

Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Sustained Intraocular Pressure

Alizadeh Y, MD¹; Moradian S, MD²; Mohammadi MJ, MD¹; Soltani Moghadam R, MD¹; Panjtanpanah M, MD¹; Soltanipour S, MD¹; Rahimibashar M, MD^{1*}.

¹Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran; ²Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: m.rahimibashar@gmail.com

Purpose: To evaluate the effect of intravitreal Bevacizumab (IVB) injection on sustained intraocular pressure (IOP)

Methods: This non-randomized prospective study was conducted on 359 eyes of 359 patients in Amir Almomnenin (Rasht) and Labbafinejad (Tehran) Hospitals. After history taking and complete ocular examination, IOP was measured one week and one day before injection (twice at each session), and 1, 7 and 30 days after injection (three times at each session). All IOP measurements were obtained by a single examiner.

Results: Of all eyes, 306 eyes (159 right and 147 left eyes) of 306 patients (42.2% men, 57.8% women) were eligible for the study. Indications included diabetic retinopathy (277 eyes; 90.5 %), retinal vein occlusion (20 eyes; 6.5%), neovascular age related macular degeneration (9 eyes; 2.9%). No sustained increase in IOP was observed in the injected and non-injected fellow eyes. No significant association was found between the IOP elevation and subject gender or indications for injection.

Conclusion: IVB injection in eyes without a history of glaucoma did not lead to a sustained increase in IOP during one month after injection.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Intravitreal Injection of Bevacizumab, Intraocular Pressure, Neovascular

• Bina J Ophthalmol 2015; 21 (1): 27-31.

Received: 28 February 2015

Accepted: 17 May 2015

تأثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب بر فشار پایدار داخل چشمی

دکتر یوسف علیزاده^۱، دکتر سیامک مرادیان^۲، دکتر محمدجواد محمدی^۱، دکتر رضا سلطانی‌مقدم^۱، دکتر محمدرضا پنج‌تن‌پناه^۱، دکتر سهیل سلطانی‌پور^۱، دکتر محمود رحیمی بشر^{۱*}

هدف: ارزیابی تأثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب بر فشار پایدار داخل چشمی

روش پژوهش: این مطالعه به صورت آینده‌نگر و غیرتصادفی در بیمارستان‌های امیرالمومنین (رشت) و لبافی‌نژاد (تهران) روی ۳۵۹ چشم از ۳۵۹ بیمار صورت گرفت. پس از اخذ شرح حال و معاینه اولیه، فشار داخل چشمی بیماران یک هفته و یک روز قبل از تزریق (۲ نوبت) و یک، هفت و سی روز پس از تزریق (۳ نوبت)، در چشم‌های تزریق شده و تزریق نشده اندازه‌گیری شد. تمام موارد اندازه‌گیری فشار داخل چشمی توسط یک معاینه‌گر صورت گرفت.

یافته‌ها: سیصد و شش چشم (۱۵۹ چشم راست و ۱۴۷ چشم چپ) از سیصد و شش بیمار (۴۲/۲ درصد مرد و ۵۷/۸ درصد زن)، شامل ۲۷۷ مورد (۹۰/۵ درصد) رتینوپاتی دیابتی، ۲۰ مورد (۵/۶ درصد) انسداد وریدی شبکیه و ۹ مورد (۹/۲ درصد) دژنراسیون ماکولای وابسته به سن با نورگ‌زایی پس از تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب وارد مطالعه شدند. موردی از افزایش پایدار فشار داخل چشمی در چشم‌های تزریق شده و تزریق نشده، یافت نشد. هم‌چنین، بین افزایش فشار داخل چشمی با جنس و علت تزریق رابطه معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب در افراد بدون سابقه گلوکوم، منجر به افزایش پایدار فشار داخل چشمی طی

یک ماه نمی گردد.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۹۴؛ دوره ۲۱، شماره ۱: ۳۱-۲۷.

دریافت مقاله: ۹ اسفند ۱۳۹۳
تایید مقاله: ۲۷ اردیبهشت ۱۳۹۴

• پاسخ گو: دکتر محمود رحیمی بشر (e-mail: m.rahimibashar@gmail.com)

- ۱- استادیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- گیلان- ایران
 - ۲- دانشیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران
 - ۳- دانشیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- گیلان- ایران
 - ۴- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- گیلان- ایران
 - ۵- استادیار- متخصص پزشکی اجتماعی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- گیلان- ایران
- ✉ رشت- خیابان امام خمینی- بیمارستان امیرالمومنین (ع)- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

در بیماری‌هایی که ادم ماکولا و یا نورگزایی از عوارض آن‌ان می‌باشد مانند رتینوپاتی دیابتی، انسداد وریدی شبکیه (RVO)، گلوکوم نورگزا (نئوواسکولار) (NVG)، رتینوپاتی ناشی از نارسایی و دژنراسیون ماکولای وابسته به سن همراه با نورگزایی (WET AMD)، تزریق داخل زجاجیه‌ای مهارکننده‌های ضدفاکتور رشد اندوتلیومی (Anti VEGF) نتایج امیدوارکننده‌ای همراه داشته است.^{۱-۴}

از این گروه رانیبیزوماب در درمان مواردی از بیماری‌های عروقی شبکیه مانند ادم ماکولای دیابتی و انسداد وریدی شبکیه پذیرفته شده است. با توجه به هزینه بالای این دارو و عدم دسترسی به آن، در کشور ما و همچنین در بسیاری از نقاط دنیا از بواسیزوماب (Avastin و Bevacizumab) به عنوان داروی جایگزین استفاده می‌شود.^۵

تاکنون مطالعات زیادی در مورد عوارض چشمی و سیستمیک این دارو صورت گرفته است که یکی از عوارض این دارو، افزایش فشار چشم می‌باشد. در مورد افزایش گذرای فشار چشم در چند ساعت اول پس از تزریق، مطالعات متعددی گزارش شده است^{۶-۹}، اما در مورد افزایش پایدار فشار چشمی به دنبال تزریق این دارو اختلاف نظر وجود دارد^{۱۰-۱۲}. این مطالعه به منظور بررسی تاثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب در افزایش پایدار فشار داخل چشمی بیماران می‌باشد.

روش پژوهش

این مطالعه به صورت آینده‌نگر غیرتصادفی شده در بیمارستان‌های امیرالمومنین رشت و لبافی‌نژاد تهران از شهریور ۱۳۹۱ تا آذر ۱۳۹۲ در بیماران کاندید دریافت IVB، انجام شد. مطالعه فوق مورد تایید شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه

علوم پزشکی گیلان قرار گرفت.

از کلیه بیماران رضایت‌نامه جهت شرکت در پژوهش اخذ شد. معیار ورود به مطالعه دربرگیرنده تمامی بیمارانی بود که با حداقل ۲۰ سال سن و با تشخیص بیماری‌های عروقی مشیمیه و یا شبکیه به بیمارستان‌های امیرالمومنین (ع) رشت و لبافی‌نژاد تهران مراجعه کرده و کاندید تزریق IVB بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از نیاز به جراحی و لیزر در چشم کاندید تزریق و یا چشم شاهد حین مطالعه، تزریق هر دو چشم در زمان مطالعه، تک چشم بودن بیمار، ابتلا به بیماری گلوکوم، نیاز به پاراسنتز اتاق قدامی چشم‌ها هنگام تزریق، وجود NVI هنگام تزریق، سابقه یوویت و التهاب شدید پس از تزریق در چشم‌ها.

با توجه به مطالعه Hoang و همکاران^{۱۳} حجم نمونه برای انجام این مطالعه طبق فرمول Kelsy، ۳۰۳ نفر محاسبه شد. از کلیه بیماران، اطلاعات جمعیت‌شناسی شامل سن، جنس، سابقه گلوکوم یا افزایش فشار چشم و بیماری‌های سیستمیک (به ویژه بیماری‌های عروقی) اخذ گردید. بیماری‌های عروقی مشیمیه و شبکیه هم‌چنین بیماری گلوکوم براساس پرونده بیمار و توسط پزشک متخصص شبکیه مشخص شد. تمامی بیماران تحت معاینه کامل چشمی از قبیل تعیین بهترین حدت بینایی اصلاح شده با چارت بینایی اسنلن، معاینه با اسلیت‌لمپ و فوندوسکوپ قرار گرفته، فشار داخل چشمی آن‌ها در طول یک هفته و یک روز قبل از تزریق (در مجموع ۲ نوبت)، یک روز، یک هفته و سی روز پس از تزریق IVB (در مجموع ۳ نوبت) اندازه‌گیری شد. سنجش فشار هر دو چشم بیماران با استفاده از قطره تتراکائین، قبل از گشاد کردن مردمک با استفاده از تونومتر گلدمن و توسط یک معاینه‌کننده در هر دو مرکز (م-ر) انجام گردید. تمامی اندازه‌گیری‌ها بین ساعات ۱۵ تا ۱۸ بود. در صورت ثبت افزایش فشار داخل چشمی پس از تزریق، پنج دقیقه بعد، مجدداً

یافته‌ها

از ۳۵۹ بیمار مورد بررسی، ۵۳ نفر (۴ مورد به علت جراحی داخل چشمی، ۴۹ مورد به علت عدم مراجعه) در طول یک ماه از مطالعه خارج شدند، بنابراین، ۳۰۶ چشم از ۳۰۶ بیمار تحت تزریق IVB قرار گرفتند. موردی از کاهش دید کم‌تر از شناسایی حرکت دست در چشم‌های تزریق شده مشاهده نگردید.

از واجدین شرایط مطالعه، ۱۲۹ نفر (۴۲/۲ درصد) مرد و ۱۷۷ نفر (۵۷/۸ درصد) زن بودند. متوسط سن آن‌ها، 71.1 ± 7.61 سال (دامنه ۹۲-۲۳ سال) بود. علت تزریق در بیماران مورد مطالعه (تشخیص اولیه) رتینوپاتی دیابتی ۲۷۷ (۹۰/۵ درصد) مورد، انسداد وریدی شبکیه ۲۰ (۶/۵ درصد) مورد و دژنراسیون ماکولای وابسته به سن با نورگزیایی (Wet AMD)، ۹ (۲/۹ درصد) مورد بود. متوسط فشار داخل چشمی قبل و یک ماه پس از تزریق در چشم‌های تزریق نشده، به ترتیب $14.1 \pm 7.1/69$ و $14.1 \pm 6.2/92$ میلی‌متر جیوه و در چشم‌های تزریق شده به ترتیب $14.2 \pm 8.0/06$ و $15.1 \pm 2.7/88$ میلی‌متر جیوه بود. متوسط فشار داخل چشمی قبل و یک ماه پس از تزریق، بر حسب جنس در جدول ۱ و بر حسب علت تزریق، در جدول ۲ نمایش داده شده است.

موردی از افزایش پایدار فشار داخل چشمی یک ماه پس از تزریق IVB، در تزریق‌شوندگان بر حسب جنس و علت تزریق طی دوره پی‌گیری یک ماهه مشاهده نشد. آزمون آماری نشان داد که میانگین فشار چشم قبل و یک ماه پس از تزریق، از توزیع نرمال تبعیت نمی‌کند ($P < 0.001$). بین تغییرات میانگین فشار داخل چشمی قبل ($14.1 \pm 6.2/92$ میلی‌متر جیوه) و یک ماه پس از تزریق ($14.1 \pm 7.1/69$ میلی‌متر جیوه) چشم‌های تزریق نشده، تفاوت معناداری وجود نداشت ($P = 0.157$) ولی در بررسی تغییرات میانگین فشار داخل چشمی قبل ($14.2 \pm 8.0/06$ میلی‌متر جیوه) و یک ماه بعد از تزریق ($15.1 \pm 2.7/88$ میلی‌متر جیوه) چشم‌های تزریق شده تفاوت معنادار آماری مشاهده شد ($P < 0.001$)، که این تفاوت از نظر بالینی معنادار نبود. بین میانگین فشار چشم قبل و یک ماه پس از تزریق در چشم‌های تزریق نشده و چشم‌های تزریق شده میان زنان و مردان تفاوت معناداری وجود نداشت (جدول ۱). بین میانگین فشار چشم قبل و یک ماه پس از تزریق در چشم‌های تزریق نشده و تزریق شده بر حسب علت تزریق، تفاوت معنادار وجود داشت هر چند این تفاوت از نظر بالینی معنادار نبود (جدول ۲).

اندازه‌گیری صورت گرفت. جهت تزریق بواسیزوماب پس از بی‌حسی موضعی با قطره تتراکالین و شستشوی ملتحمة با محلول بتادین ۵ درصد، مقدار ۱/۲۵ میلی‌گرم (۰/۰۵ میلی‌لیتر) از بواسیزوماب با سوزن شماره ۳۰، ۳/۵ میلی‌متر خلف لیمبوس در سمت تمپورال فوقانی به صورت مرکز زجاجیه‌ای و عمود بر محل تزریق، در اطاق عمل انجام شد. در انتهای تزریق با استفاده از اپلیکاتور به مدت سه دقیقه، از رفلکس دارو و زجاجیه جلوگیری شد. هیچ‌گونه پاراستز و ماساژ چشم، پس از تزریق در بیماران صورت نگرفت. در صورتی که بلافاصله پس از تزریق، دید بیمار به کم‌تر از حرکت دست کاهش پیدا می‌کرد، پاراستز انجام شده و بیمار از مطالعه خارج می‌گردید. شش ساعت پس از تزریق، پانسمان چشم باز شد و به مدت ۵ روز قطره کلرامفنیکل هر ۶ ساعت یا سیپروفلوکساسین هر ۶ ساعت یک قطره برای چشم تزریق شده، تجویز گردید. چشم مقابل بیمار که تحت تزریق قرار نگرفته بود، به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. در این مطالعه افزایش فشار داخل چشمی به افزایش حداقل ۶ میلی‌متر جیوه نسبت به فشار داخل چشمی قبل از تزریق در دو معاینه جداگانه اطلاق می‌گردد. به فشار داخل چشمی بیش‌تر از ۲۱ میلی‌متر جیوه و افزایش بیش‌تر از ۶ میلی‌متر جیوه، نسبت به فشار داخل چشمی قبل از تزریق در دو معاینه جداگانه، در دو معاینه جداگانه با حداقل یک ماه فاصله زمانی، افزایش پایدار فشار داخل چشمی اطلاق می‌گردد^{۱۲}. افزایش گذرای فشار داخل چشمی به فشار چشمی اطلاق می‌گردد که بیش‌تر از ۲۱ میلی‌متر جیوه بوده و با افزایش بیش‌تر از ۶ میلی‌متر جیوه، نسبت به فشار داخل چشمی قبل از تزریق، در دو معاینه جداگانه، بدون مصرف داروی ضدگلوکوم کم‌تر از یک ماه طول کشیده باشد^{۱۲}.

داده‌های استخراج شده، به کمک نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۰ مورد بررسی قرار گرفت. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای ارزیابی تبعیت از توزیع نرمال در مورد فشار داخل چشمی قبل و پس از تزریق استفاده شد. از آزمون آماری ویلکاکسون برای بررسی تغییرات میانگین فشار داخل چشمی قبل و پس از تزریق استفاده شد. برای بررسی رابطه بین میانگین فشار چشم قبل و پس از تزریق بر حسب علت تزریق، آزمون آماری کروسکال-والیس مورد استفاده قرار گرفت. متغیرهای کمی با میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی با درصد گزارش شدند. P کم‌تر از ۵ درصد از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار فشار داخل چشمی قبل و یک ماه بعد از تزریق بر حسب جنس

گروه مورد مطالعه	چشم تزریق نشده		چشم تزریق شده	
	فشار چشم قبل از تزریق (میلی متر جیوه)	فشار چشم پس از تزریق (میلی متر جیوه)	فشار چشم قبل از تزریق (میلی متر جیوه)	فشار چشم پس از تزریق (میلی متر جیوه)
مرد	۱۴/۱±۶۰/۸۸	۱۴/۱±۷۲/۶۳	۱۴/۲±۷۵/۱۱	۱۵/۳±۵۱/۸۳
زن	۱۴/۱±۶۳/۹۳	۱۴/۱±۷۱/۷۳	۱۴/۲±۸۳/۰۲	۱۵/۵±۶۶/۴۱
P	۰/۵۴۳	۰/۵۳۰	۰/۶۳۶	۰/۵۶۵

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار فشار داخل چشمی قبل و یک ماه بعد از تزریق به تفکیک علت تزریق

گروه مورد مطالعه	چشم تزریق نشده		چشم تزریق شده	
	فشار چشم قبل از تزریق (میلی متر جیوه)	فشار چشم پس از تزریق (میلی متر جیوه)	فشار چشم قبل از تزریق (میلی متر جیوه)	فشار چشم پس از تزریق (میلی متر جیوه)
رتینوپاتی دیابتی	۱۴/۱±۷۶/۸۹	۱۴/۱±۸/۶۹	۱۴/۲±۹۱/۰۴	۱۵/۵±۷۴/۰۱
انسداد وریدی شبکیه	۱۳/۱±۲۷/۶	۱۳/۱±۸۱/۴۳	۱۳/۱±۵۵/۹۷	۱۴/۱±۳/۲۵
دژنراسیون ماکولای وابسته به سن همراه نورگزایی	۱۳/۱±۳/۵۶	۱۴/۱±۰۳/۵۴	۱۳/۱±۹۴/۸۴	۱۴/۱±۲۲/۴۶
P	<۰/۰۰۱	۰/۰۱۳	۰/۰۰۸	۰/۰۰۷

یا رانسیزوماب، ۶ درصد نیاز به درمان برای افزایش پایدار فشار داخل چشمی پیدا کردند. اما در این مطالعه تحلیل زیرگروهی نشان داد که ۳۳ درصد از بیمارانی که مورد شناخته شده گلوکوم بودند و ۳/۱ درصد بیماران بدون سابقه گلوکوم، دچار افزایش پایدار فشار داخل چشمی شدند ($P < 0/001$). در مطالعه Good، اکثر بیمارانی که دچار افزایش پایدار فشار داخل چشمی شده بودند تحت تزریق بواسیزوماب گرفته بودند. در این مطالعه اختلاف معناداری در افزایش فشار داخل چشمی بین بیماران دو مرکز وجود داشت که احتمال عوامل مخدوش کننده‌ای مانند روش‌های مختلف تزریق و نحوه آماده‌سازی بواسیزوماب، (Repacking) برای بیماران مطرح گردید.^{۱۲}

یکی از مشکلات موجود در تزریق آمپول بواسیزوماب، وجود ناخالصی مانند ذرات ریز سیلیکون با قطر کم‌تر از ۵ میکرون می‌باشد. این ذرات با اسلیت‌لمپ قابل رویت نیستند و می‌توانند باعث انسداد شبکه ترابکولر گردند. مطالعات نشان داده‌اند که در صورتی که از ویال اولیه بواسیزوماب جهت تزریق بیمار استفاده شود میزان ذرات ناخالص آن کم‌تر از زمانی است که دارو با روش Repacking به دوزهای تک‌چشمی منقسم گردد. در صورتی که آمپول‌های منقسم شده برای مدتی نگهداری شوند، بروز این عارضه بیش‌تر خواهد بود.^{۲۳} در مطالعه ما، تزریقات به طور مستقیم از ویال اصلی بواسیزوماب بوده است بنابراین ممکن است احتمال

بحث

تزریق داخل زجاجیه‌ای داروهای Anti VEGF درمان بیماری‌های منجر به کاهش بینایی شامل (AMD, DR, RVO) را متحول کرده است. یافته‌ها نشانگر این است که این درمان‌ها طی چند سال گذشته باعث افزایش بینایی در بسیاری از بیماران شده‌اند.^{۱۸} در سیر بیماری عروقی شبکیه و مشیمیه، ممکن است چندین بار نیاز به تزریق این داروها باشد، بنابراین شناخت دقیق عوارض ناشی از تزریق لازم است.

نتایج مطالعه آینده‌نگر ما نشان داد که تزریق IVB، موجب تغییر معنی‌دار بالینی بر فشار پایدار داخل چشمی نمی‌شود. نتایج فوق همسو با بسیاری از مطالعات دیگر می‌باشد.^{۱۸-۲۲}

در مطالعات جامع Marina^{۱۵} و Anchor^{۱۴} نیز افزایش طولانی مدت فشار چشم به عنوان عارضه تزریق داخل زجاجیه‌ای این داروها مشاهده نگردید. برعکس در مطالعه Haong^{۱۳} و همکاران، ارتباط معنی‌دار بین تعداد تزریقات و افزایش فشار داخل چشمی نشان داده شد. مطالعه فوق به صورت گذشته‌نگر بود و تنها بیماران با تشخیص Wet AMD مورد بررسی قرار گرفتند. علاوه بر این، اندازه‌گیری فشار داخل چشمی توسط چند معاینه‌کننده انجام گرفت و نتایج بیماران مبتلا به گلوکوم بدون تفکیک و هم‌زمان با سایر بیماران بررسی شد. در مطالعه گذشته‌نگر Good^{۱۲} و همکاران که در دو مرکز انجام شد، از ۲۱۵ بیمار تحت تزریق بواسیزوماب

ناخالصی کم‌تر از مطالعه Good و همکاران باشد.

محدودیت‌های این مطالعه شامل: محدوده سنی وسیع شرکت‌کنندگان (۹۲-۲۳ سال)، تعداد کم‌تر بیماران که تزریقات متعدد IVB دریافت کرده‌اند، مراجعات نامنظم بیماران جهت معاینه و اندازه‌گیری فشار داخل چشمی (منجر به حذف ۱۳/۶ درصد بیماران از مطالعه گردید)، کوتاه بودن زمان پی‌گیری و عدم وجود بیماران مبتلا به گلوکوم در این بررسی می‌باشد.

نتیجه‌گیری

تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب در افراد بدون سابقه گلوکوم در افزایش پایدار فشار داخل چشمی تاثیر جدی ندارد.

سپاس‌گزاری

نویسندگان مراتب تشکر خود را از تمامی اساتید محترم بیمارستان‌های امیرالمومنین (ع) رشت و لبافی‌نژاد تهران و هم‌چنین بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه اعلام می‌دارند.

منابع

1. Adamis AP, Aiello LP, D'Amato RA. Angiogenesis and ophthalmic disease. *Angiogenesis* 1999;3:9-14.
2. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in Ocular health and Disease. *Retina* 2005;25:111-118.
3. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, et al. VEGF-initiated blood retinal barrier breakdown in Early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis* 2001;42:2408-2413.
4. Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, et al. VEGF-TRAP (R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol* 2003;195:241-248.
5. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-1349.
6. Hollands H, Wong J, Bruen R, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of Bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007;42:807-811.
7. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008;146:930-934.
8. Mojica G, Hariprasad SM, Jager RD, et al. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis) for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:584-591.
9. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, Pegaptanib, and bevacizumab. *Eye (London)* 2009;23:181-185.
10. Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, et al. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:293-295.
11. Sniegowski M, Mandava N, Kahook M. Sustained Intraocular Pressure Elevation After Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab Associated with Trabeculitis. *The Open Ophthalmology Journal* 2010;4:28-29.
12. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1111-1114.
13. Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, et al. Effect on Intraocular Pressure in Patients Receiving Unilateral Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology* 2012; 119; 321-326.
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
16. Falkenstein IA, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin). *Retina* 2008;28:1044-1047.
17. Kihwang L, Hongseok Y, Hunsb L, et al. A prospective study of blood pressure and intraocular, pressure changes in hypertensive and non-hypertensive patients after intravitreal Bevacizumab injection. *Retina* 2009;29:1409-1417.
18. Keenan TD, Wotton CJ, Goldacre MJ, et al. Trends over time and geographical variation in rates of intravitreal injections in England. *Br J Ophthalmol* 2012;96:413-418.
19. Vandereis MI, Laheij EC, Hesse Y, et al. A Systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2011;31:1449-1469.
20. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
21. Schouten JS, La Heij EC, Webrers CA, et al. A systemic review on the effect Of Bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:261.
22. Kim YJ, Sung KR, Lee KS. et al. Long-Term Effects of Multiple Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections on Intraocular Pressure. *Am J Ophthalmol* 2013;?:2-35.
23. Liu L, Ammar DA, Ross LA, et al. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1023-1034.