anti-VEGF menyebabkan regresi neovaskularisasi pada NVI dan NVA dari 70% sampai 100% dalam 48 jam pertama dan dipertahankan selama 4

sampai 10 minggu. Mekanisme penurunan TIO dengan terapi anti-VEGF pada glaukoma neovaskular adalah regresi neovaskularisasi, penurunan permeabilitas pembuluh dan mengurangi membran fibrovaskular sehingga meningkatkan drainase pada anyaman trabekular. Pada keadaan sudut tertutup oleh sinekia anterior penurunan TIO merupakan akibat dari jaringan trabekular yang tersisa akibat regresi neovaskularisasi.^{3,8,9}

2.2.1 Injeksi Intravitreal Anti-VEGF

Injeksi intravitreal anti-VEGF memberikan hasil yang baik dalam terapi glaukoma neovaskular tetapi terdapat efek samping seperti peningkatan tekanan intraokular. Pada injeksi intravitreal anti-VEGF jangka panjang dapat mengakibatkan peningkatan TIO. Peningkatan TIO jangka panjang diduga disebabkan oleh molekul dengan berat molekul tinggi merusak anyaman trabekular dengan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF yang berulang.^{9,10,11}

Penelitian Rohrbache Ignatz *et al* tahun 2017 pada pasien dengan AMD, oklusi vena retina sentral dengan edema makula dan edema makula diabetik dengan rata-rata TIO awal 16.7 mmHg terdapat peningkatan TIO segera setelah injeksi intravitreal anti-VEGF (ranibizumab) dengan rata-rata 39.98 mmHg dan penurunan TIO pada 30 menit dengan rata-rata 18.11 mmHg. Penelitian Ansari EA *et al* tahun 2017 pada pasien hipertensi okular dan glaukoma didapatkan peningkatan TIO segera sementara sebesar 58% setelah injeksi anti-VEGF intravitreal (ranibizumab) dan penurunan TIO pada 5 menit setelah injeksi anti-VEGF.^{9,10}

2.2.2 Injeksi Intrakameral Anti-VEGF

Pemberian obat melalui injeksi intrakameral pada umumnya memiliki waktu paruh dan durasi yang lebih pendek daripada injeksi melalui intravitreal. Injeksi intrakameral anti-VEGF dapat diberikan pada kondisi media keruh, memiliki komplikasi vitreoretinal minimal, dan efek penurunan TIO lebih baik daripada injeksi intravitreal. Penelitian Ha Yun H *et al* tahun 2017 dalam studi retrospektif menunjukkan pemberian injeksi intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) menyebabkan penurunan TIO, NVI dan NVA pada pasien glaukoma neovaskular dengan cepat dalam jangka waktu satu minggu, kemudian pada jangka waktu satu

1 bulan tetap terdapat penurunan NVA dan NVA, serta pada jangka waktu 3 bulan tetap terdapat penurunan NVI. Pada 19 dari 26 mata (73%) menjalani operasi glaukoma dalam 12 bulan dan pada 3 bulan terdapat 15 dari 19 mata (79%) menjalani operasi glaukoma paska injeksi intrakameral anti-VEGF dan ditemukan kerusakan sel endotel kornea yang tidak signifikan.^{12,13}

Hosny *et al* melaporkan terdapat penurunan jumlah sel endotel dan hexagonalitas setelah injeksi intracameral bevacizumab, tetapi tidak terdapat edema kornea yang signifikan secara klinis. Grover *et al* melaporkan penurunan yang besar konsentrasi VEGF pada cairan akuos dan penurunan TIO yang signifikan setelah pemberian injeksi anti-VEGF (bevacizumab).^{12,13}

2.2.3 Kombinasi GDD Implant dengan Anti-VEGF

Glaucoma drainage device (GDD) implant merupakan pilihan terapi bedah yang tepat pada glaukoma neovaskular refraktori dan yang tidak responsif terhadap medikamentosa karena keberhasilannya yang baik dan tingkat komplikasi pasca operasi yang rendah bila dibandingkan dengan trabekulektomi pada mata yang meradang. Penelitian Noor Nina A dkk tahun 2017 melaporkan pasien glaukoma neovaskular yang menjalani kombinasi GDD implant dengan anti-VEGF (bevacizumab) intravitreal intraoperatif memiliki tingkat keberhasilan yang lebih tinggi yaitu 66,7% dibandingkan dengan kelompok kontrol 56,7%. Kelompok dengan kombinasi anti-VEGF memiliki TIO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol pada satu bulan dan tiga bulan, meskipun perbedaannya tidak terbukti signifikan secara statistik. Evaluasi TIO akhir pada kelompok dengan kombinasi anti-VEGF lebih rendah dari pada kelompok kontrol, masing-masing 12,0 mmHg dan 16,3 mmHg.^{12,14}

2.2.4 Kombinasi Trabekulektomi dengan Anti-VEGF

Trabekulektomi memiliki risiko kegagalan yang tinggi pada terapi glaukoma neovaskular dalam mengontrol TIO disebabkan oleh adhesi bleb oleh NVA. Anti-VEGF dapat mengurangi proliferasi fibroblast dan pembentukan jaringan parut setelah operasi filtrasi glaukoma. Liu Lan *et al* tahun 2016 melakukan penelitian pada pasien glaukoma neovaskular yang menjalani operasi kombinasi

trabekulektomi dengan anti-VEGF (ranibizumab) intravitreal post operasi satu minggu didapatkan TIO menurun secara signifikan pada minggu ke-1 15,2 mmHg, bulan ke-1 16,9 mmHg, bulan ke-3 20,3 mmHg dan bulan ke-6 19,7 dibandingkan dengan TIO awal 57,1 mmHg).^{12,15}

2.2.5 Kombinasi PRP dengan Anti-VEGF

Penelitian Duker *et al* dalam studi retrospektif membandingkan 23 mata yang mendapatkan terapi kombinasi PRP dengan injeksi bevacizumab intravitreal dan PRP saja. Pada kelompok kombinasi terdapat regresi neovaskularisasi 100% dibandingkan kelompok PRP saja 17% dan waktu regresi yang lebih cepat pada kelompok kombinasi 12 hari dibandingkan PRP saja 127 hari serta penurunan TIO secara signifikan pada kelompok kombinasi dibandingkan dengan kelompok PRP saja. Penelitian Ehlers *et al* membandingkan kombinasi PRP dan intraviteal anti-VEGF (bevacizumab) dengan PRP saja memberikan hasil yaitu terdapat penurunan TIO dengan cepat dan regresi neovaskularisasi pada kelompok dengan terapi kombinasi. Penelitian Zhou Ai Y *et al* tahun 2016 terhadap pasien diabetik retinopati proliferasif yang menjalani kombinasi PRP dengan anti-VEGF dan PRP saja didapatkan penurunan TIO tidak signifikan yaitu 14,5 mmHg menjadi 15,3 mmHg.^{12,16}

III. Simpulan

Glaukoma neovaskular merupakan glaukoma sekunder yang penyebab utamanya adalah iskemik retina. Keadaan iskemik retina mengakibatkan hipoksia jaringan yang akan menginduksi proses angiogenesis dan pembentukan jaringan fibrovaskular oleh VEGF. VEGF merupakan faktor yang berperan dalam patofisiologi glaukoma neovaskular sehingga banyak penelitian yang dilakukan untuk menemukan terapi adjuvan anti-VEGF dalam mengurangi neovaskularisasi.

Anti-VEGF sebagai terapi adjuvan glaukoma neovaskular memberikan hasil yang baik dalam mengurangi neovaskularisasi, menghambat pembentukan jaringan fibrotik dan penurunan TIO. Pemberian anti-VEGF yang sering digunakan adalah melalui intravitreal. Anti-VEGF dalam tindakan bedah glaukoma digunakan

sebagai kombinasi dengan GDD implant dan trabekulektomi karena memberikan hasil pasca operasi yang lebih baik dari pada operasi glaukoma saja.

DAFTAR PUSTAKA

1. Duker JS, Liang MC. Anti-VEGF use in ophthalmology. USA: SLACK Incorporated;2017. Hlm.167-91.
2. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini SA, Costa DC *et al.* Neovascular glaucoma: a review. Rodrigues *et al.* Int J Retin Vitro (2016) 2:26.
3. Duker JS, Liang MC. Anti-VEGF use in ophthalmology. USA: SLACK Incorporated;2017. Hlm.11-25.
4. Kahook MY. Neovascular glaucoma. Dalam: Yanoff M, Duker JS, editor. Ophthalmology. Edisi ke-5. USA: Elsevier Health Sciences; 2019.hlm.1081-4.
5. Kim M, Lee C, Payne R, Yue BYJT, Chang JH, Ying H. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: A review. Survey of ophthalmology. 2015; 60(6): 524-35.
6. Labbe A, Baudouin C. Modulation of wound healing: choice of antifibrosis therapies. Dalam: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. Glaucoma. Edisi ke-2. USA: Elsevier Health Sciences; 2015.hlm.894-905
7. American Academy of Ophthalmology. Section 10: Glaucoma. Dalam: Basic and clinical science course. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2018. hlm. 98-103.
8. Guerrero VA, Gonzalez L, Feijoo JG, Fernandez LM, Frances FS, Vanrell RH *et al.* Current perspective on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma. Adv Ther. 2017; 34: 378-95.
9. Slabaugh M, salim S. Use of anti-VEGF agents in glaucoma surgery. Hindawi Jop. 2017; 2017.
10. Palma C, Kim D, Singh AD, Singh A. Neovascular glaucoma. Dalam. Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. Glaucoma. Edisi ke-2. USA: Elsevier Health Sciences; 2015.hlm.425-31.
11. Rohrbacher I, Souza ESMV. Analysis of intraocular pressure variation after intravitreal injection of ranibizumab. Rev Bras Oftalmol. 2018; 77 (1): 34-7.
12. Ansari EA, Huraira H. Intravitreal Ranibizumab/ Lucentis (IVTL) injections in Glaucoma patients-Intraocular Pressure (IOP) elevation and the use of Anterior Chamber Paracentesis (ACP). Int J Clin Exp Ophthalmol. 2017; 1: 33-41.
13. Ha JY, Lee TH, Sung MS, Park SW. Efficacy and Safety of Intracameral Bevacizumab for Treatment of Neovascular Glaucoma. Korean J Ophthalmol 2017;31(6):538-47.
14. Noor NA, Mustafa S, Artini W. Glaucoma drainage device implantation with adjunctive intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma: 3-year experience. Clinical Ophthalmology 2017;11 1417–22.

15. Liu L, Xu Y, Wang X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:65.
16. Zhou AY, Zhou CJ, Yao J, Quan YL, Ren BC, Wang JM. Panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(12): 1772-8.