

## 토끼에서 근절제술 후 베바시주맙 결막하주사 효과

우경진<sup>1</sup> · 이경숙<sup>1</sup> · 최동규<sup>2</sup> · 최미영<sup>1</sup>

충북대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 한림대학교 의과대학 강남성심병원 안과학교실<sup>2</sup>

**목적:** 토끼에서 근절제술 후 bevacizumab의 결막하주사가 수술 부위의 결막과 근육에 미치는 영향을 알아보았다.

**대상과 방법:** 백색 토끼 5마리의 두 눈에 상직근과 하직근을 5.0 mm씩 절제하였다. 우안의 수술 부위에 각각 2.5 mg의 bevacizumab을 결막하주사하여 실험군으로 정하였으며, 절제술만 시행한 좌안을 대조군으로 정하였다. 술 후 2, 4주째 5명의 검사자가 결막의 충혈 및 부종 정도를 육안으로 관찰하여 0-4점으로 분류하였다. 술 후 4주째 근부착력을 측정된 후, 조직검사를 통해 결막 염증, 근육의 염증과 섬유화 정도를 0-4점으로 분류하였다.

**결과:** 술 후 2주째와 4주째의 결막 충혈 및 부종 정도 결과는 검사자 5명 사이에 상관성이 높았으며( $k=0.52$ ,  $k=0.4$ ), 실험군과 대조군 사이에 통계학적 차이가 없었다( $p=0.285$ ,  $p=0.364$ ). 술 후 4주째 측정된 근부착력도 두 군이 유사하였으며( $p=0.414$ ), 조직검사 결과 결막 염증과 근육의 염증 및 섬유화 정도도 유의한 차이는 없었다( $p=0.698$ ,  $p=0.702$ ,  $p=0.232$ ).

**결론:** 토끼에서 근절제술 후 bevacizumab 2.5 mg을 결막하주사한 결과 수술 후 결막과 근육의 염증과 섬유화에 미치는 영향은 없었다. (대한안과학회지 2010;51(3):423-429)

사시 수술을 비롯하여 결막을 절개한 후 시행하는 안과 수술 후에는 결막 충혈이나 부종을 피할 수 없다. 이로 인하여 술 후 초기에는 환자에게 이물감, 눈물흘림 등의 불편함을 줄 수 있으며, 결막에 반흔이 생길 수도 있다. 이에 안과 수술 후 결막의 충혈과 부종을 줄이기 위한 방법을 찾기 위한 노력이 이루어지고 있다.<sup>1-8</sup>

최근에는 조직 손상 후 조직의 창상 치유 과정에 염증세포 및 성장인자들이 관여하여 신생혈관이 나타나면서 반흔 조직이 형성되는 과정에 대한 연구가 관심을 끌고 있다.<sup>9</sup> 그 중 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)는 내피세포에 선택적으로 작용하는 강력한 혈관생성인자이며 다른 단백질과 상호작용을 통해 섬유아세포의 이동과 증식에도 관여한다. 따라서 항 혈관내피성장인자는 신생혈관생성을 직접 차단하고 동시에 신생혈관을 통한 섬유아세포 성장인자(Fibroblast growth factor, FGF)와 같은 사이토카인을 감소시킴으로써 섬유아세포의 증식을 억제시킨다. 이러한 기전에 따라 대표적으로 사용되는 항 VEGF 항체가 Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, Genetech Inc.,

San Francisco, CA, USA)이다. bevacizumab은 VEGF에 결합하는 인간화 단클론항체(humanized monoclonal anti-body)로서 암조직에서 신생혈관을 억제하는 치료제로 개발되었으며 현재 전이성 대장암의 치료제로 사용되고 있다.<sup>10</sup>

2005년 Rosenfeld et al<sup>11</sup>이 나이관련황반변성환자에서 처음으로 bevacizumab의 유리체내 주입술을 보고한 이후, 여러 안과 질환에서 bevacizumab의 유리체내 주입술 효과는 긍정적으로 알려져 있다.<sup>12-17</sup> 또한 녹내장 수술 후 여과포 실패를 예방하거나 각막의 신생혈관의 치료 목적으로 bevacizumab을 결막하주사하여 효과적인 결과를 보였다고도 한다.<sup>18-20</sup>

이에 저자들은 이러한 VEGF의 기능을 억제하는 bevacizumab이 사시 수술 후 창상치유과정에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 토끼를 대상으로 실험하였다.

### 대상과 방법

본 실험은 안과 영역에서의 동물 실험에 관한 ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology)의 지침에 따라 진행하였다. 체중 1800~2000 g 정도의 건강한 New Zealand 백색 토끼 5마리의 두 눈 상직근과 하직근 20개를 대상으로 실험하였다.

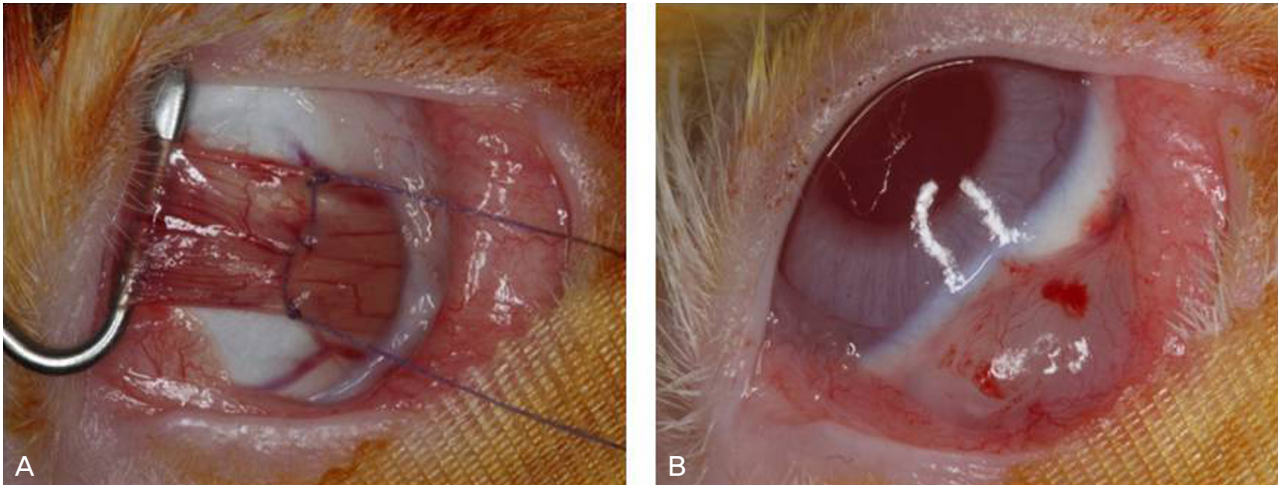
토끼를 Xylazine hydrochloride (Rompun<sup>™</sup>; Mobay Co., Shawnee, 미국) 5 mg/kg과 Ketamine chloride (케타라<sup>™</sup>; 유한양행, 군포, 한국) 35 mg/kg으로 근육주사하여 마취하

■ 접수 일: 2009년 8월 5일 ■ 심사통과일: 2010년 2월 17일

■ 책임저자: 최 미 영

충청북도 청주시 흥덕구 성봉로 410  
충북대학교병원 안과  
Tel: 043-269-6335, Fax: 043-264-5263  
E-mail: mychoi@chungbuk.ac.kr

\* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제100회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.



**Figure 1.** (A) Photograph before resection of the right superior rectus muscle of rabbit's eye. (B) Photograph after subconjunctival injection of Bevacizumab (2.5 mg) at the operative site.

였으며, 수술 직전 국소 마취제인 0.5% Proparacaine hydrochloride (Alcaine<sup>®</sup>, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, USA)을 점안하였다. 결막을 각막윤부를 따라 절개한 후 직근을 노출시켜 근부착부로부터 5.0 mm 절제술을 시행하였다. 수술이 끝난 후 결막을 6-0 Vicryl<sup>®</sup> (Polyglactin 910; Ethicon, Johnson & Johnson, NJ, USA)로 봉합하였다. 더 이상의 조작을 가하지 않은 좌안을 대조군으로 정하였으며, 우안에는 2.5 mg의 bevacizumab을 상직근과 하직근 각각의 수술 부위에 결막하주사하여 실험군으로 정하였다(Fig. 1).

수술 후 두 군 모두 Ofloxacin (오큐프록스<sup>®</sup>, 삼일제약, 한국)을 결막낭에 점안하였다. 수술 후 1일째부터 매일 3회 Gentamicin (오큐젠타<sup>®</sup>, 삼일제약, 한국)을 2주 동안 점안하였다.

수술 후 2주, 4주째 결막의 충혈과 부종 정도를 5명의 검사자가 육안으로 관찰하였으며, 표 1과 같이 각각 점수화하였다(Table 1).<sup>21</sup> Kappa검정을 통해 검사자들 간의 상관성을 분석한 후 이들의 최다빈 값을 기준으로 결과를 평가하였다. 수술 후 4주째 수술 시와 같은 방법으로 마취한 상태에서 succinylcholine 25 mg/kg (석시콜린<sup>®</sup>, 일성신약주식회사, 한국)을 근육주사하여 토끼를 희생시켰다. 눈알의 방향을 표시하기 위하여 12시 각막 윤부를 6-0 Black silk<sup>®</sup> (Ethicon, Johnson & Johnson, NJ, USA)로 봉합한 후 눈알을 적출하였다. 적출하기 전 눈알의 아래쪽 결막을 통하여 식염수를 2 ml 구후주사하여 눈알을 앞쪽으로 돌출시켰다. 눈알을 적출할 때 결막 전체를 포함하고 안와첨 근처에서 뒤테논낭을 최대한 포함하여 절제하였으며, 상직근과 하직근의 전체가 포함되도록 최대한 노력하였다. 따라서 수술 부위의 결막 뿐 아니라 근육에는 직접적 손상 없이 적출이

가능하였다. 공막에 부착된 힘의 정도를 평가하고자 안와첨에서 절제된 쪽의 상직근과 하직근 부분에 6-0 Vicryl<sup>®</sup> 봉합사로 고리(loop)를 만들었다. push-pull gauge (PP-705, Teclock, Japan)의 갈고리를 만들어 놓은 고리에 끼운 후 직근의 작용 방향으로 견인하여 봉합사에 묶인 근육이 떨어지는 순간의 힘을 측정하였다. 수술한 근육을 포함하여 적출된 눈알을 포르말린 용액에 담근 후 수술 부위의

**Table 1.** The grading score of conjunctival injection and edema

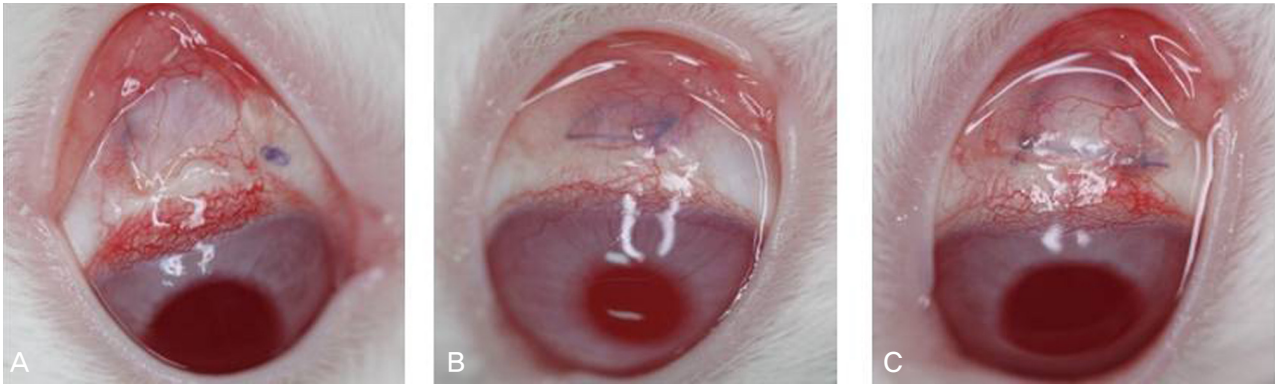
Score	Injection and edema
0	None
1	Injection only
2	A few blood vessels and mild edema
3	Moderate injection and edema
4	Severe injection and gross edema

**Table 2.** The grading score for inflammation

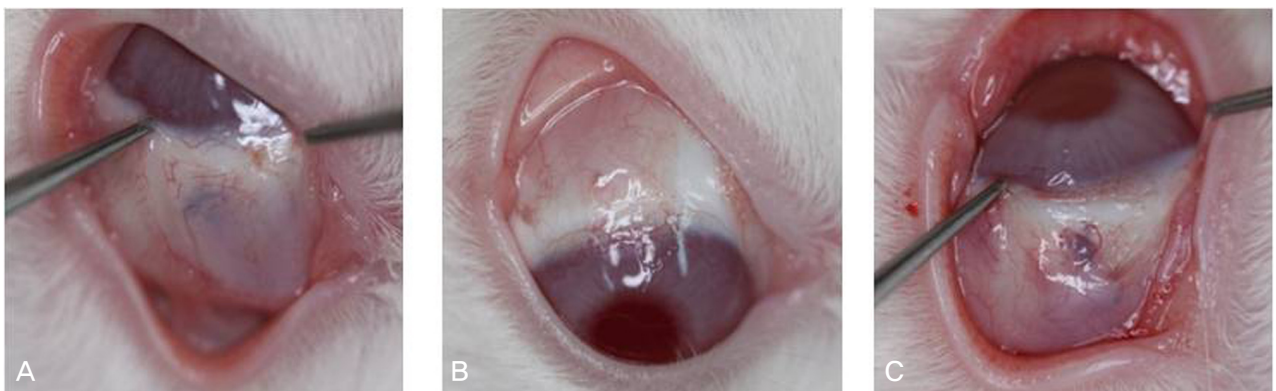
Score	Grade of inflammation
0	No inflammation
1	A few lymphocyte and plasma cell
2	Mild inflammatory infiltrate composed of lymphocytes, plasma cells, and polymorphonuclear leukocytes beneath the epithelium
3	Grade 2 + neutrophils in the epithelium
4	High concentrations of lymphocytes, plasma cells, polymorphonuclear leukocytes, and histiocytes

**Table 3.** The grading score for fibrosis

Score	Grade of fibrosis
0	No fibrosis
1	Mild perimuscular fibrotic reaction
2	Easily detected thick bands
3	Well-developed dense bands of collagen
4	A severe fibrotic response replacing large areas



**Figure 2.** Photographs of rabbit's eye at 2 weeks after surgery. (A) Superior rectus muscle of experimental group, Grade 1. (B) Superior rectus muscle of control group, Grade 2. (C) Superior rectus muscle of control group, Grade 3.



**Figure 3.** Photographs of rabbit's eye at 4 weeks after surgery. (A) Inferior rectus muscle of experimental group, Grade 0. (B) Superior rectus muscle of experimental group, Grade 1. (C) Inferior rectus muscle of experimental group, Grade 2.

조직검사를 시행하였다. Hematoxylin-eosin으로 염색한 후 검사자 1명이 실험군의 종류를 모르는 상태에서 결막과 근육의 염증 반응과 섬유화 반응의 정도를 표 2와 표 3과 같이 평가하였다(Table 2, 3).<sup>22</sup>

통계 분석은 SPSS 10.0 (Chicago, IL, USA)를 이용하여 Mann-Whitney test, Chi-square test를 시행하였다.  $p$ 값이 0.05 미만인 경우를 두 군 사이에 통계학적 차이가 있는 것으로 정하였다.

## 결 과

수술 후 2, 4주째, 전체 20안의 외안부 소견을 검사자 5명이 육안으로 판독한 결과의 상관성은 좋았으며(kappa

value,  $k=0.52$ ,  $k=0.4$ ), 수술 후 2주째 결막의 충혈과 부종의 정도는 실험군의 경우  $1.9 \pm 0.6$ 점, 대조군의 경우는  $2.2 \pm 0.4$ 점으로 대조군에서 더 높았으나 통계학적 차이는 없었다(Mann-Whitney test,  $p=0.285$ )(Table 4)(Fig. 2). 4주째는 2주째보다 충혈 및 부종의 정도가 두 군 모두에서 감소하여, 실험군  $1.3 \pm 0.7$ 점, 대조군  $0.4 \pm 0.5$ 점으로 그 정도가 비슷하였다(Mann-Whitney test,  $p=0.364$ )(Table 4)(Fig. 3).

수술 후 4주째 측정된 근 부착력은 실험군  $209 \pm 109$  g, 대조군  $180 \pm 59$  g으로 실험군에서 부착력이 약간 강하였으나, 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Mann-Whitney test,  $p=0.414$ )(Table 5).

전체 20안 중 19안에서 조직학적 검사를 통하여 상직근

**Table 4.** The comparison of conjunctival injection and edema at 2 and 4 weeks after surgery

		Experimental group	Control group	<i>P</i> value*
Grade of injection & edema	2 weeks	$1.9 \pm 0.6$	$2.2 \pm 0.4$	0.285
	4 weeks	$1.3 \pm 0.7$	$1.4 \pm 0.5$	0.364

\*Mann-Whitney test.



**Table 5.** The comparison of muscular attachment power at 4 weeks after surgery

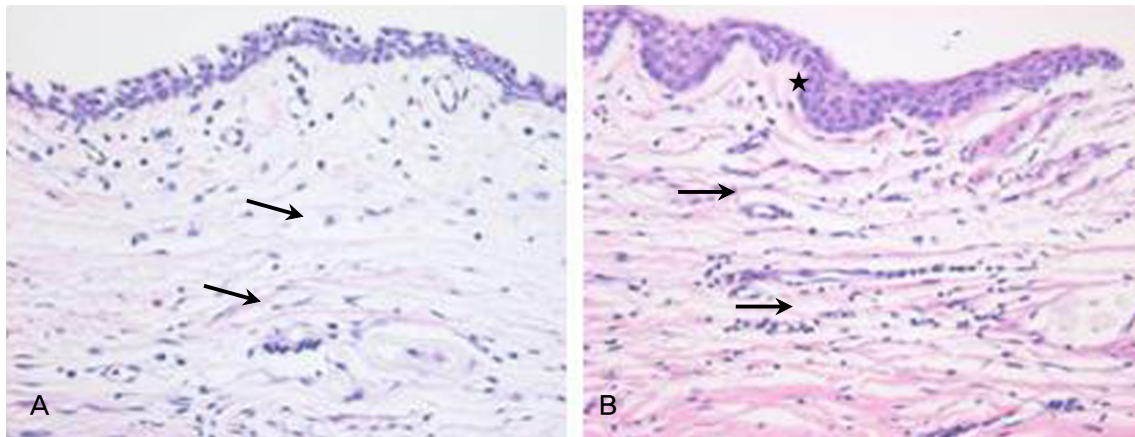
	Experimental group	Control group	<i>P</i> value*
Power (g)	209±109	180±59	0.414

\*Mann-Whitney test.

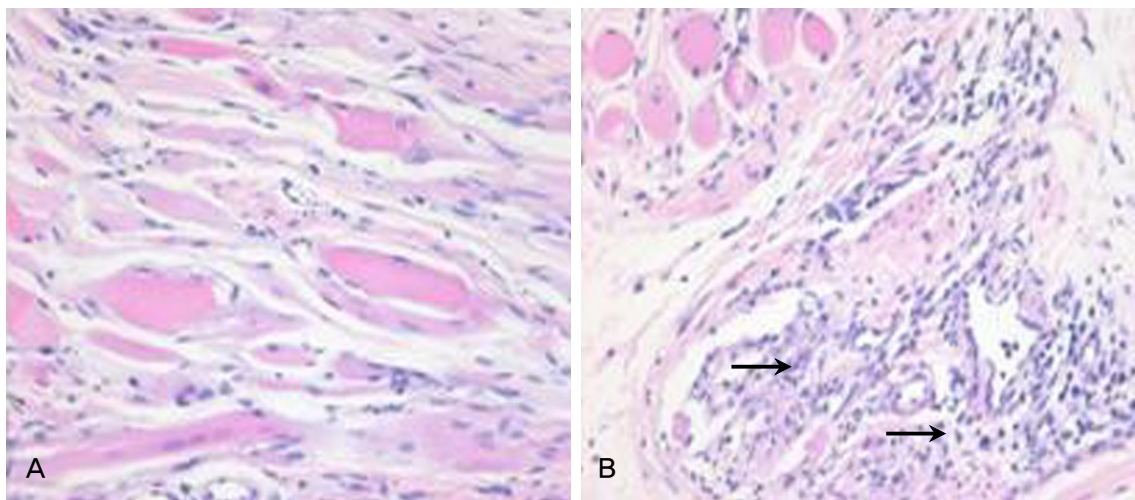
과 공막의 수술 부위를 확인할 수 있었으며, 나머지 1안에서는 수술 부위를 확인할 수 없었다. 결막 염증은 실험군( $2.3 \pm 0.7$ 점)과 대조군( $2.0 \pm 0.7$ 점)이 비슷하였으며(Chi-square test,  $p=0.698$ )(Fig. 4), 근육의 염증 반응에서도 두 군 간의 차이는 없었다( $1.5 \pm 0.8: 1.4 \pm 0.8$ 점, Chi-square test,  $p=0.702$ )(Fig. 5). 또한 근육의 섬유화 정도도 두 군 사이에 차이가 없었다( $0.6 \pm 0.9: 0.7 \pm 0.7$ 점, Chi-square test,  $p=0.232$ )(Table 6)(Fig. 6).

## 고 찰

사시 수술 후 정상적인 창상 치유 반응이 일어나고 조직 손상 후 조직의 섬유화과정에는 여러 염증세포와 세포들이 분비하는 성장인자들이 관여하며, 상피화, 섬유아세포의 이동과 증식, 신생혈관생성으로 반흔이 생성된다. 이러한 여러 과정 중 내피세포에서 신생혈관생성에 의하여 반흔이 생기는 데 있어서 가장 중요한 역할을 하는 성장인자가



**Figure 4.** Inflammation of the conjunctiva on histologic finding at 2 weeks after surgery (Hematoxylin-eosin stain,  $\times 100$ ). (A) SR\* of experimental group, Grade 1: A few inflammatory infiltrates (arrow). (B) IR† of control group, Grade 3: Mild infiltration (arrow) and neutrophils (star) in the epithelium. \*SR=superior rectus muscle; †IR=inferior rectus muscle.

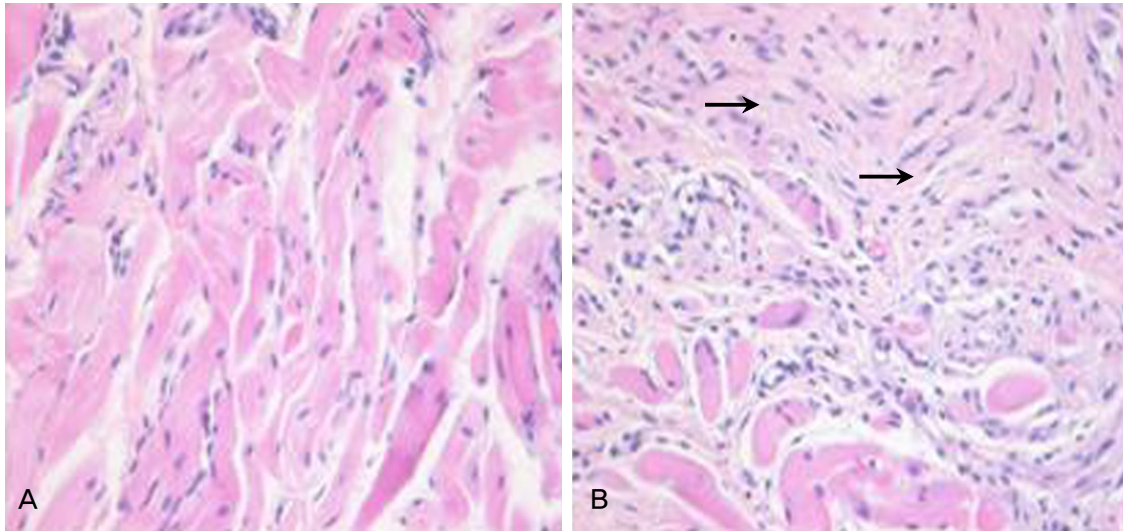


**Figure 5.** Inflammation of the muscle on histologic finding at 4 weeks after surgery (Hematoxylin-eosin stain,  $\times 100$ ). (A) IR\* of experimental group, Grade 0: No evidence of inflammation. (B) SR† of experimental group, Grade 3: Numerous inflammatory infiltrates (arrow). \*IR=inferior rectus muscle; †SR=superior rectus muscle.

**Table 6.** The comparison of inflammation and fibrosis on histologic findings at 4 weeks after surgery

		Experimental group	Control group	<i>P</i> value*
Grade of inflammation	Conjunctiva	2.3±0.7	2.0±0.7	0.698
	Muscle	1.5±0.8	1.4±0.8	0.702
Grade of fibrosis	Muscle	0.6±0.9	0.7±0.7	0.232

\* Chi-square test.



**Figure 6.** Fibrosis of the muscle on histologic finding at 4 weeks after surgery (Hematoxylin-eosin stain, ×100). (A) IR\* of control group, Grade 0: No evidence of fibrosis. (B) SR† of experimental group, Grade 2: Thick fibrotic bands (arrow). \*IR=inferior rectus muscle; †SR=superior rectus muscle.

VEGF이다. VEGF는 헤파린에 결합된 당단백으로 내피세포에 선택적으로 작용하여 강력한 혈관생성과 유사분열을 촉진시키고, 혈관내피세포에 대해 높은 혈관투과성을 보인다.<sup>9</sup> 이에, 본 실험에서는 토끼에서 근절제술 후 수술 부위에 bevacizumab을 결막하주사하여 수술 부위의 VEGF를 억제함으로써 결막의 충혈 및 부종을 감소시키는지 알아보았다. 결막하주사된 bevacizumab은 창상의 치유 과정에서 초기 신생혈관생성을 직접 차단하고 동시에 신생혈관을 통한 섬유아세포의 증식을 감소시킬 수 있으며, 결국 초기의 결막의 충혈을 감소시키고 후기 결막의 반흔을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되었다. 그러나 본 연구에서는 외관상 충혈이나 부종을 감소시키지는 못하였고, 조직검사에서도 영향을 주지 않았다.

Wortham et al<sup>1</sup>과 Kim et al<sup>2</sup>에 의하면 사시 수술 후 항생제와 스테로이드제제를 점안한 환자군과 인공누액을 점안한 환자군을 비교했을 때 수술 후 안검부종, 결막의 충혈 및 부종 등의 임상결과에 차이가 없다고 하였다. Choy et al<sup>3</sup>도 결막하 스테로이드 주사가 수술 후 염증의 정도에 영향을 주지 않았다고 보고하였다. 이에 비하여 von Noorden<sup>4</sup>은 스테로이드와 항생제를 포함한 안연고를 수술 후 10일까지 사용한 경우 분비물이 감소하고 결막 충혈이 초기에

소실된다고 하였다. 그러나 이는 약물효과라기보다는 연고의 윤활 역할에 기인한 것으로 생각하였다.

수술 부위의 유착을 억제하기 위해 스테로이드 점안제<sup>1-4</sup> 및 Healon이나 ADCON-L 도포,<sup>5,6</sup> 5-fluorouracil이나 mitomycin과 같은 항대사제 사용이 연구된 바 있다.<sup>7,8</sup> Healon을 사용하여 동물실험을 통해 사시 수술 후 유착을 줄이려는 연구가 진행되었으나 그 효과가 만족스럽지 못하였다.<sup>5</sup> Kim and Choi<sup>6</sup>는 ADCON-L을 결막과 근육사이, 근육과 공막 사이에 도포하여 수술 부위의 유착을 수술 후 3주까지 감소시켰으며, 조직검사에서도 사시 수술 후 4주에도 유착 및 섬유화를 감소시킬 수 있는 것으로 나타났으나 토끼를 대상으로 한 연구이기 때문에 사람에게 그대로 적용하는 데에는 몇 가지 제한점이 있다고 하였다.

이러한 약제의 사용 요건은 수술 부위의 유착을 억제하여야 할 뿐 아니라 각공막과 근육에 합병증이 없어야 한다. Cho et al<sup>7</sup>은 토끼에서 사시 수술 후 유착 방지를 위해 0.4% betamethasone, 5% 5-fluorouracil, 0.02% mitomycin C 등을 결막하주사하여 1개월 후의 조직학적 소견에 근거하여 5% 5-fluorouracil은 2회, 0.02% mitomycin C는 단 1회의 사용만으로 수술 후 유착이 강력하게 억제되는 결과를 얻었다. 그러나 0.02% mitomycin C를 결막하주사한 6안

중 1안에서 공막괴사를 관찰하였다. Kim et al<sup>8</sup>은 가토안의 상직근을 후전시킨 후 mitomycin C의 농도를 달리하여 결막하주사한 결과, 0.02% mitomycin C를 주사한 경우에는 술 후 유착 감소와 섬유아세포의 증식 억제 소견을 볼 수 있었으나 0.05%의 mitomycin C를 주사한 경우에는 효과가 없었다고 하였다. 그러나 0.02%의 mitomycin C를 결막하주사한 군에서 심한 각막미란을 보고하여 mitomycin C의 합병증이 심각하여 임상에서 이 약제를 사용하는 데 큰 어려움이 따른다고 지적하였다. 본 연구에서는 bevacizumab 2.5 mg을 결막하주사하였으나 수술 부위의 각막에 특별한 합병증은 발생하지 않았으며, 근부착력도 대조군과 차이가 없었다.

Lee et al<sup>23</sup>은 재발성 군날개에서 bevacizumab 7.5 mg을 결막하 주입하여 1~2주까지 군날개의 충혈을 최대한 감소시키고 군날개의 진행을 억제하는데 효과적이고 특이한 합병증이 없었다고 하여 bevacizumab의 결막하주사가 군날개치료에 있어 수술적 방법을 대신할 수 있는 유용한 치료 방법으로 제시한 바 있다. 그러나 2.5 mg의 bevacizumab을 결막하주사하여 각막의 신생혈관을 감소시켰다는 보고들이 많이 있어 본 실험에서는 가토안의 사시 수술 후 2.5 mg의 bevacizumab을 결막하 주입하여 살펴보았으나, 충혈 및 조직학적 변화에 있어 두 군간의 차이를 보이지 않았다.

Weijten et al<sup>24</sup>이 보고한 바와 같이 액체 상태의 bevacizumab을 결막하에 주입하므로 약물은 결막혈관과 림프관을 통해서 빠르게 흡수, 제거되어 유리체강내에 주입했을 때보다 훨씬 반감기가 짧을 것으로 생각된다. 따라서 본 실험에서 주입한 bevacizumab의 용량이 상대적으로 적었기 때문에 약제의 효과가 충분히 나타나지 않았을 수 있다고 생각한다.

결막의 충혈과 부종을 감소시키고 결막과 근육에 조직학적 영향을 미치는 bevacizumab의 적정 농도에 대한 연구가 부족하고, 대부분의 약들에 있어 유리체내 주입량과 비교하여 결막하 주입술을 시행할 경우 주입량을 10~100배 증가시킬 것을 권유하고 있어,<sup>25</sup> 향후 주입량을 증가시켜 다양한 주입량에 따른 실험 또는 bevacizumab의 반복 주입에 대한 실험이 이루어져야 할 것이며, 본 실험에서는 개체 수가 적었으므로, 더 많은 개체 수를 대상으로 한 실험이 필요하리라 생각한다.

한편, 본 연구에서는 근 부착력을 측정한 후 조직검사를 시행하였다. 그 결과 20안 중에서 19안에서 수술 부위를 조직학적으로 확인할 수 있었으나 정확한 평가를 위하여는 근부착력을 측정하지 않은 눈에서 조직검사를 시행하여야 할 것으로 생각한다. 향후 이러한 방법으로 실험 결과를 재평가하는 것이 좋으리라 생각한다.

결론적으로 토끼에서 근절제술 후 bevacizumab 2.5 mg을 결막하주사한 결과, 수술 후 결막과 근육의 염증과 섬유화에 미치는 영향은 없었다.

## 참고문헌

- 1) Wortham E 5th, Anandakrishnan I, Kraft SP, et al. Are antibiotic steroid drops necessary following strabismus surgery? A prospective, randomized, masked trial. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27:205-7.
- 2) Kim HY, Lee SJ, Lee JH, Lew H. The effect of antibiotics and steroid drops following strabismus surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 1993;34:327-30.
- 3) Choy AE, Weiss S, Chow C, et al. Dexamethasone sodium phosphate (Decaron) versus saline placebo injections in strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1982;19:140-3.
- 4) von Noorden GK. Principles of surgical treatment. Binocular vision and ocular motility. 4th ed, St Louis: CV Mosby, 1986;479-531.
- 5) Searl SS, Metz HS, Lindahl KJ. The use of sodium hyaluronate as a biologic sleeve in strabismus surgery. *Ann Ophthalmol* 1987; 19:259-62.
- 6) Kim SK, Choi MY. The effects of ADCON®-L on the adhesion after strabismus surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:208-14.
- 7) Cho YA, Lee DS, Shon TS. The effect of subconjunctival bethamethasone, 5-fluorouracil and mitomycin C on postoperative adhesion after strabismus surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 1994;35:1698-709.
- 8) Kim CI, Kang SM, Cho YA. The adequate concentration of subconjunctivally injected mitomycin C for the prevention of postoperative adhesion in strabismus. *J Korean Ophthalmol Soc* 1998;39:1271-80.
- 9) Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48:314-46.
- 10) Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
- 11) 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;36:331-5.
- 12) Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
- 13) Stifter E, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2007;144:886-92.
- 14) Kim YH, Kim ES, Yu SY, Kwak HW. Long-term effect of intravitreal bevacizumab for CNV secondary to age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1935-40.
- 15) Kim JY, Kweon EY, Lee DW, Cho NC. Results of intravitreal bevacizumab for macular edema with retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1275-82.
- 16) 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;26:279-84.
- 17) Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab

- (Avastin) injection for neovascular glaucoma. J Glaucoma 2007; 16:437-9.
- 18) Lee DW, Lee DG. Two cases of subconjunctival injection to prevent bleb failure after trabeculectomy. J Korean Ophthalmol Soc 2008;49:1345-9.
- 19) Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245: 1577-9.
- 20) Bahar I, Kaiseman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. Cornea 2008; 27:142-7.
- 21) Munton CG. Tissue adhesive in ocular surgery: a prospective study. Exp Eye Res 1971;11:1-6.
- 22) Ozkan SB, Kir E, Culhaci N, Dayanir V. The effect of Seprafilm on adhesion in strabismus surgery-An experimental study. J AAPOS 2004;8:46-9.
- 23) Lee JW, Park YJ, Kim IT, Lee KW. Clinical results after application of bevacizumab in recurrent pterygium. J Korean Ophthalmol Soc 2008;49:1901-9.
- 24) Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. Am J Ophthalmol 1999;128:192-7.
- 25) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). Ophthalmology 2007;114:855-9.

**=ABSTRACT=**

## The Effect of Subconjunctival Injection of Bevacizumab After Resection of Muscle in Rabbit Models

Kyeong Jin Woo, MD<sup>1</sup>, Kyoungsook Lee, MD<sup>1</sup>, Dong Gyu Choi, MD<sup>2</sup>, Mi Young Choi, MD<sup>1</sup>

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University School of Medicine<sup>1</sup>, Cheongju, Korea  
Department of Ophthalmology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Purpose:** To study the effects of subconjunctival injection on the conjunctiva and muscles after muscle resection in a rabbit model.

**Methods:** Resection surgery of 5 mm was performed on both the superior rectus muscle (SR) and the inferior rectus muscle (IR) in five white rabbits. As such, 2.5 mg bevacizumab was subconjunctivally injected around the right SR and IR in the experimental group. The left eyes were not injected and were instead used as the control group. The degrees of injection and edema of conjunctiva were classified on a scale from 0 to 4 via gross examination by five examiners at two and four weeks after surgery. The strength of the muscle attachment was assessed, and the degrees of conjunctival inflammation and inflammation and fibrosis of the muscle were classified on a scale from 0 to 4 at four weeks after surgery via histologic examination.

**Results:** The results of gross examination at two and four weeks after surgery showed positive correlation among the five examiners ( $k=0.52$ ,  $k=0.4$ ), although there was no statistically significant difference between the experimental and control groups ( $p=0.285$ ,  $p=0.364$ ). There was also no significant difference between the two groups with regard to tensile strength of the attachment ( $p=0.414$ ), inflammation of the conjunctiva and muscle, or fibrosis of the muscle in histologic examination ( $p=0.698$ ,  $p=0.702$ ,  $p=0.232$ , respectively).

**Conclusions:** There were no significant effects on the inflammation and fibrosis of the conjunctiva or muscles due to subconjunctival injection of 2.5 mg of bevacizumab after muscle resection in a rabbit model.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(3):423-429

**Key Words:** Bevacizumab, Fibrosis, Inflammation, Subconjunctival injection

---

Address reprint requests to **Mi Young Choi, MD**

Department of Ophthalmology, Chungbuk National University Hospital

#410 Sungbong-ro, Heungduk-ku, Cheongju 361-711, Korea

TEL: 82-43-269-6335, FAX: 82-43-264-5263, E-Mail: mychoi@chungbuk.ac.kr