

Intraocular Pressure Changes after Intravitreal Bevacizumab Injection Alone or Combination of Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide

Dr. Yusuf Suleiman*
Dr. Kahtan Jalloul*
Nour Barakat**

(Received 5 / 7 / 2020. Accepted 9 / 8 / 2020)

□ ABSTRACT □

Purpose: To evaluate intraocular pressure changes after intravitreal injection of Bevacizumab alone or in combination with Triamcinolone Acetonide.

Method: Our study included 63 eyes from the ophthalmology department at Tishreen University Hospital who had vascular retinal diseases. The patients were divided into two groups according to the indication of injection. The first group was injected with bevacizumab (B) at a concentration of 2.5mg/0.1ml and the second group was injected with the combination treatment of Triamcinolone Acetonide at a concentration of 2mg/0.05ml with bevacizumab (B+TA) at a concentration of 1.25mg/0.05ml. Intraocular pressure was monitored on the Goldman applanation tonometry and values were recorded as follows: before injection, the second injection day, a week after injection, a month after injection and after three months.

Results: The mean values of the intraocular pressure mean increased from the second day of injection in the study groups (B) and (B + TA) and the mean of the IOP values before injection (13.34-13.31 mmHg) respectively, and the IOP values showed the maximum in both groups after a week of the injection (17.81-17.31 mmHg) then began to decrease after a month and three months later to (17.34-17.06mmHg) and (17.6-16.75mmHg) mercury respectively, but they remained higher than they were before the injection, the number of injections had no effect on intraocular pressure.

Conclusion: intravitreal injections with both bevacizumab alone or in combination with triamcinolone acetonide resulted in a rise in intraocular pressure, and differences in pressure values were statistically significant within the same group during the studied time periods but were not statistically significant between the two groups, and the number of injections had no effect on intraocular pressure.

Keywords: bevacizumab, triamcinolone acetonide, intraocular pressure.

* Professor – Ophthalmology Department, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Postgraduate Student - Ophthalmology Department, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

تغيرات الضغط داخل المقلة بعد حقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي لوحده أو بالمشاركة مع التريامسينولون أسيتونيد

د. يوسف سليمان*

د. قحطان جلول*

نور بركات**

(تاريخ الإيداع 5 / 7 / 2020. قُبل للنشر في 9 / 8 / 2020)

□ ملخص □

الهدف: تقييم تبدلات الضغط داخل المقلة بعد حقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي لوحده أو بالتشارك مع التريامسينولون أسيتونيد.

الطريق: تألفت عينة الدراسة من 63 عين لمرضى مراجعين للعيادة العينية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020 ممن لديهم أمراض شبكية ومشيمية وعائية وسيخضعون للحقن ضمن الزجاجي لأول مرة. تم تقسيم المرضى الى مجموعتين: تم حقن المجموعة الأولى ب 2.5 ملغ/0.1مل من بيفاسيزوماب (B) والمجموعة الثانية ب1.25ملغ/0.05مل من تريامسينولون أسيتونيد مع 2 ملغ /0.05 مل من بيفاسيزوماب (B+TA)، تم قياس الضغط داخل المقلة (IOP) باستخدام جهاز غولدمان التماسي وذلك خلال الفترات التالية: قبل الحقن، بعد يومين من الحقن، بعد أسبوع من الحقن، بعد شهر من الحقن، بعد ثلاثة أشهر من الحقن.

النتائج: ازدادت قيم متوسطات الضغط داخل المقلة بدءاً من اليوم الثاني للحقن في مجموعتي الدراسة B وB+TA وحيث كان متوسط قيم ال IOP قبل الحقن (13.31-13.34مللمز) على التوالي وبلغت قيم ال IOP حدها الأقصى في كلتا المجموعتين بعد أسبوع من الحقن (17.31-17.81مللمز) ثم بدأ بالانخفاض بعد شهر وبعد ثلاث اشهر لتصبح (17.06-17.34) و(16.75-17.6) ملم زئبق على التوالي لكنها بقيت أعلى مما كانت عليه قبل الحقن، ولم يكن لعدد الحقن أي تأثير على قيم الضغط داخل المقلة.

الخلاصة: نتج عن الحقن ضمن الزجاجي بكل من البيفاسيزوماب لوحده أو بالمشاركة مع التريامسينولون أسيتونيد ازدياد في قيم الضغط داخل المقلة، وكانت الفروق في قيم الضغط هامة احصائياً ضمن المجموعة الواحدة خلال الفترات الزمنية المدروسة لكنها لم تكن هامة احصائياً بين المجموعتين، ولم يكن لعدد الحقن أي تأثير على قيم الضغط داخل المقلة.

الكلمات المفتاحية: بيفاسيزوماب، تريامسينولون أسيتونيد، الضغط داخل المقلة.

* أستاذ - قسم أمراض العين وجراحاتها، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

** طالبة دراسات عليا - قسم أمراض العين وجراحاتها، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

تعتبر أمراض العين الوعائية من الأسباب الرئيسية لتدني القدرة البصرية والعمى في جميع أنحاء العالم، إذ يعتبر اعتلال الشبكية السكري، وتتكس اللطخة المتعلق بالعمى، وانسداد الوريد الشبكي المركزي أكثر هذه الأمراض انتشاراً [Brand et al., 2012]، ويعتبر اعتلال الشبكية السكري أهم سبب لفقدان القدرة البصرية المكتسب حول العالم بين الأشخاص العاملين [Cheung et al., 2010].

تلعب عوامل التكاثر البطاني الوعائي VEGF دور هام في آلية حدوث التوعي العيني الحديث في سياق هذه الأمراض، إذ تساهم بإحداث وذمة اللطخة الصفراء عبر تحطيم الحاجز الدموي الشبكي وزيادة النفوذية الوعائية فضلاً عن كونها عوامل جذب كيميائي للكريات البيض [Hikichi et al., 2014].

استخدم حقن العوامل المثبطة لنمو الأوعية (anti VEGF) 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 [Jong Lee et al., 2016, Manousaridis et al., 2012].

وصفت الستيروئيدات القشرية لعلاج أمراض العين الالتهابية منذ أوائل الخمسينات وقد كانت وما زالت خيار علاجي جيد لكثير من أمراض الجزء الخلفي للعين بسبب تأثيرها المضاد للالتهاب والمثبط لنمو الأوعية فضلاً عن فعاليتها كمضاد للوذمة [Valtino et al., 2014].

يعد كل من مركب Bevacizumab ومركب Triamcinolone acetonide أكثر المركبات استخداماً لعلاج وذمة اللطخة السكرية نظراً لفعاليتها العالية من جهة وقلة تكلفتها من جهة أخرى [K Kriechbaum et al., 2014]. Bevacizumab هو أحد مثبطات عوامل النمو البطاني الوعائي (antiVEGF)، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة معد للاستخدام البشري كامل الطول، يرتبط مع كل الأشكال المتماثلة من VEGF.A، ويستخدم حالياً لعلاج العديد من أمراض الشبكية بسبب فوائده كمثبط وعائي ومضاد وذمة [Gragoudas et al., 2004]، يستخدم ال Bevacizumab عادة كحقن ضمن الزجاجي بتركيز 1.25 ملغ/0.05 مل أو بتركيز 2.5 ملغ/0.1 مل، العمر النصفى حوالي 4.32 يوم، تأثيره قصير الأمد إذ لا يتجاوز تأثيره 30 يوم فقط، لذا من الضروري تكرار الحقن به لتأمين استمرارية تأثيره [Bakri et al., 2007].

Triamcinolone acetonide (TA) هو ستيروئيد قشري يملك تأثيرات مضادة للالتهاب، وتأثيرات مثبطة وعائياً، استخدم بشكل شائع لعلاج وذمة اللطخة السكرية، الأساس المنطقي وراء استخدامه هو قدرته على تثبيط طريق الأراشيدونيك، تقليل إنتاج السيتوكينات وتقليل تخرب الحاجز الدموي الشبكي [Gillies et al., 2006]، إذ يرتبط بعد دخوله ضمن الزجاجي مع شبكة كولاجين الزجاجي، ويبقى ضمن تجويف الزجاجي لأشهر [McCuen et al., 1981]، ولهذا فهو مفيد للتأثير.

وعلى الرغم من الفعالية العالية لهذه المركبات واستخدامها الواسع، فقد ينتج عن استخدامها بعض الاختلالات والآثار الجانبية مثل: نزف تحت الملتحمة، وذمة القرنية، تمزق الملتحمة، شقوق وانفصال الشبكية، أذية العدسة وتطور الساد، أذية المشيمية، نزف الزجاجي، ارتفاع الضغط داخل المقلة، وحتى انتان باطن العين. [Sampat et al 2010] حالياً أصبح ارتفاع IOP الناجم عن الحقن داخل الزجاجي محور اهتمام الاخصائيين في هذا المجال، قد يكون ارتفاع الضغط داخل المقلة قصير الأمد ومتوقع وقد تصل قيمته الى أكثر من 30 ملمز خلال الخمس دقائق الأولى للحقن

لكن عمليا يحدث الانحلال العفوي خلال 30-60 دقيقة وذلك بسبب تمدد الصلبة بما يتناسب مع حجم مادة الحقن [George et al.,2013].

وقد يكون ارتفاع IOP طويل الأمد ويمتد لأسابيع أو أشهر [Weerawat et al.,2015]. يسبب الارتفاع الحاد في IOP نقص في التروية الدموية لحليمة العصب البصري وجانب حليمة العصب البصري والذي بدوره يسبب اذية في الخلايا العقدية وينتج عن ذلك فقدان قدرة بصرية دائم اذا لم تتم العالجة بشكل سريع [Michelson et al.,1996].

أهمية البحث وأهدافه:

قد ينتج عن معالجة امراض الشبكية والمشيمية الوعائية بالحقن ضمن الزجاجي بالبيفاسيزوماب والتريامسينولون أسيتونيد ارتفاع الضغط داخل المقلة وقد يكون هذا الارتفاع قصير أو طويل المدى والذي سيؤثر سلبا على تروية الشبكية والعصب البصري ومن ثم قد يؤدي الى فقدان القدرة البصرية.

نظراً لخطورة هذا الاختلاط وبما أن أغلب الدراسات المتعلقة بهذا الموضوع ركزت على قياس الضغط داخل المقلة بعد الحقن مباشرة دون متابعة التغيرات الحاصلة لاحقاً للضغط داخل المقلة، تأتي أهمية تسليط الضوء على مراقبة تبدلات الضغط الناجم عن الحقن ضمن الزجاجي بهذه المواد وفترات زمنية متتابعة بعد الحقن.

هدف البحث:

تقييم تبدلات الضغط داخل المقلة بعد حقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي لوحده أو بالتشارك مع التريامسينولون أسيتونيد.

طرائق البحث ومواده:

شملت الدراسة 63 عين لمرضى من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020 والذين لديهم أمراض شبكية وعائية: تنكس اللطخة المتعلق بالعمر (12 عين)، اعتلال الشبكية واللطخة السكري (44 عين)، انسداد الوريد الشبكي المركزي (6 أعين)، اعتلال شبكية بارتراف التوتري الشرياني (عين واحدة)، تراوح عدد الحقن بين 1 (12 مريض)، 2 (5 مريض)، 3 (47 مريض)، تم اجراء فحص عيني شامل لجميع المرضى تضمن: (قدرة بصرية، فحص الأقسام الأمامية على المصباح الشقي، تنظير قعر العين بعد توسيع الحدقة بالـ 1% Tropicamide، اجراء OCT عصب ولطخة، قياس ضغط العين بمقياس Goldman applanation tonometry)، وتم تقسيم المرضى لمجموعتين حسب استطباب الحقن، حيث تم حقن المجموعة الأولى (B) بالأفاسنتين (بيفاسيزوماب) بتركيز 2.5ملغ/0.1 مل وتم حقن المجموعة الثانية بالعلاج التشاركي (B+TA) تريامسينولون أسيتونيد بتركيز 2ملغ/0.05 مل مع البيفاسيزوماب بتركيز 1.25 ملغ/0.05 مل، استبعد من الدراسة المرضى الذين لديهم (زرق)، المرضى الذين لديهم قيم IOP أكثر من 21ملمز، سوابق ارتفاع الـ IOP أو سوابق أخذ أدوية خافضة للـ IOP، أي التهاب عيني سواء في العين التي سيحقن فيها أو في العين الأخرى وسيؤثر على قيم الـ IOP، سوابق قطع زجاجي).

تم فرز المرضى بين المجموعتين من قبل طبيب العيون في العيادة، وكذلك تم حقن جميع المرضى من قبل نفس الطبيب، تم اجراء تعقيم شامل بالبوفيدون 5% لمنطقة الجلد، تم تعقيم الملتحمة بالبوفيدون 5% بعد التخدير بقطرة

مخدرة lidocain 1%، ثم وضع شانات عقيمة وفتح أجناف عقيم، تم الحقن بواسطة سيرنغ 30 غوش على بعد 3.5 مم من اللم في العيون ذات العدسة الصناعية وعلى بعد 4 مم من اللم في العيون ذات العدسة الطبيعية، حيث تم الحقن عبر المنطقة الملساء في الربع السفلي الوحشي، وتم إعطاء جميع المرضى قطرة صاد حيوي (Levoquix) قبل يومين من الحقن ولمدة أسبوع بعده، قمنا بقياس الضغط داخل المقلة (IOP) خلال الفترات التالية: قبل الحقن، اليوم الثاني للحقن، بعد أسبوع من الحقن، بعد شهر من الحقن، بعد ثلاثة اشهر.

-الدراسة الإحصائية:

تضمنت الدراسة الإحصائية للبحث ما يلي: إحصاء وصفي يتعلق بالعينة يشمل المتوسط الحسابي \pm SD للمتغيرات الكمية، والنسب المئوية للمتغيرات النوعية، وإحصاء استدلاي Inferential Statistical يشمل: اختبار Independent T student لدراسة فروقات متوسطات الضغط بين مجموعتين مستقلتين، اختبار Friedman Test لمقارنة متوسطات الضغط عند أزمنة متتابعة للمجموعة الواحدة، اختبار Chi-square لدراسة العلاقات بين المتغيرات الكيفية، واعتبرت النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 0.005$ ، وتم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة:

شملت عينة الدراسة 63 عين (31 ذكر، 32 انثى) ممن لديهم أمراض شبكية وعائية من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020 والمحققين معايير الاشتمال في الدراسة والذين سيخضعون للحقن ضمن الزجاجي لأول مرة. وقد تراوحت أعمار المرضى بين 20 - 76 سنة وبلغ وسطي الأعمار 60 سنة مع Rang = 56 سنة.

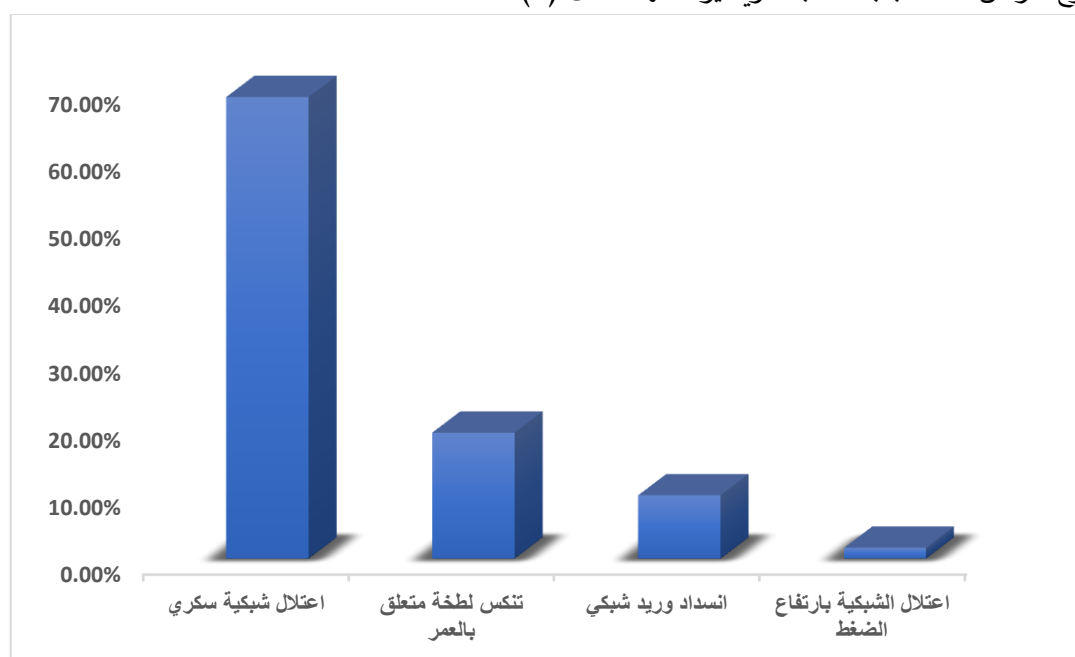
1- توزع عينات المرض وفقاً لاستطباب الحقن لديهم:

يبين الجدول (1) توزع عينة الدراسة حسب استطباب الحقن حيث بلغ عدد العيون التي لديها اعتلال شبكية سكري (44 عين)، و(12 عين) لديها تنكس اللطخة الصفراء المتعلق بالعمر و(6 أعين) لديها انسداد وريد شبكي و(عين واحدة) لديها اعتلال شبكية بارتفاع الضغط.

الجدول (1) توزع عينة 64 عين حسب استطباب الحقن لمجموعتي البحث

العدد	استطباب الحقن
44	اعتلال شبكية سكري
12	تنكس اللطخة الصفراء المتعلق بالعمر
6	انسداد الوريد الشبكي
1	اعتلال شبكية بارتفاع الضغط

أما توزع امراض الاستطباب كنسب مئوية يوضحها الشكل (1)



الشكل (1) توزع 63 عين حسب استطباب الحقن لمجموعتي البحث

نلاحظ من الشكل السابق أن حوالي 70% من عينة البحث المدروسة كان استطباب الحقن لديهم هو اعتلال شبكية سكري، و 18.7% يعانون من تنكس اللطفة الصفراء المتعلق بالعمر، و 9.4% لديهم انسداد وريد شبكي و 1.6% لديهم اعتلال شبكية بارتفاع الضغط.

2- توزع المرضى حسب السوابق العينية والجهازية:

يشير الجدول (2) إلى توزع المرضى حسب السوابق العينية حيث شملت 19 مريض لديهم سوابق استئصال ساد، وبينما حسب السوابق الجهازية: تراوح عدد المرضى الذين لديهم سكري نمط أول (2)، والذين لديهم سكري نمط ثاني (45)، والذين لديهم ارتفاع توتر شرياني (35)، علماً أن المريض قد يكون لديه أكثر من مرض جهازية.

جدول (2) توزع المرضى حسب السوابق العينية والجهازية لعينة البحث

النسبة	العدد	السوابق العينية والجهازية
29.7%	19	<u>العينية</u> جراحة أقسام أمامية (استئصال ساد)
3.1%	2	<u>الجهازية:</u> سكري نمط أول
70.3%	45	سكري نمط ثاني
54.7%	35	ارتفاع توتر شرياني

3- فروقات توزيع التغيرات الديموغرافية بين مجموعتي البحث:

شملت عينة البحث 63 عين تراوح عدد عيون الذكور 15 عين في المجموعة (B) و 16 عين في المجموعة (B+TA)، تراوح متوسط العمر في المجموعة (B) 59.8 ± 11.7 سنة وفي المجموعة (B+TA) 62.1 ± 10.7 سنة، وتراوح عدد الحقن من 1 (12 مريض)، 2 (5 مرضى)، 3 (47 مريض)، حيث أن أغلب المرضى احتاجوا ل3 حقن في كلتا المجموعتين، ولم يكن هناك فروقات هامة احصائيا بين المجموعتين من حيث الجنس والعمر، كما يظهر الجدول (3).

جدول (3) فروقات التوزيع الديموغرافية بين مجموعتي المرضى

P-value	نوع الحقن		المتغيرات الديموغرافية
	B	B+TA	
1(N.S)	15(50%)	16(50%)	الجنس(الذكور)
0.4(N.S)	59.8 ± 11.7	62.1 ± 10.7	العمر
0.2(N.S)	3(12.5%)	8(25%)	<u>عدد الحقن</u>
	4(12.5%)	1(3.1%)	1
	24(75%)	23(71.9%)	2
			3

4- تغيرات متوسط قيم الضغط داخل المقلة ضمن المجموعة B:

نلاحظ من الجدول (4) حدوث ارتفاع في قيم الضغط داخل المقلة في المجموعة B بدءاً من اليوم الثاني للحقن اذ ازدادت قيم متوسط الضغط من 13.34 ± 1.6 ملمز قبل الحقن ليصل الى 17.17 ± 3.1 ملمز في اليوم الثاني للحقن، وبلغ حده الأقصى بعد أسبوع من الحقن حيث بلغ 17.81 ± 3.1 ملمز ثم بدأ بعدها بالانخفاض تدريجياً وبشكل طفيف جداً، ولكنه لم يعد لمستواه ما قبل الحقن، وكانت الفروق في متوسط قيم الضغط داخل المقلة قبل الحقن وبعده ذات دلالة إحصائية هامة في مختلف الفترات الزمنية للمتابعة ($P=0.0001$).

جدول (4) متوسط قيم الضغط داخل المقلة ضمن مجموعة B

P-value	متوسط قيم ال IOP	الأزمة
0.0001	13.34 ± 1.6	قبل الحقن
	17.17 ± 3.1	ثاني يوم الحقن
	17.81 ± 3.1	بعد أسبوع
	17.34 ± 2.7	بعد شهر
	17.06 ± 2.7	بعد 3 أشهر



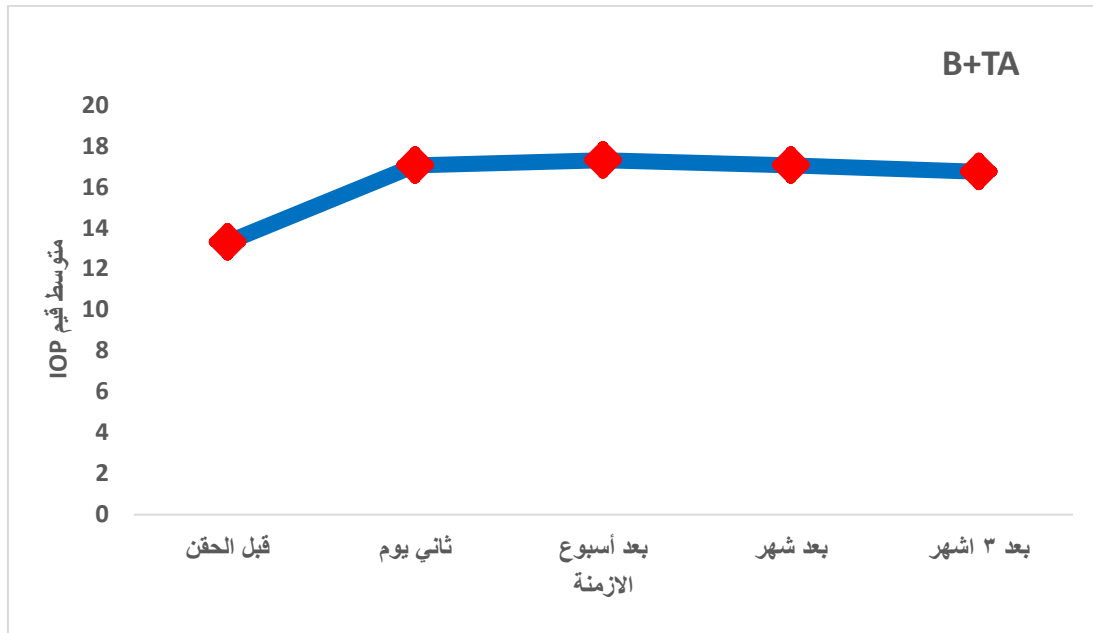
الشكل (2) متوسط قيم الضغط داخل المقلة للمجموعة B

5- متوسط قيم الضغط داخل المقلة في المجموعة B+TA:

يبين من الجدول (5) أن حقن الـ B بالمشاركة مع TA ترافق بارتفاع متوسط قيم الضغط داخل المقلة حيث ازدادت قيم متوسط الضغط من 13.31 ± 1.8 ملمز إلى 17.06 ± 2.5 ملمز ثاني يوم الحقن، وبلغ حده الأقصى بعد أسبوع من الحقن حيث وصل 17.31 ± 2.3 ملمز، ثم بدأ بعدها بالانخفاض تدريجياً دون أن يعود لمستواه ما قبل الحقن وكانت الفروق في متوسط قيم الضغط بين الحقن وبعده ذات دلالة إحصائية هامة.

جدول (5) متوسط قيم الضغط داخل المقلة ضمن مجموعة B+TA

P-value	متوسط قيم الـ IOP	الأزمنة
0.0001	13.31 ± 1.8	قبل الحقن
	17.06 ± 2.5	ثاني يوم الحقن
	17.31 ± 2.3	بعد أسبوع
	17.06 ± 2.6	بعد شهر
	16.75 ± 2.2	بعد 3 أشهر



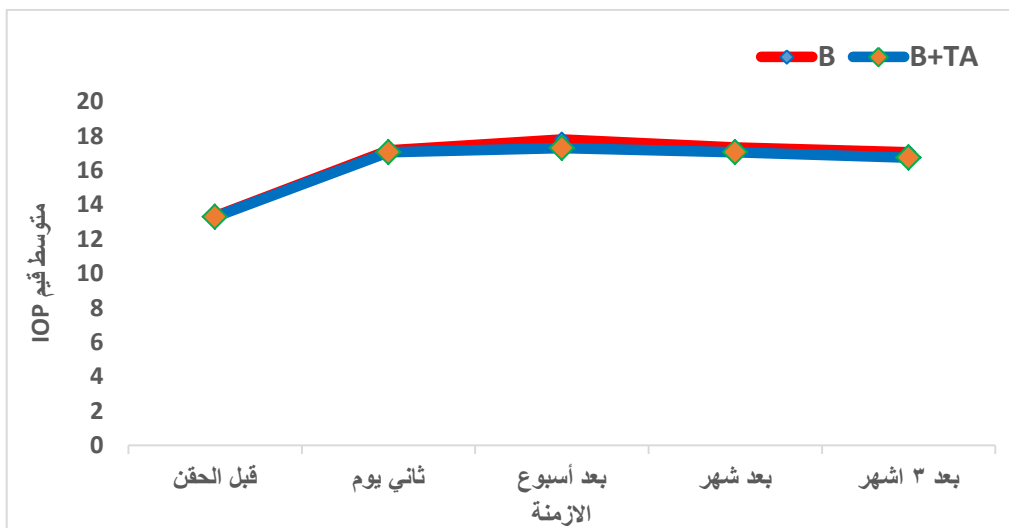
الشكل (3) تبدلات الضغط داخل المقلة ضمن مجموعة B+TA

6- مقارنة تبدلات الضغط داخل المقلة بين المجموعة B والمجموعة B+TA:

تشير نتائج الجدول (6) الى أن حقن المقلة بـ B لوحده أو بالمشاركة مع TA ترافق بازدياد قيم الضغط داخل المقلة بدءاً من اليوم الثاني للحقن وكانت الفروق في متوسط قيم الضغط قبل الحقن وبعده ذات دلالة إحصائية هامة ضمن المجموعة الواحدة ($p\text{-value}=0.0001$)، وقد بلغت القيمة الوسطية لـ IOP حدّها الأقصى في كلتا المجموعتين بعد أسبوع من الحقن إذ بلغت القيمة الوسطية 17.31، 17.81 ملمز على التوالي، ولم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة.

جدول (6) مقارنة تبدلات الضغط داخل المقلة بين مجموعتي المرضى B و B+TA

P-value	متوسط قيم الـ IOP		الأزمة
	B	B+TA	
0.9(N.S)	13.34±1.6	13.31±1.8	قبل الحقن
0.8(N.S)	17.17±3.1	17.06±2.5	ثاني يوم الحقن
0.4(N.S)	17.81±3.1	17.31±2.3	بعد أسبوع
0.6(N.S)	17.34±2.7	17.06±2.6	بعد شهر
0.6(N.S)	17.06±2.7	16.75±2.2	بعد 3 أشهر



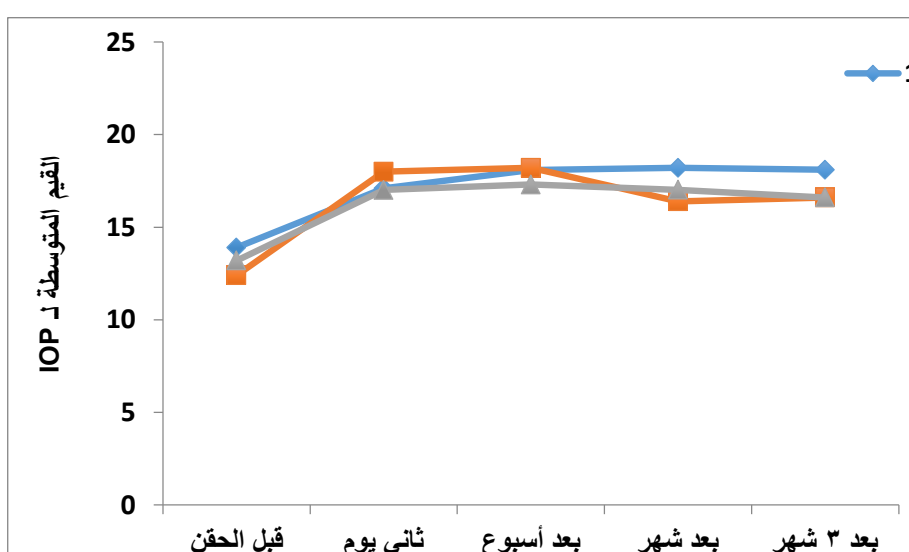
الشكل (4) مقارنة تبدلات متوسط قيم الضغط داخل المقلة بين مجموعتي المرضى

7- أثر عدد الحقن ب B او ب B+TA على تغيرات الضغط داخل المقلة:

تشير نتائج الجدول (13) لعدم حدوث تغيرات في متوسطات قيم الضغط مع زيادة عدد الحقن لدى مجموعتي الدراسة.

جدول (13) متوسط قيم الضغط وفقا لعدد الحقن لكلا المجموعتين

P-value	عدد الحقن			الأزمة
	1	2	3	
0.2(N.S)	13.9±2.02	12.4±0.8	13.2±1.7	قبل الحقن
0.7(N.S)	17.1±2.4	18±2.4	17.01±2.9	ثاني يوم الحقن
0.6(N.S)	18.08±2.3	18.2±2.1	17.3±2.9	بعد أسبوع
0.2(N.S)	18.2±2.5	16.4±3.1	17.02±2.4	بعد شهر
0.1(N.S)	18.1±2.2	16.6±3.3	16.6±2.4	بعد 3 أشهر



الشكل (11) العلاقة ما بين عدد الحقن و حدوث تغيرات في الضغط بين مجموعتي المرضى

حدث ارتفاع في قيم ال IOP عن الحدود الطبيعية عند 6 مرضى (3 حالات بنسبة 9.4% في كل مجموعة) حيث احتاج 4 مرضى للعلاج بدواء واحد موضعي خافض للضغط داخل المقلة (Timolol maleate) إذ ارتفع لديهم ال IOP < 22 ملمز، ومريضين احتاجوا لعلاج دوائي موضعي مشترك خافض للضغط داخل المقلة (Dorzolamide hcl+Timolol maleate)، جميع المرضى لم يحتاجوا لعلاج دائم بالأدوية الخافضة للضغط داخل المقلة إذ تراوحت مدة العلاج بين أسبوعين وحتى الشهر، ولم نلاحظ حدوث أية اختلاطات في مجموعة الحقن بال Bevacizumab بينما في المجموعة التي تم فيها المشاركة مع ال Triamcinolon Acitoned حدث تطور الساد عند 5 حالات بنسبة 15.6% في حين أنه لم نلاحظ حدوث أية حالات نزف أو انتان داخل المقلة أو انفصال شبكية.

المناقشة:

من خلال الدراسة التي أجريت بهدف دراسة تغيرات قيم IOP لدى الحقن بالبيفاسيزوماب لوحده أو بالمشاركة مع التريامسينولون أسيتونيد تم التوصل الى ما يلي:

حدوث ارتفاع في متوسط قيم ال IOP في كل من المجموعة B والمجموعة B+TA بعد الحقن وبدلالة إحصائية هامة في جميع فترات المراقبة مقارنة مع قيمته قبل الحقن، حيث كانت متوسط قيم الضغط قبل الحقن في المجموعة B (13.34 ± 1.6) ملمز ليرتفع في اليوم الثاني الى (17.17 ± 3.1) ملمز واستمر الضغط بالارتفاع خلال فترة المتابعة ليصل الى حده الأقصى بعد أسبوع من الحقن (17.81 ± 3.1) ملمز أي بزيادة قدرها 4.47 ملم زئبق، في حين كان متوسط قيم ال IOP في المجموعة B+TA قبل الحقن (13.31 ± 1.8) ملمز وارتفعت قيمته في اليوم الثاني للحقن لتصبح (17.06 ± 2.5) ملمز ليلبغ حده الأقصى بعد أسبوع من الحقن 17.31 ± 2.3 ملمز أي بزيادة قدرها 4 ملمز. حدث انخفاض طفيف لقيم IOP في كلا المجموعتين بعد الشهر الثالث للحقن، لكن بقيت قيمته أعلى مما كانت عليه قبل الحقن.

توافقت نتائج دراستنا من حيث ارتفاع قيم ال IOP بعد الحقن بالبيفاسيزوماب مع نتائج العديد من الباحثين (Pershing et al., 2013)، (Sulman Jaffar et al., 2016)، (Mehmet Ozgur et al., 2019) حيث انه في دراسة (Pershing et al., 2013) التي أجريت في جامعة Stanford وفي مركز Mayo بهدف تقييم تغيرات ال IOP بعد حقن ال antiVEGF ضمن الزجاجي خلال 4 سنوات، تم التوصل الى حدوث ارتفاع في قيم ال IOP بعد الحقن بال bevacizumab وهذا يتوافق مع دراستنا من حيث ارتفاع ال IOP، لكن الارتفاع في دراسة (Pershing et al) كان متأخر حيث الغالبية حدث عندها الارتفاع بعد 15 شهر من العلاج وسطيا وبعد أخذ 10 حقن وسطيا ويبدو السبب في هذا الارتفاع هو التأثير التراكمي للحقن، بينما في دراستنا فالارتفاع حدث ابتداء من ثاني يوم الحقن واستمر طيلة فترة المتابعة التي استمرت 3 أشهر.

وفي دراسة (Sulman Jaffar et al., 2016) التي هدفت لتقييم التأثير الطويل الأمد (6، 12) شهر لحقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي على ال IOP، وجدوا حدوث ارتفاع في متوسط قيم ال IOP بعد 6 أشهر من حقن bevacizumab وبدلالة إحصائية هامة مقارنة مع قيمته قبل الحقن وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، لكن لم يحدث ارتفاع في متوسط قيم ال IOP بعد 12 شهر.

وأيضاً دراسة (Mehmet Ozgur et al., 2019) التي استمرت 5 سنوات (2012-2017) إذ أشارت الى ارتفاع هام في قيم ال IOP بعد الحقن بال bevacizumab، لكن فترة المتابعة في هذه الدراسة كانت أطول من فترة متابعتنا.

أشارت دراسة (Behrooz et al.,2016) التي أجريت في إيران لتقييم التغيرات في قيم الضغط داخل المقلة الأساسي وقيمه بعد يوم واحد من حقن البيفاسيزوماب، الى عدم حدوث ارتفاع في قيم ال IOP بعد 24 ساعة من الحقن مقارنة مع قيمته قبل الحقن وهذا يتخالف مع نتائج دراستنا إذ ارتفع الضغط بعد 24 ساعة من الحقن (اليوم الثاني) وبدلالة إحصائية هامة مقارنة مع قيمته قبل الحقن، متابعة ال IOP حسب دراسة Behrooz لم تشمل إلا ثاني يوم الحقن مقارنة مع دراستنا التي استمرت 3 أشهر.

وفي دراسة (Jong Lee et al.,2016) التي أجريت في كوريا في مركز Eulji Medical Cente بهدف تقييم تأثير حقن ال antiVEGF ضمن الزجاجي على الضغط داخل المقلة (IOP) خلال الفترات: (بعد 30 دقيقة، بعد يوم وبعد أسبوع من الحقن)، وجدوا حدوث ارتفاع في قيم ال IOP مباشرة بعد الحقن إذ كانت متوسط قيمة ال IOP قبل الحقن 16.66 ± 3.50 ملمز وارتفعت بشكل هام مباشرة بعد الحقن إلى 43.81 ± 9.69 ملمز ومن ثم انخفض بعد 30 دقيقة من الحقن إلى 17.57 ± 4.44 ملمز واستمر هذا الانخفاض حتى بعد أسبوع من الحقن حيث وصل إلى 15.90 ± 3.63 ملمز وهذا يتخالف مع نتائج دراستنا.

أظهرت أيضا دراسة (Yogish et al.,2018) التي أجريت في الهند لتقييم تغيرات ال IOP بعد حقن البيفاسيزوماب ضمن الزجاجي، حدوث ارتفاع في قيم ال IOP بعد 4 ساعات من الحقن مقارنة مع ما قبل الحقن لكن لم يحدث ارتفاع هام في قيمه بعد 2 و 6 أسابيع من الحقن مقارنة مع ما قبل الحقن، وهذا يتخالف مع نتائج دراستنا، وفي دراسة (Ashiyana et al.,2016) التي أجريت في شيغاغو (Chicago) المشابهة لدراستنا والتي شملت 131 مريض (76 لديهم AMD) و(55 لديهم DME)، تم قياس ال IOP خلال الأشهر (0-6 و 6-12 و 12-18 و 18-24) و<24) بعد حقن ال antiVEGF ومقارنة النتائج مع قيم ال IOP قبل الحقن، حيث توصلت الدراسة الى عدم حدوث أي ارتفاع هام في ال IOP بعد الحقن خلال فترة المتابعة، وهذا يتخالف مع دراستنا.

أظهرت دراسة (Mahmood et al.,2014) التي أجريت في الباكستان، ودراسة (Sibel et al.,2014) التي أجريت في تركيا، عدم حدوث ارتفاع في قيم ال IOP عند مرضى وذمة اللطخة السكرية الذين عولجوا بالبيفاسيزوماب، وهذا يتخالف مع دراستنا.

هناك عدة فرضيات تتعلق بالفيزيولوجيا المرضية للارتفاع المستمر لل IOP بعد حقن ال antiVEGF ضمن الزجاجي منها: استجابة التهابية، تأثير سمي مباشر لعوامل ال antiVEGF على شبكة الترييق، أذية شبكة الترييق بسبب حقن كمية كبيرة من السائل [Pershing et al.,2013] أو قد يكون ناتج عن انسداد شبكة الترييق أو حتى قناة شليم بالجزيئات الكبيرة الحجم للمادة حيث الوزن الجزيئي لها 149 KD [Mathew et al.,2010]، أذية التصريف عبر الجسم الهديبي بروتينات وجزيئات السيلكون التي قد تكون موجودة ضمن المحاقن المستخدمة للحقن ضمن الزجاجي [Kahook et al.,2010]، وفرضيات أخرى تتعلق بالعدد الإجمالي للحقن، الفترة الفاصلة بين الحقن، وجود قصة زرق أو ارتفاع في ال IOP [Singh et al.,2013].

كانت نتائج دراستنا من حيث تغيرات متوسط قيم ال IOP بعد الحقن المشترك (B+TA) متشابهة مع نتائج الحقن ب(B) لوحده فقد ارتفع متوسط قيم ال IOP بعد الحقن وبدلالة إحصائية هامة مقارنة مع قيمه قبل الحقن. توافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (Ahmet et al.,2011) التي بينت حدوث ارتفاع في قيم ال IOP بعد العلاج المشترك B+TA بعد أسبوع من الحقن.

في دراسة (Yong et al., 2011) التي أجروها في كوريا على 259 مريض بهدف مقارنة أثر الحقن بالبيفاسيزوماب لوحده أو بالتشارك مع التريامسينولون أسيتونيد على تغيرات متوسط قيم الـ IOP خلال الفترات الزمنية التالية: قبل الحقن، بعد أسبوع، شهر، 2 شهر، 3 أشهر، 6 أشهر، سنة بعد الحقن، وجدوا حدوث ارتفاع هام في متوسط قيم الـ IOP في مجموعة العلاج المشترك بعد شهر من الحقن وبلغ حده الأقصى بعد 3 أشهر من الحقن مقارنة مع قيمته قبل الحقن بفرق هام احصائياً ($P=0.006$, $P=0.005$) على التوالي. وتتوافق نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراستنا إذ ازدادت قيم الـ IOP بشكل هام احصائياً في جميع فترات المتابعة مقارنة مع قيمته قبل الحقن.

أشارت نتائج دراسة (Sameh et al., 2015) التي أجريت في مصر بهدف تقييم فعالية وأمان الحقن ضمن الزجاجي لكل من البيفاسيزوماب، التريامسينولون أسيتونيد، أو العلاج المشترك (بيفاسيزوماب+تريامسينولون أسيتونيد)، حدوث ارتفاع هام في قيم الـ IOP خلال أشهر المتابعة 1، 3، 6، مقارنة مع قيم الـ IOP الأساسي ضمن مجموعة العلاج المشترك (B+TA)، وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

هذه النتائج تدعم ما وجده (Golakiya et al., 2016) فقد حدث ارتفاع هام في الـ IOP ووصل الى أكثر من 42 ملمز بعد العلاج المشترك (bevacizumab + triamcinolone acetonide) في سياق وذمة اللطخة لمريض واحد واحتاج لعمل جراحي وحدث شفاء بعد شهر، بينما في دراستنا فقط 3 مرضى من أصل 32 مريض احتاجوا لعلاج دوائي خافض للضغط فقط دون الحاجة لأي عمل جراحي.

وقد أشار (Clark et al., 1994) إلى أن سبب ارتفاع الضغط داخل المقلة بسبب حقن الستيروئيد هو زيادة مقاومة جريان الخلط المائي عبر شبكة التريبيق، حيث هناك ثلاث آليات محتملة ومتآزرة لزيادة مقاومة جريان الخلط المائي والتي تؤدي إلى ارتفاع الضغط داخل المقلة وهي: تغيرات بنيوية في شبكة التريبيق، تثبيط البلعمة عند خلايا شبكة التريبيق، انسداد ميكانيكي في شبكة التريبيق بجزيئات الستيروئيد.

وفي دراسة (Valerie et al., 2012) التي أجريت في واشنطن بهدف تقييم الضغط داخل المقلة في العيون المعالجة بـ 1.25 ملغ من البيفاسيزوماب بالمشاركة مع 1 ملغ من التريامسينولون أسيتونيد، وجدوا عدم حدوث ارتفاع هام في الـ IOP بعد الحقن المشترك خلال فترة المتابعة التي استمرت 6 أشهر وهذا يتخالف مع نتائج دراستنا.

في دراسة (Sever et al., 2019) التي أجريت في تركيا، لم يلاحظ ارتفاع هام في متوسط قيم الـ IOP مقارنة مع الـ IOP الأساسي ضمن مجموعة الحقن سواء بالبيفاسيزوماب لوحده أو بالمشاركة مع التريامسينولون أسيتونيد خلال فترة المتابعة ($P>0.05$) وهذا يتخالف مع دراستنا، قد يعود السبب في الاختلاف بين نتائج دراستنا ونتائج (Valerie et al., 2012) و (Sever et al., 2019) هو استخدام جرعة منخفضة من التريامسينولون أسيتونيد وهي 1 ملغ في حين استخدمنا في دراستنا 2 ملغ.

أشارت نتائج دراستنا الى عدم وجود فروق هامة احصائياً في متوسط قيم الـ IOP بين مجموعتي العلاج (B+TA) وتوافقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة (Sever et al., 2019) ومع نتائج دراسة (Yong et al., 2011) التي قارنت بين متوسط قيم الـ IOP بين المجموعة B والمجموعة B+TA.

أظهرت نتائج دراستنا الى عدم تأثير عدد الحقن على تغيرات قيم الـ IOP ضمن مجموعتي العلاج فقد كانت الفروق في متوسط قيم الضغط لدى المرضى اللذين تلقوا حقنة واحدة أو اثنان أو ثلاث حقن غير هامة احصائياً ($P=0.2$).

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (Tze et al.,2014) التي أجريت في التايوان وشملت 209 عين لـ 173 مريض ممن لديهم توعي حديث في سياق تنكس اللطخة الشبكية والذين تلقوا على الأقل 3 حقن ضمن الزجاجي من الـ Bevacizuma، وتوصلت الى عدم حدوث تغيرات هامة في الـ IOP (P:0.41)، وأيضا تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (Ashiyana et al.,2016) ونتائج دراسة (Falkenstein et al.,2007) ونتائج دراسة (Yogish et al.,2018) اللذين توصلوا الى عدم تأثير متوسط قيم الـ IOP بعدد الحقن التي يتلقاها المريض سواء بالبيفاسيزوماب لوحده او بالتشارك مع التريامسينولون اسيتونيد.

في حين خالفت نتائج دراستنا نتائج دراسة (Yandan Zhou et al.,2016) التي أجريت في الصين حيث تم فيها متابعة قيم الـ IOP بعد حقن الـ antiVEGF خلال الأشهر: 6، 12، 24، وتوصلت إلى أن تكرار الحقن ضمن الزجاجي يسبب ارتفاع مضاعف ثابت في الـ IOP، وكذلك خالفت نتائج دراسة (Mehmet Ozgur et al., 2019) نتائج دراستنا التي أظهرت وجود علاقة بين متوسط عدد الحقن وارتفاع الـ IOP.

الاستنتاجات والتوصيات:

وجدت دراستنا:

- 1- حدوث ازدياد في متوسط قيم الـ IOP في المجموعة B والمجموعة B+TA وبدلالة إحصائية هامة مقارنة مع قيمته قبل الحقن في جميع فترات المتابعة.
- 2- بلغت قيم متوسط الـ IOP في كلتا المجموعتين ذروتها بعد أسبوع من الحقن ثم بدأت بالانخفاض لكن بقيت قيمته أعلى مما كانت عليه قبل الحقن.
- 3- لم نجد فرق احصائي هام في متوسط قيم الـ IOP بين المجموعة B والمجموعة B+TA.
- 4- لم نلاحظ تأثير لعدد الحقن على متوسط قيم الـ IOP في كلتا المجموعتين.

نوصي بما يلي:

- 1- مراقبة الضغط داخل المقلة وبشكل لصيق بعد الحقن ضمن الزجاجي سواء الحقن بالبيفاسيزوماب لوحده أو بالمشاركة مع التريامسينولون اسيتونيد ولفترات متعاقبة.
- 2- إجراء المزيد من الدراسات مع أخذ حجم عينة أكبر وفترة دراسة أطول.
- 3- إجراء تنظير زاوية البيت الأمامي ودراسة علاقة الطول الأمامي الخلفي للعين مع ارتفاع الضغط داخل المقلة، حيث لم تتم دراسة هذه العوامل في دراستنا.
- 4- بسبب ندرة الدراسات المجراة حول هذا الموضوع يفضل إجراء دراسات مستقبلية أخرى حول نفس الموضوع ومقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع نتائج الدراسات المستقبلية.

References:

- 1- Ahmet taylan yazıcı C. Alagöz N. Alagöz et al. *Intraocular pressure changes after different types of intravitreal injections for the treatment of macular edema.* June 2011. *Retina-Vitreus* 19(2):117-12

- 2- Ashiyana Nariani, Blake Williams, and Seenu M Hariprasad. *Long-term effect of anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure*. Indian Journal of Ophthalmology. 2016 Sep, 64(9):643-647.
- 3- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. *Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin)*. Ophthalmology 2007; 114(5): 855–859
- 4- Behrooz Heydari, Saeed Reza Heydari, Gholamhossein Yaghoobi. *Effect of Avastin on intraocular pressure before and after intravitreal injections*. Journal of Surgery and Trauma 2016; 4(3-4): 44-4
- 5- Brand CS. *Management of retinal vascular diseases: A patient-centric approach*. Eye (Lond) 2012; 26 (Suppl 2):S1-S16.
- 6- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. *Diabetic retinopathy*. Lancet 2010;376:124-136.
- 7- Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W. *Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells*. Invest Ophthalmol vis.sci 1994;35(1):281-294.
- 8- Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. *Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin)*. Retina. 2007 Oct;27(8):1044-7.
- 9- George Kampougeris, Dimitrios Spyropoulos, and Adrianna Mitropoulou. *Intraocular Pressure rise after Anti-VEGF Treatment: Prevalence, Possible Mechanisms and Correlations*. Journal of Current Glaucoma Practice. 2013 Jan-Apr; 7(1): 19–24
- 10- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: Tow-year results of a double masked, placebo-controlled, randomized clinical trail*. Ophthalmology 2006, 133:1533-8.
- 11- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2004, 351:280516.
- 12- Golakiya HN, Hirapara HN, Parmar SJ, Naik VN, Tripathi CB. *Triamcinolone Acetonide and Bevacizumab Induced Raised Intraocular Pressure in An Elderly Made Diabetic Patient –A Case Report*. Curr Drug Saf. 2016, 11(3):270-1.
- 13- Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K et al. *Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion*. Br J Ophthalmol 2014; 98(2): 195–199.
- 14- Jong Wook Lee, Hoon Park, Jeong Han Choi, Hyun Joo Lee, Sang Woong Moon, Ja Heon Kang, and Young Gyun Kim. *Short-term changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab* BMC. Ophthalmol. 2016; 16: 69.
- 15- Kahook MY, Liu L, Ruzycski P, et al. *High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab*. Retina. 2010;30:887-8
- 16- K Kriechbaum, S Prager, G Mylonas, C Scholda, G Rainer, M Funk, M Kundi, U Schmidt-Erfurth, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema : one year results*. The Scientific Journal of The Royal College of Ophthalmologists. 2014 Jan; 28(1):9–16.
- 17- Mahmood Ali, Furqan Ahmad Khan, Sarah Zafar, Farah Akhtar. *Short and long term intraocular pressure changes after intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab in diabetic macular edema*. Rawal Medical Journal:Vol. 39. No. 4, Oct-Dec 2014.
- 18- Manousaridis K, Talks J. *Macular ischaemia: a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease?* Br J Ophthalmol. 2012; 96(2):179–184.

- 19- Matthew Sniegowski, Naresh Mandava, and Malik Y Kahook. *Sustained Intraocular Pressure Elevation After Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab Associate with Trabeculitis*. Published online 2010 Jun 22. Doi:10.2174/1874364101004010028.
- 20- McCuen BW2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R. *The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetone*. Am J Ophthalmol 1981, 91:7858.
- 21- Mehmet OZGUR CUBUK, Erkan UNSAL. *Intraocular Pressure Changes in Eyes Treated with Intravitreal Injections of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age Related Macular Degeneration: The Results of Real Worlds*. Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous. 2019, Vol. 28 Issue 2, p165-170. 6p.
- 22- Michelson G, Groh MJ, Langhans M: *Perfusion of the juxtapapillary retina and optic nerve head in acute ocular hypertension*. Ger J Ophthalmol 1996; 5: 315–321.
- 23- Pershing S, Bakri SJ, Moshfeghi DM. *Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor agents*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2013 Sep-Oct; 44(5):460-4. Doi:10.3928/23258160-20130909-07.
- 24- Sameh Mohamed Elgouhary, Hatem Mohamed Marey, Hoda Mohamed Elsobky, Esraa Samy. *Intraocular Bevacizumab, Triamcinolone Acetonide or combination Treatment for Macular Edema Secondary to Branch Ritenal Vein Occlusion*. INTERNATIONAL JOURNAL OF OPHTHALMIC RESEARCH 2015 June 1(1):24-27.
- 25- Sampat KM, Garg SJ. *Complications of intravitreal injections*. Curr Opin Ophthalmol 2010;21(3):178-183.
- 26- Sibel Aksoy, Gursel Yilmaz, Imren Akkoyun, and Ayse Canan Yazici Comparison of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetone therapies for diffuse diabetic macular edema. International Journal of Ophthalmology International Journal of Ophthalmology, 18 Jun 2015, 8(3):550-555.
- 27- Singh RS, Kim JE. *Ocular hypertension following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents*. Drugs Aging. 2012; 29:949–56. [PubMed] [Google Scholar]
- 28- Sever Ozkan, Horozoglu Fatih, Celik Erkan, Topcu Birol. *Intravitreal bevacizumab versus bevacizumab and Img triamcinolone acetone in eyes with bilateral diabetic macular edema*. Int Eye Sci, Vol. No1, Jan.2019
- 29- Sulman Jaffar, Ali Tayyab, Zeba I Matin, Amena Masrur, Rehan Naqaish. *EFFECT OF INTRA VITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB ON INTRA-OCULAR PRESSURE*. J Ayub Med Coll Abbottabad 2016;28(2):360–3
- 30- Tze-Yi Chan, Cheng-Kuo Cheng. *Intraocular Pressure changes after repeated intravitreal anti vascular endothelial growth factor injections in patients with or without glaucoma*. Taiwan Journal of Ophthalmology, March 2014, 28-32.
- 31- Valentina Sarao, Daniele Veritti, Francesco Boscia, and Paolo Lanzetta. *Intravitreal Steroids for the Treatment of Retinal Diseases*. Scientific World Journal. 2014; 2014: 989501.
- 32- Valerie C. Lerebours; Jane S. Myung, MD; Jesse N. Cohen; Ben Z. Cohen, MD. *Intraocular Pressure In Eyes Treated With Intravitreal Combination Of Img Triamcinolone Acetonide And 1.25mg Bevacizumab*. Investigative Ophthalmology & Visual Science March 2012, Vol.53, 881.

- 33- Weerawat Kiddee, Mayuree Montriwet. *Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents*. Published: September 11, 2015.
- 34- Yogish S. Kamath, Ashish Rander, Shailaja B S3, Lavanya G. Rao, Sulatha V Bhandary. *The intraocular pressure changes following intravitreal bevacizumab injections in an Indian population*. Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology, January-March 2018;4(1):85-88.
- 35- Yong Woon Shin, MD, Hee Yoon Cho, MD, Yoon Jung Lee, MD, Min Chul Seong, MD. *The Long-Term Observation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Bevacizumab, Triamcinolone, and Combination of Both*. J Korean Ophthalmol Soc 2011; 52(5):574-581.
- 36- Yandan Zhou, Minwen Zhou, Shigang Xia, Qiancheng Jing, and Ling Gao. *Sustained Elevation of Intraocular Pressure Associated with Intravitreal Administration of Anti-vascular Endothelial Growth Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis*. SCIENTIFIC REPORTS. 2016; 6: 39301.