

The effect of intravitreal injection of Bevacizumab on the corneal endothelium

Dr. Yusuf Suleiman*
Dr. Habib Youssef**
Raneem Ezaldeen Jnoub***

(Received 22 / 8 / 2022. Accepted 22 / 9 / 2022)

□ ABSTRACT □

Purpose: To assess the effect of intravitreal injection of bevacizumab on corneal endothelial cell count and morphology.

Methods: This prospective study was carried out at Tishreen University Hospital between the years 2021-2022. A total of 93 eyes from 66 patients with chorioretinal vascular diseases were studied, they were divided into three groups according to the number of intravitreal injections of bevacizumab (single injection, two injections, three injections). All participants underwent a complete ophthalmological examination including corneal endothelial cell counts by non-contact specular microscopy, where the average of three successive measurements of endothelial cell density (ECD), coefficient of variation (CV), hexogram (EX%) and central corneal thickness (CCT) were taken. Results before injection, one month after each injection and six months after the first injection were compared.

Results: There were no statistically significant differences in corneal endothelial cell density before injection or one month after each injection or six months after the first injection in the three study groups. In comparison between the values before and after injection in the three groups, there were also no statistically significant differences in each of coefficient of variation (CV), hexagonal cells percentage (EX%) and central corneal thickness (CCT).

Conclusion: Intravitreal injection of bevacizumab once or monthly for two or three consecutive months does not affect corneal endothelial cells morphology or density and has no harmful effects on the endothelium.

Keywords: Bevacizumab, corneal endothelial cells, intravitreal injection, specular microscopy, vascular endothelial growth factor.

*Professor, Faculty of Human Medicine, Tishreen University - Lattakia - Syria .

**Professor, Faculty of Human Medicine, Tishreen University-Lattakia-Syria .

***Master Student, Faculty of Human Medicine, Tishreen University-Lattakia-Syria .

تأثير حقن ال Bevacizumab ضمن الزجاجي على بطانة القرنية

د. يوسف سليمان*

د. حبيب يوسف**

رنيم عز الدين جنوب***

(تاريخ الإبداع 22 / 8 / 2022. قُبل للنشر في 22 / 9 / 2022)

□ ملخص □

الهدف: تقييم تأثير حقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي على تعداد وشكل خلايا بطانة القرنية.
الطرائق: تم إجراء هذه الدراسة المستقبلية في مستشفى تشرين الجامعي بين عامي 2021-2022. تم فحص 93 عيناً ل 66 مريضاً ممن لديهم أمراض شبكية ومشيمية وعائية، حيث قُسموا إلى ثلاث مجموعات وفقاً لعدد مرات حقن بيفاسيزوماب ضمن الزجاجي (حقنة واحدة، حقنتين، ثلاث حقن). خضع كل المشاركين لفحص عيني كامل متضمناً تعداد خلايا بطانة القرنية بواسطة المجهر البراق غير التماسي، حيث تم أخذ متوسط ثلاثة قياسات متتالية لكثافة الخلايا البطانية (ECD)، ومعامل التباين (CV)، ونسبة الخلايا السداسية (EX%)، وثخانة القرنية المركزية (CCT). تمت مقارنة النتائج قبل الحقن وبعد شهر من كل حقن وبعد ستة أشهر من الحقن الأول.
النتائج: لم يكن هناك فروقات هامة إحصائياً في كثافة الخلايا البطانية (ECD) قبل الحقن وبعد شهر من كل حقن وبعد ستة أشهر من الحقن الأول في كل من المجموعات الثلاث، وبالمقارنة بين القيم قبل الحقن وبعده في كل من المجموعات الثلاث لم يكن هناك أيضاً فروقات هامة إحصائياً في كل من معامل التباين (CV)، ونسبة الخلايا سداسية الأضلاع (EX%)، وثخانة القرنية المركزية (CCT).
الخلاصة: إن حقن بيفاسيزوماب ضمن الزجاجي لمرة واحدة أو شهرياً لمدة شهرين أو ثلاثة أشهر متتالية لا يؤثر بشكل هام على كثافة وشكل خلايا بطانة القرنية وليس له تأثيرات ضارة على البطانة.

الكلمات المفتاحية: بيفاسيزوماب، خلايا بطانة القرنية، الحقن ضمن الزجاجي، المجهر البراق، عامل النمو البطاني الوعائي.

* أستاذ ، كلية الطب البشري، جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ ، كلية الطب البشري، جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة ماجستير ، كلية الطب البشري، جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

تُعتبر اضطرابات الأوعية الدموية في الشبكية مسؤولة عن بعض الأسباب الأكثر شيوعاً للعمى في العالم كاعتلال الشبكية السكري وتتكس اللطخة الصفراء المتعلق بالعمر وانسداد الوريد الشبكي [1]. هذه الأمراض ناتجة جزئياً عن الزيادة في إنتاج بروتين يسمى عامل النمو البطاني الوعائي VEGF، تم اكتشاف هذا البروتين في الثمانيات وهو مهم في نمو وتطور الأوعية الدموية. إذا لم يحصل النسيج على كمية كافية من الأكسجين فسوف ينتج المزيد من VEGF مما يؤدي إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية الموجودة ونمو أوعية دموية جديدة قد تتزف أو تسرب السوائل والبروتينات [1].

تتمثل ميزة تقنية الحقن ضمن الزجاجي في القدرة على تعظيم مستويات الأدوية داخل العين وتجنب السمية المرتبطة بالعلاج الجهازى، تم استخدام الحقن ضمن الزجاجي لإيصال عدة أنواع من العوامل الدوائية إلى جوف الزجاجي [2]. استخدم حقن مثبطات عامل النمو البطاني الوعائي anti-VEGF ضمن الزجاجي بشكل واسع في علاج العديد من أمراض الشبكية والمشيمية الوعائية، وأيضاً في تحسين القدرة البصرية للمرضى الذين يعانون من وذمة اللطخة الصفراء في سياق اعتلال الشبكية السكري وانسداد الوريد الشبكي [3].

Bevacizumab هو أحد مثبطات عوامل النمو البطاني الوعائي، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة كامل الطول مُعد للاستخدام البشري يثبط جميع أشكال VEGF، يُستخدم عادة كحقن ضمن الزجاجي بتركيز 1.25 ملغ / 0.05 مل أو بتركيز 2.5 ملغ / 0.1 مل. عمره النصفى في الخلط الزجاجي حوالي 4.32 يوم وفي الخلط المائي حوالي 4.88 يوم، وتأثيره قصير الأمد إذ لا يتجاوز 30 يوماً فقط، ولذلك من الضروري تكرار حقنه لتأمين استمرارية تأثيره [4]. إن الحاجة لحقن Bevacizumab بشكل متكرر يزيد إمكانية حدوث الاختلالات لذلك من المهم تقييم سلامته على أنسجة العين.

بعد الحقن ينتشر الدواء المنحل في جميع أنحاء الزجاجي ويتوزع في أنسجة العين [5]، ولقد أظهرت دراسة في الجسم الحي عن انخفاض كبير في VEGF في الخلط المائي بعد الحقن ضمن الزجاجي ل Bevacizumab مما يعني أن الأخير يعبر إلى الغرفة الأمامية للعين [6].

تمتلك القرنية العديد من الخصائص الفيزيولوجية المتفردة فإن شفافيتها تأتي من اشتراك العديد من العوامل ومن أهمها الدور الحيوي الذي تؤديه خلايا بطانة القرنية، والتي هي عبارة عن طبقة وحيدة غير متجددة من الخلايا تغطي الوجه الداخلي للقرنية وتعمل على ضخ السوائل باتجاه معاكس لتحافظ على شفافيتها [7].

لقد تم تحديد VEGF ومستقبلاته في بطانة القرنية [8,9] لذلك قد يؤثر ال Bevacizumab على وظيفة VEGF في بطانة القرنية مما يثير القلق بشأن السمية الخلوية القرنية المحتملة، خاصة أن ضرورة تكرار الحقن ضمن الزجاجي قد تزيد خطر الاختلالات المحتملة، ولهذا السبب تم إجراء هذا البحث لتحري سلامة وتأثيرات Bevacizumab على كثافة وشكل خلايا بطانة القرنية وثخانة القرنية المركزية خلال فترات متابعة تالية للحقن.

أهمية البحث:

انطلاقاً من أهمية الدور الذي تلعبه خلايا البطانة في الحفاظ على شفافية القرنية ونظراً لعدم قابليتها للانقسام والتجدد ولشروع العلاج بحقن Bevacizumab ضمن الزجاجي لعلاج العديد من أمراض الشبكية والمشيمية الوعائية كان من المهم تحري وجود تأثير له على هذه الخلايا.

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي:

تقييم تأثير حقن ال Bevacizumab ضمن الزجاجي على تعداد خلايا بطانة القرنية.

الهدف الثانوي:

دراسة تبادلات معامل التغيرات ونسبة الخلايا سداسية الأضلاع وثخانة القرنية المركزية.

المرضى وطرائق البحث:

تم أخذ قصة مرضية مفصلة بما فيها السوابق المرضية والجراحية، وتم تسجيل معلومات العمر والجنس، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة تم إجراء فحص عيني شامل يتضمن:

فحص القدرة البصرية وأفضل قدرة بصرية بعد التصحيح، قياس ضغط العين، فحص باستخدام المصباح الشقي للأقسام الأمامية وكذلك الأقسام الخلفية بعد توسيع الحدقة، إجراء OCT عصب بصري ولطخة، إجراء تعداد خلايا بطانة القرنية: أخذ متوسط ثلاث قراءات متتالية للجزء المركزي من بطانة القرنية. يقوم برنامج الجهاز تلقائياً بحساب جودة وموثوقية الصورة الملتقطة ففي حال كانت جودة الصورة سيئة تم تكرار القياس حتى الحصول على أفضل صورة ذات تباين جيد.

حيث تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات وفقاً لعدد مرات حقن ال Bevacizumab ضمن الزجاجي:

1- مجموعة الحقنة الواحدة: تم إجراء تعداد خلايا بطانة القرنية قبل الحقن، بعد شهر، بعد ثلاثة أشهر وبعد ستة أشهر من الحقن.

2- مجموعة الحقنتين: تم إجراء تعداد خلايا بطانة القرنية قبل الحقن، بعد شهر من الحقن الأول، بعد شهر من الحقن الثاني وبعد ستة أشهر من الحقن الأول.

3- مجموعة الثلاث حقن: تم إجراء تعداد خلايا بطانة القرنية قبل الحقن، بعد شهر من كل حقن وبعد ستة أشهر من الحقن الأول.

المرضى الذين تلقوا حقنة واحدة أو حقنتين لم يكونوا بحاجة لعدد أكبر من الحقن أو تم استكمال العلاج بطريقة أخرى.

معايير الإدخال في البحث:

المرضى الذين لديهم أمراض شبكية ومشيمية وعائية وبحاجة لحقن Bevacizumab ضمن الزجاجي (اعتلال الشبكية واللطخة الصفراء السكري، انسداد الوريد الشبكي، تنكس اللطخة الصفراء المتعلقة بالعمر، اعتلال الشبكية بارتفاع التوتر الشرياني).

معايير الاستبعاد من البحث:

1-سوابق حقن anti-VEGF ضمن الزجاجي.

2-سوابق جراحة ساد مع زرع عدسة صناعية.

3-أي مرض قرني (حثل، تنكسات، إنتانات حادة أو مزمنة).

4-سوابق جراحة عينية أو معالجة سابقة بالليزر.

5-الزرق أو سوابق استعمال أدوية خافضة للضغط داخل المقلة.

6-قصة رض عيني سابق.

7-سوابق التهاب عنبة.

8-استخدام العدسات اللاصقة.

9-متلازمة جوغن.

10-التدخين.

طريقة الحقن المستخدمة في دراستنا:

تم إجراء تعقيم شامل بالبوفيدون 5% لمنطقة الجلد والأهداب، وضع شانات عقيمة وفاتح أجفان عقيم، تطبيق البوفيدون الممدد 5% على سطح العين بعد التخدير بقطرة مخدرة ليدوكائين 1% وسحب العامل الدوائي بواسطة سيرنغ 1 مل من زجاجة عقيمة ثم تم الحقن ضمن جوف الزجاجي الأوسط بواسطة ابرة 30 غوش على بعد 4 مم عن اللم عبر المنطقة الملساء في الربع السفلي الوحشي أو الربع العلوي الوحشي، وتم إعطاء جميع المرضى قطرة صداد حيوي قبل يومين من الحقن ولمدة أسبوع بعده.

المسألة الأخلاقية:

تم الحصول على موافقة مستنيرة خطية من قبل جميع المرضى المشاركين بالبحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين) كما تمت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين (القرار رقم 1773 بتاريخ 2021/4/13).

الدراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة: Prospective study (case series)

1- إحصاء وصفي Statistical Description:

تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت والمتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

اختبار (Friedman Test) للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(version20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

النتائج:

شارك في هذه الدراسة 66 مريضاً (93 عيناً) من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2021-2022 والمحققين معايير الاشتمال في الدراسة.

تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين (24-85) سنة وبلغ متوسط أعمارهم 58.62 ± 12.5 سنة.

بلغ عدد الذكور المشاركين في الدراسة (39 مريضاً) بنسبة 59.1%، بينما بلغ عدد الإناث (27 مريضة) بنسبة 40.9%.

شملت مجموعة الحقنة الواحدة 22 عيناً ل 14 مريضاً (8 ذكور و 6 إناث) وكان متوسط أعمارهم 57.63 ± 14.9 سنة.

شملت مجموعة الحقنتين 31 عيناً ل 25 مريضاً (15 ذكر و 10 إناث) وكان متوسط أعمارهم 55.31 ± 11.2 سنة.

شملت مجموعة الثلاث حقن 40 عيناً ل 27 مريضاً (16 ذكر و 11 أنثى) وكان متوسط أعمارهم 61.50 ± 11.9 سنة.

جدول (1): توزع عينة البحث (93 عيناً ل 66 مريضاً من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2021-2022) حسب الجنس.

النسبة	العدد	عينة البحث
59.1%	39	الذكور
40.9%	27	الإناث
100%	66	المجموع

نلاحظ أن 59.1% من عينة البحث المدروسة كانت من الذكور مع $\text{Sex Ratio (M:F)} = 1.4:1$.

جدول (2): توزع عينة البحث حسب عدد حقن ال Bevacizumab ضمن الزجاجي.

النسبة	عدد العيون	عدد الحقن
23.7%	22	حقنة واحدة
33.3%	31	حقنتان
43%	40	ثلاث حقن

نلاحظ من الجدول السابق أن 43% من عينة البحث المدروسة كانوا من مجموعة الثلاث حقن و 33.3% من مجموعة الحقنتين و 23.7% من مجموعة الحقنة الواحدة.

جدول (3): فروقات التوزع الديموغرافية في عينة البحث.

المتغيرات الديموغرافية	عينة البحث			p-value
	حقنة واحدة	حقنتان	ثلاث حقن	
<u>الجنس</u>				0.5
الذكور	8 (72.7%)	15 (67.8%)	16 (72.5%)	
الإناث	6 (27.3%)	10 (32.2%)	11 (27.5%)	
<u>العمر (سنة)</u>	57.63 ± 14.9	55.31 ± 11.2	61.5 ± 11.9	0.3

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات أهمية إحصائية فيما يتعلق بالعمر والجنس بين المجموعات الثلاث.

جدول (4): توزع عينة البحث وفقاً لاستطباب الحقن.

النسبة	عدد العيون	استطباب الحقن
85%	79	اعتلال شبكية ولطخة صفراء سكريين
10.7%	10	تتكس اللطخة الصفراء المتعلق بالعمر
3.2%	3	انسداد وريد شبكي
1.1%	1	اعتلال شبكية بارتفاع التوتر الشرياني

نلاحظ من الجدول السابق أن 85% من عينة البحث المدروسة كان لديهم اعتلال شبكية ولطخة صفراء سكريين.

فروق متوسطات القياسات العينية في مجموعة الحقنة الواحدة:

جدول (5): فروق متوسطات ECD، CV، EX%، CCT قبل إجراء الحقن وفي الأشهر التالية له (1-3-6 أشهر) في مجموعة الحقنة الواحدة من عينة البحث.

القياسات العينية	مجموعة الحقنة الواحدة				P-value
	قبل الحقن	بعد شهر من الحقن	بعد ثلاثة أشهر من الحقن	بعد ستة أشهر من الحقن	
كثافة الخلايا البطانية (خلية/ ملم ²)	2486.3±220.2	2480.9±222.1	2476.2±218.5	2470.1±214.9	0.1
P-value		0.9	0.2	0.06	
معامل التغيرات	38.4 ± 4.9	38.5 ± 5.1	38.8 ± 5.5	39.1 ± 5.6	0.2
P-value		0.5	0.4	0.2	
نسبة الخلايا السداسية (%)	52.9 ± 5.9	52.6 ± 6.2	52.1 ± 6.1	51.9 ± 6.4	0.6
P-value		0.7	0.4	0.1	
ثخانة القرنية المركزية (ميكرون)	542.7 ± 23.4	543.6 ± 22.9	543.8 ± 22.7	543.9 ± 24.1	0.1
P-value		0.9	0.9	0.8	

نلاحظ من الجدول السابق انخفاضاً غير هام إحصائياً في عدد الخلايا البطانية بعد الحقن مقارنة بالقيمة قبل الحقن حيث بلغ الانخفاض 0.7% بعد ستة أشهر من الحقن، ونلاحظ أيضاً ارتفاعاً خفيفاً في قيمة كل من معامل التغيرات وثخانة القرنية المركزية حيث بلغ الارتفاع بعد ستة أشهر من الحقن 1.8% و 0.2% على التوالي، وانخفاضاً في نسبة الخلايا سداسية الأضلاع حيث بلغ الانخفاض بعد ستة أشهر من الحقن 1.9% دون وجود فروقات هامة إحصائياً في كل من المتغيرات عند كافة النقاط الزمنية.

فروق متوسطات القياسات العينية في مجموعة الحقنتين:

جدول (6): فروق متوسطات ECD، CV، EX%، CCT قبل إجراء الحقن وفي الأشهر التالية له (شهر من كل حقن وستة أشهر من الحقن الأول) في مجموعة الحقنتين من عينة البحث.

القياسات العينية	مجموعة الحقنتين				P-value
	قبل الحقن	بعد شهر من الحقن الأول	بعد شهر من الحقن الثاني	بعد ستة أشهر من الحقن الأول	
كثافة الخلايا البطانية (خلية/ ملم ²)	2535.2±236.8	2532.9±233.1	2524.9±228.3	2521.3±238.2	0.08
P-value		0.8	0.1	0.08	
معامل التغيرات	37.5 ± 4.1	37.9 ± 4.9	37.8 ± 5.1	38.3 ± 5.3	0.3
P-value		0.5	0.5	0.4	
نسبة الخلايا السداسية (%)	52.8 ± 4.04	52.6 ± 4.9	52.3 ± 4.8	52.2 ± 5.1	0.8
P-value		0.3	0.1	0.8	
ثخانة القرنية المركزية (ميكرون)	548.1 ± 24.3	548.5 ± 23.9	548.6 ± 25.2	548.2 ± 25.6	0.2
P-value		0.1	0.3	0.8	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات هامة إحصائياً في كل من المتغيرات عند كافة النقاط الزمنية، وبمقارنة القيم بعد ستة أشهر من الحقن بالقيم قبل الحقن نلاحظ انخفاضاً في عدد الخلايا البطانية بعد الحقن بنسبة 0.5%، وارتفاعاً في قيمة معامل التغيرات بنسبة 2.1%، وانخفاضاً في نسبة الخلايا سداسية الأضلاع بنسبة 1.1% كما نلاحظ ارتفاعاً في ثخانة القرنية المركزية بنسبة 0.02%.

فروق متوسطات القياسات العينية في مجموعة الثلاث حقن:

جدول (7): فروق متوسطات ECD، CV، EX%، CCT قبل إجراء الحقن وفي الأشهر التالية له (شهر من كل حقن وستة أشهر من الحقن الأول) في مجموعة الثلاث حقن من عينة البحث.

القياسات العينية	مجموعة الثلاث حقن					P-value
	قبل الحقن	بعد شهر من الحقن الأول	بعد شهر من الحقن الثاني	بعد شهر من الحقن الثالث	بعد ستة أشهر من الحقن الأول	
كثافة الخلايا البطانية (خلية/ملم ³)	2446.5 ± 191.5	2441.5 ± 188.6	2438.8 ± 182.3	2434.9 ± 181.9	2427.9 ± 179.9	0.07
P-value		0.5	0.1	0.09	0.05	
معامل التغيرات	38.64±4.5	38.73±4.6	38.81±4.5	38.86±4.1	39.11±5.2	0.09
P-value		0.3	0.2	0.2	0.1	
نسبة الخلايا السداسية (%)	51.1±4.4	50.9±4.8	50.6±4.1	50.4±4.4	50.2±4.5	0.06
P-value		0.8	0.4	0.3	0.1	
ثخانة القرنية المركزية (ميكرون)	537.8±25.9	537.9±23.2	538.1±23.9	538.4±24.8	538.5±22.7	0.1
P-value		0.9	0.6	0.6	0.2	

نلاحظ من الجدول السابق انخفاضاً غير هام إحصائياً في عدد الخلايا البطانية بعد الحقن مقارنة بالقيمة قبل الحقن حيث بلغ الانخفاض 0.8% بعد ستة أشهر من الحقن، ونلاحظ أيضاً ارتفاعاً خفيفاً في قيمة كل من معامل التغيرات وثخانة القرنية المركزية حيث بلغ الارتفاع بعد ستة أشهر من الحقن 1.2% و 0.1% على التوالي، وحدث انخفاض في نسبة الخلايا سداسية الأضلاع حيث بلغ بعد ستة أشهر من الحقن 1.8% دون وجود فروقات هامة إحصائياً في كل من المتغيرات عند كافة النقاط الزمنية.

المناقشة:

تمت في هذه الدراسة المستقبلية دراسة 93 عين ل 66 مريض بحاجة للعلاج بحقن Bevacizumab ضمن الزجاجي لتحري حدوث تغيرات في بطانة القرنية، وذلك من خلال دراسة متوسط قيم كل من كثافة خلايا بطانة القرنية ECD، ومعامل التغيرات CV، ونسبة الخلايا سداسية الأضلاع %EX، وثنائية القرنية المركزية CCT.

لقد تم تحديد VEGF ومستقبلاته في بطانة القرنية [9,8]، وأظهرت الدراسات أنه بعد حقن ال Bevacizumab ضمن الزجاجي انخفض VEGF بشكل كبير في الخلط المائي [6] وتم اكتشاف Bevacizumab ضمنه [4]، مما يعني أن العوامل المثبطة ل VEGF قد تغير ديناميكيات القرنية والبطانة مما دعا لإجراء العديد من الدراسات لتحري سلامة البطانة بعد حقن هذه العوامل ضمن الزجاجي.

عند مقارنة القيم المتوسطة لمعايير تقييم خلايا بطانة القرنية بعد حقن ال Bevacizumab ضمن الزجاجي مع القيم المتوسطة لها قبل الحقن لم تجد دراستنا أي فروق هامة إحصائياً فيما بينها، فقد حدث انخفاض تدريجي طفيف وغير هام إحصائياً في القيم المتوسطة لكل من كثافة الخلايا البطانية ونسبة الخلايا سداسية الأضلاع، بينما ازدادت القيم المتوسطة لكل من معامل التغيرات وسماكة القرنية المركزية أيضاً بشكل خفيف وغير هام إحصائياً، وذلك باختلاف عدد مرات الحقن، ويمكن أن يُعزى عدم وجود تبدلات هامة في معالم خلايا بطانة القرنية إلى كون ال Bevacizumab غير ضار للبطانة.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات الأخرى لكنها اختلفت مع نتائج إحدى الدراسات مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلاف في عدد مرات الحقن وفترات المتابعة وحجم العينة ونوع جهاز المجهر البراق المستخدم.

في دراسة (Chiang C C et al) [10] والتي شملت 50 عين ل 50 مريض لديهم أمراض مختلفة باللطخة، تلقى 38 مريض حقنة 2.5 ملغ Bevacizumab واحدة ضمن الزجاجي وتلقى 12 مريض ثلاث حقن حيث لم يجدوا فرقاً هاماً إحصائياً في كثافة الخلايا البطانية في العيون المعالجة قبل الحقن وبعد ثلاثة وستة أشهر من الحقن وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، أما بالنسبة لثنائية القرنية لم يجدوا فرقاً هاماً في العيون المعالجة قبل الحقن وبعد يوم وأسبوع من الحقن وكذلك الأمر بالمقارنة بين العيون المعالجة وغير المعالجة حيث اختلفنا بفترة المتابعة، ففي دراستنا لم ندرس التغيرات بعد يوم وأسبوع من الحقن ولكننا أيضاً لم نجد تغيرات هامة إحصائياً بعد شهر من كل حقن وستة أشهر من الحقن الأول، علماً أن هذه الدراسة لم تدرس التغيرات الحاصلة في كل من CV و %EX أما دراستنا لم تشمل المقارنة مع العين غير المعالجة.

وفي دراسة أجراها (Guzel H et al) [11] تم حقن 30 عيناً ب Bevacizumab ضمن الزجاجي بتركيز 1.25 ملغ/0.05 مل بينما حُقنت 30 عيناً أخرى ب Ranibizumab ضمن الزجاجي بتركيز 0.5 ملغ/0.05 مل لثلاثة أشهر متتالية عند مرضى لديهم وذمة لطخة سكرية، جاءت نتائج دراستنا موافقة لنتائج العيون المحقونة بال Bevacizumab، حيث لم تجد هذه الدراسة تغيرات هامة إحصائياً في كل من كثافة الخلايا البطانية، معامل التغيرات، النسبة المئوية للخلايا السداسية وثنائية القرنية وذلك بمقارنة القيم قبل الحقن وبعد شهر من الحقن الأول والثالث، مع مدة متابعة أطول في دراستنا حيث كانت ستة أشهر ولم تقتصر فيها على دراسة مرضى وذمة اللطخة السكرية.

في دراسة (Horozoglu F et al) [12] تمت دراسة 27 عين ل 27 مريض لديهم وذمة لطخة سكرية أو تنكس لطخة صفراء متعلق بالعمر، حيث تم حقن 13 عين ب 1.25 ملغ/0.05 مل Bevacizumab وحقن 14 عين ب 0.5 ملغ/0.05 مل Ranibizumab، ولم يجدوا تغييراً هاماً في كثافة الخلايا البطانية وثنائية القرنية في الأسبوع

الأول والشهر الأول بعد الحقن مقارنة بالقيم قبل الحقن وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، لكن هذه الدراسة لم تشمل دراسة التغيرات الحاصلة في نسبة الخلايا سداسية الأضلاع ومعامل التغير.

بينما في دراسة أجراها (Arslan G D et al) [13] تم دراسة 100 عين ل 100 مريض بحاجة للعلاج بحقن anti-VEGF ضمن الزجاجي لمدة شهرين متتاليين وتم أخذ قياسات كثافة خلايا بطانة القرنية، ثخانة القرنية المركزية، عمق الغرفة الأمامية والضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعد شهر من الحقن الأول والثاني وتمت مقارنتها. توافقت نتائج دراستنا مع هذه الدراسة من جهة سماكة القرنية المركزية، لكنها اختلفت معها من جهة كثافة الخلايا البطانية، فقد وجدت هذه الدراسة أن كثافة خلايا بطانة القرنية تنقص بشكل هام إحصائياً في العيون ذات العدسات الطبيعية، وقد يكون هذا الاختلاف ناجم عن اختلاف نوع الجهاز المستخدم في الدراسة حيث تم استخدام (Confoscan 4, Nidek Co. Ltd. Osaka, Japan) أو لكون هذه الدراسة درست تأثير حقن أنواع مختلفة من anti-VEGFs في مجموعة واحدة دون تقسيمها، حيث تم حقن Bevacizumab ل 52 مريض و Ranibizumab ل 41 مريض و Aflibercept ل 7 مرضى بخلاف دراستنا حيث تم حقن Bevacizumab فقط لكل المرضى، ففي دراسة أجراها (Urban B et al) [14] لتقييم تأثير الحقن المتعدد ل Ranibizumab و Aflibercept على بطانة القرنية وجدوا انخفاضاً هاماً إحصائياً في ECD بعد شهر من كل حقن وبعد ستة أشهر من الحقن الأول.

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج العديد من الدراسات السابقة في المختبر (Luthra S et al) [15] و (Kernt M et al) [16] والتي أثبتت سلامة Bevacizumab على خلايا العين المختلفة، بما في ذلك خلايا الظهارة الصباغية الشبكية الأولية، الخلايا النجمية لرأس العصب البصري عند البشر، خلايا شبكة التريبوق، خلايا بطانة الأوعية الدموية الدقيقة وخلايا القرنية البشرية، حيث أشارت هذه الدراسات إلى غياب السمية مع تراكيز شائعة الاستخدام في التطبيقات السريرية.

وبالمثل لم تُظهر دراسة (Yoeruek E et al) [17] أي تأثير سام للخلايا ل Bevacizumab على الخلايا البطانية والخلايا الليفية والخلايا القرنية للقرنية البشرية وتوصلوا إلى إمكانية استخدامه بشكل آمن حتى تركيز يعادل 20 ضعفاً من ذلك المستخدم في الحقن داخل الزجاجي.

أما دراسة (Hosny M H et al) [18] وجدت أن الحقن داخل البيت الأمامي ل 1.25 ملغ/0.05 مل Bevacizumab لعلاج توعي القرنية آمن على خلايا بطانة القرنية.

توصلت دراسة (Lichtinger A et al) [19] إلى أن ثلاث حقن من Bevacizumab (1.25 ملغ/0.05 مل تحت الملتحمة و 1.25 ملغ/0.05 مل ضمن لحمة القرنية) لعلاج توعي القرنية لم تسبب تغيرات هامة في كثافة خلايا بطانة القرنية أو شكل الخلايا حتى فترة ستة أشهر بعد الحقن الثالثة.

الخلاصة:

لم نجد تغيرات هامة إحصائياً في كثافة وشكل خلايا بطانة القرنية وكذلك ثخانة القرنية المركزية بعد حقن Bevacizumab ضمن الزجاجي سواء لمرة واحدة أو شهرياً لمدة شهرين أو ثلاثة أشهر متتالية خلال فترة ستة أشهر من المتابعة وبالتالي لا يبدو أن ل Bevacizumab تأثيرات ضارة على بطانة القرنية.

التوصيات:

- دراسة تأثير أكثر من ثلاث حقن من Bevacizumab ضمن الزجاجي على بطانة القرنية.
- القيام بالمزيد من الدراسات مع متابعة لمدة أطول لتأكيد السلامة على المدى الطويل.

Reference

1. Yorston, D. *Anti-VEGF drugs in the prevention of blindness*. Community Eye Health UK, Vol 27 N (87), 2014, 44-46.
2. Peyman, G. A.; Lad, E. M.; Moshfeghi, D. M. *Intravitreal injection of therapeutic agents*. Retina USA, Vol 29 N (7), 2009, 875–912.
3. Manousaridis, K.; Talks, J. *Macular ischaemia: a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease?*. Br J Ophthalmol UK, Vol 96 N (2), 2012, 179–184.
4. Bakri, S. J.; Snyder, M. R.; Reid, J. M.; Pulido, J. S.; Singh, R. J. *Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin)*. Ophthalmology USA, Vol 114 N (5), 2007, 855–859.
5. del Amo, E. M.; Vellonen, K. S.; Kidron, H.; Urtti, A. *Intravitreal clearance and volume of distribution of compounds in rabbits: In silico prediction and pharmacokinetic simulations for drug development*. Eur J Pharm Biopharm Netherlands, Vol 95, 2015, 215–226.
6. Sawada, O.; Kawamura, H.; Kakinoki, M.; Sawada, T.; Ohji, M. *Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy*. Arch Ophthalmol, Vol 125 N (10), 2007, 1363–1366.
7. Qazi, Y.; Wong, G.; Monson, B.; Stringham, J.; Ambati, B. K. *Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction*. Brain Res Bull USA, Vol 81 N (2-3), 2010, 198–210.
8. Philipp, W.; Speicher, L.; Humpel, C. *Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci USA, Vol 41 N (9), 2000, 2514–2522.
9. Gan, L.; Fagerholm, P.; Palmblad, J. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in the regulation of corneal neovascularization and wound healing*. Acta Ophthalmol Scand USA, Vol 82 N (5), 2004, 557–563.
10. Chiang, C. C.; Chen, W. L.; Lin, J. M.; Tsai, Y. Y. *Effect of bevacizumab on human corneal endothelial cells: a six-month follow-up study*. American journal of ophthalmology USA, Vol 146 N (5), 2008, 688–691.
11. Guzel, H.; Bakbak, B.; Koylu, M. T.; Gonul, S.; Ozturk, B.; Gedik, S. *The effect and safety of intravitreal injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium in the treatment of diabetic macular edema*. Cutaneous and ocular toxicology UK, Vol 36 N (1), 2017, 5–8.
12. Horozoğlu, F.; Gönen, T.; Yaşar, M.; Sever, Ö.; Keskinbora, K. *Comparison of Corneal Endothelial Changes After Single Dose Injection of Bevacizumab or Ranibizumab*. Turk J Ophthalmol Turkey, Vol 43 N (6), 2013, 391-394.
13. Arslan, G. D.; Guven, D.; Alkan, A. A.; Kacar, H.; Demir, M. *Short term effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents on cornea, anterior chamber, and intraocular pressure*. Cutaneous and ocular toxicology UK, Vol 38 N (4), 2019, 344–348.
14. Urban, B.; Szwabowicz, M.; Bakunowicz-Łazarczyk, A. *Effect of Repeated Intravitreal Ranibizumab and Aflibercept Injections on the Cornea in Patients with Age-Related Macular Degeneration*. J Ophthalmol USA, 2020, 4928905.

15. Luthra, S.; Narayanan, R.; Marques, L. E.; Chwa, M.; Kim, D. W.; Dong, J.; Seigel, G. M.; Neekhara, A.; Gramajo, A. L.; Brown, D. J.; Kenney, M. C.; Kuppermann, B. D. *Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells*. Retina USA, Vol 26 N (5), 2006, 512–518.
16. Kernt, M.; Welge-Lüssen, U.; Yu, A.; Neubauer, A. S.; Kampik, A. [*Bevacizumab is not toxic to human anterior- and posterior-segment cultured cells*]. Ophthalmologe Germany, Vol 104 N (11), 2007, 965-971.
17. Yoeruek, E.; Spitzer, M. S.; Tatar, O.; Aisenbrey, S.; Bartz-Schmidt, K. U.; Szurman, P. *Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells*. Cornea USA, Vol 26 N (8), 2007, 977–982.
18. Hosny, M. H.; Zayed, M. A.; Shalaby, A. M.; Eissa, I. M. *Effect of intracameral bevacizumab injection on corneal endothelial cells: an in vivo evaluation*. J Ocul Pharmacol Ther USA, Vol 25 N (6), 2009, 513–517.
19. Lichtinger, A.; Yeung, S. N.; Kim, P.; Amiran, M. D.; Elbaz, U.; Slomovic, A. R. *Corneal endothelial safety following subconjunctival and intrastromal injection of bevacizumab for corneal neovascularization*. Int Ophthalmol Netherlands, Vol 34 N (3), 2014, 597–601.