



# İntravitreal Bevacizumab Uygulamasının Erken Dönem Göz İçi Basıncına Etkisi

## The Short-Term Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Intraocular Pressure

Şehnaz Özçalışkan\*, Pelin Yılmazbaş\*\*, Faruk Öztürk\*\*\*, Özlem Beyazyıldız\*\*\*\*

\*Van Başkale Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

\*\*Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

\*\*\*Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*\*Samsun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İntravitreal 0,05 ml (1,25 mg) bevacizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde saptanan göz içi basıncı (GİB) değişikliklerinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamına intravitreal 0,05 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 57 hastanın 57 gözü dahil edildi. Enjeksiyondan hemen önce, enjeksiyondan bir dakika, 30 dakika ve bir saat sonra TonoPen ile ölçülen saptanan GİB değerleri not edildi. Göz içi basıncında zaman içinde gözlenen değişiklikler SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 62,8±11 yıl idi. Çalışma kapsamına alınan hastalar diyabetik retinopati (36 göz), retinal ven tıkanıklığı (10 göz), eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu (7 göz) ve kronik santral seröz retinopati tanısı almıştı. Enjeksiyondan önce ölçülen ortalama GİB değeri 17,91±3,7 mmHg idi. Enjeksiyon sonrası ortalama GİB birinci dakikada 34,58±13,5 mmHg; 30 dakikada 21,86±5,39 mmHg ve birinci saatte 20,64±5,77 mmHg düzeyindeydi. Enjeksiyon öncesi ölçülen GİB değerleri ile enjeksiyon sonrası belirlenen farklı zamanlarda ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptandı (p<0,05).

**Sonuç:** İntravitreal 0,05 ml bevacizumab enjeksiyonundan hemen sonra GİB'de ani ve geçici bir yükselme olmaktadır. Göz içi basıncı kısa sürede medikal veya cerrahi tedavi gerekmesizin normal değerlerine ulaşmaktadır. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 361-4)

**Anahtar Kelimeler:** Bevacizumab, göz içi basıncı, intravitreal enjeksiyon

### Summary

**Objectives:** To evaluate the short-term intraocular pressure (IOP) changes after intravitreal injection of 0.05 mL (1.25 mg) bevacizumab.

**Materials and Methods:** The study included 57 eyes of 57 patients who had an intravitreal injection of 0.05 mL bevacizumab. The IOPs (measured by TonoPen) before the injection and one minute, 30 minutes, and one hour after the injection were recorded. The changes in IOP in time were evaluated by using the SPSS 15.0 programme.

**Results:** The mean age of the patients was 62.8±11 years. The patients who received an 0.05 mL bevacizumab injection had diagnosis of diabetic retinopathy (36 eyes), retinal vein occlusion (10 eyes), exudative age-related macular degeneration (7 eyes), and chronic central serous retinopathy (4 eyes). Mean IOP was 17.91±3.7 mmHg before the injection. Mean IOP was 34.58±13.5 mmHg on first minute, 21.86±5.39 mmHg on 30 minutes, and 20.64±5.77 mmHg one hour after the injection. The difference between the pre-injection IOPs and post-injection IOPs in different time periods was statistically significant (p<0.05).

**Conclusion:** After intravitreal injection of 0.05 mL of bevacizumab, an acute and transient rise in IOP developed immediately. IOP normalizes without any medical or surgical treatment in short term. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 361-4)

**Key Words:** Bevacizumab, intraocular pressure, intravitreal injection

## Giriş

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), gözün arka segment hastalıklarının birçoğunun patogeneğinde rol alan; vaskülogenez, anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisi ve damar geçirgenliğinin güçlü bir indükleyicisidir.<sup>1</sup> Bu nedenle VEGF etkilerini inhibe etmeyi hedef alan anti-VEGF ilaçlar çeşitli retina hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlardan pegaptanib sodyum (Macugen, Eyetech/OSI Pharmaceuticals, NY, USA) ve ranibizumab (Lucentis, Genentech, South San Francisco, USA) intravitreal uygulamada kullanılan ruhsatlı ilaçlardır. Bevacizumab ise esasen kolon kanseri tedavisinde FDA onay almış bir anti-VEGF ajandır. Sistemik kullanılan bevacizumab ile eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde başarılı sonuçlar alındığının bildirilmesi sonrası, ilaç ilk kez 2005 yılında intravitreal olarak kullanılmıştır.<sup>2</sup> Günümüzde bevacizumab halen endikasyon dışı olarak diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu, patolojik miyopide görülen koroidal neovaskülarizasyon gibi retinal patolojilerin tedavisinde sıklıkla yer almaktadır.<sup>3</sup>

Farklı endikasyonlarla anti-VEGF ilaçların yaygın kullanımı ve çoğu vakada enjeksiyonların tekrarlanması; yapılan intravitreal enjeksiyon sayısının gün geçtikçe katlanarak artması neden olmuştur. Enjeksiyon sayısında gözlenen bu artış ise ilaçların etkinliğinin belirlenmesinin yanı sıra güvenilirliğinin de sorgulanmasını ön plana çıkarmıştır. Bevacizumabın yara iyileşmesinde gecikme, arteriyel tromboemboli gelişimi, proteinüri, hipertansiyon, serebral enfarkt, geçici iskemik atak, myokard enfarktüsü, kaşıntı ile birlikte yaygın döküntü, menstürel irregülasyon gibi sistemik yan etkileri, çok sayıda çalışma sonucu belirlenmiştir.<sup>4</sup> Ancak ilacın intravitreal kullanımında saptanan yan etkileri konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İlacın endikasyon dışı kullanımı bu duruma bir gerekçe olarak gösterilebilir.

Göz içi basıncı (GİB) yükselmeleri intravitreal enjeksiyon uygulamaları sonrası bildirilen komplikasyonlardan en yaygın olanlarından birisidir.<sup>5</sup> Göz içi basıncında saptanan bu artış, erken dönemde ani ve akut bir yükselme olarak görülebilirken, uzun süre devam eden kalıcı bir GİB yüksekliği ile de karşılaşılabilir.<sup>6</sup> Çalışmamızda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde karşılaşılabilecek GİB değişikliklerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina biriminde takipli, vitreoretinal hastalıkları nedeniyle 2012 yılında 0,05 ml (1,25 mg) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastaların dosyaları tarandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Etik Kurul Onayı alınmıştır.

Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesinde, tüm hastalara ilacın kolon kanseri tedavisinde kullanılmak üzere ruhsat almış olduğu belirtilmiş ve endikasyon dışı kullanımı

konusunda gerekli bilgilendirme yapılmıştı. Bevacizumabın intravitreal uygulanma şekli, beklenen etkisi ve yapılan enjeksiyona bağlı görülebilecek komplikasyonlar anlatılmış ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alınmıştı.

Hasta dosyalarından hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik verilerinin yanında enjeksiyon uygulanan göze ait biyomikroskopik bulgular ve biyometrik özellikler, enjeksiyon endikasyonları, enjeksiyondan hemen önce ve enjeksiyon sonrası birinci dakikada, otuzuncu dakikada ve birinci saatte TonoPen ile ölçülen GİB ölçüm değerleri kaydedildi.

Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında belirlenen zamanlarda düzenli olarak GİB ölçümü bulunmayan hastalar, glokom ve oküler hipertansiyon tanısı olan, intravitreal triamsinolon enjeksiyon öyküsü bulunan, arka segment göz cerrahisi geçiren, GİB ölçümlerinin güvenilirliğine etkisi olabilecek kornea opasitesi gibi patolojisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulanan enjeksiyon protokolünde proparakain hidroklorid ile topikal anestezi sağlandıktan sonra göz kapakları ve çevresi %5'lik povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi ve steril örtü örtüldü. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5'lik povidon iyodin dökülerek beklendikten ve ardından dengeli tuz solüsyonu ile göz yıkandıktan sonra, konjonktiva inferotemporal bölgede fakik gözlerde limbustan 3,5 mm, pseudofakik gözlerde limbustan 3,00 mm işaretlendi ve bu noktadan 27-gauge (G) iğne ile 0,05 ml intravitreal bevacizumab enjekte edildi. Pamuk uçlu aplikatör ile iğnenin geri çekilmesini takiben vitreus sıvısını önlemek amacıyla enjeksiyon bölgesine kısa süreli masaj yapıldı. Enjeksiyon sonrası tüm hastalarda santral retinal arter perfüzyonu kontrol edildi. Tüm hastalara enjeksiyon sonrası bir hafta kullanmak üzere topikal antibiyotik tedavisi başlandı ve kontrolleri yapılmak üzere taburcu edildi.

## Bulgular

Çalışma kapsamına 57 hastanın 57 gözü dahil edildi. Hastaların 30'u (%52,6) kadın, 27'si (%47,4) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 62,8±11 (39-88) yıl olarak bulundu. Enjeksiyon endikasyonu 36 (%63,2) hastada diyabetik retinopati, 10 hastada (%17,5) retinal ven tıkanıklıkları, 7 (%12,3) hastada eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunu, 4 (%7) hastada ise kronik santral seröz retinopati idi ve 27 (%47,4) hastaya sağ, 30 (%52,6) hastaya sol gözden enjeksiyon uygulanmıştı. Enjeksiyon uygulanan gözlerin ortalama aksiyel uzunluk değeri 23,12±0,99 mm idi.

Hastaların enjeksiyondan önce ölçülen ortalama GİB değeri 17,91±3,7 mmHg düzeyindeydi. Enjeksiyon sonrası ortalama GİB birinci dakikada 34,58±13,5 mmHg; otuzuncu dakikada 21,86±5,39 mmHg ve birinci saatte ise 20,64±5,77 mmHg olarak bulundu. Enjeksiyon öncesi ölçülen başlangıç GİB değerleri ile enjeksiyon sonrası ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptandı (p<0,05). Enjeksiyon sonrası birinci dakikada saptanan, enjeksiyona bağlı gelişen GİB değişimi ile aksiyel uzunluk

arasındaki ilişki değerlendirildiğinde iki parametre arasında bir korelasyon bulunmadığı saptandı ( $p=0,6$ ).

Enjeksiyon sonrası otuzuncu dakikada yalnızca iki hastada GİB 30 mmHg'den yüksek bulundu ancak birinci saatte tüm hastaların GİB düzeyi 30 mmHg altındaydı. Ölçülen en yüksek GİB değeri ise enjeksiyon sonrası birinci dakikada, yalnızca bir hastada 54,95 mmHg düzeyindeydi. Bu hastada ve diğer tüm hastalarda görme keskinliği en az ışık persepsiyonu düzeyinde olup, takiplerinde GİB düşüşü gözlenmesi nedeniyle hiçbir hastaya GİB'i düşürücü bir müdahalede bulunulmadı.

## Tartışma

İntravitreal enjeksiyon retina hastalıklarının tedavisinde tercih edilen ortak ve yaygın bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygulanan enjeksiyon sonrası konjonktival hemoraji, göz ağrısı, göz içi inflamasyon, vitreusta uçuşmalar, GİB artışı, katarakt gelişimi, retina dekolmanından; endoftalmiye varabilecek kadar ciddi komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir.<sup>5,7</sup>

Uygulanan her intravitreal enjeksiyon sonrasında, GİB'de belirgin bir artış potansiyeli bulunduğu vurgulanmaktadır.<sup>8-10</sup> Göz içi basıncının ani ve yüksek değerlere ulaşması ile oküler perfüzyon basıncı otoregülatuar aralık dışı değerlere ulaşmakta, jukstapapiller retina ve optik sinir başında kan akımında azalma meydana gelmektedir.<sup>11</sup> Bu ani yükselme, enjeksiyonların genellikle de tekrarlanması nedeniyle, GİB değişikliklerine hassas olan glokomla olgularında daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle birçok yayında ve intravitreal uygulamalar için bildirilen kılavuzlarda, enjeksiyon sonrası GİB takibi yapılmasının uygun bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir.<sup>12</sup>

Bevacizumabın eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde etkinliğinin saptanması ile ilaç, özellikle de düşük maliyeti nedeniyle, birçok vitreoretinal hastalığın tedavisinde yer bulmuştur. Çalışmamız sonucunda bevacizumabın kliniğimizde de başta diyabetik retinopati olmak üzere farklı retina hastalıklarının tedavisinde tercih edilen bir anti-VEGF ajan olduğu ortaya konmuştur. İntravitreal uygulamada etkinliğinin kanıtlanmış olması nedeniyle tedavide bir tercih sebebi olan bevacizumabın güvenilirliği hakkında yapılan en geniş kapsamlı çalışma olan Bevacizumab Güvenlik Anketi'nde, enjeksiyon sonrası saptanan GİB değişikliklerine ayrıntılı olarak yer verilmediği görülmektedir.<sup>13</sup> Çalışmanın anket yoluyla yapılmış olması bu durumun nedenlerinden biri olabilir. Oysa ki başta triamsinolon olmak üzere, intravitreal ilaç enjeksiyonlarının GİB üzerine etkisinin incelendiği yayınlarda, GİB'de enjeksiyon sonrası hem ani ve geçici özellikte, hem de cerrahi müdahaleyi gerektirecek düzeyde kalıcı bir artışla karşılaşılacağı vurgulanmıştır.<sup>9,14</sup> Enjeksiyon sonrası ortaya çıkan kalıcı GİB yükselmelerinin ilacın yapısı, uygulanan enjeksiyon sayısı gibi faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı saptanmıştır.<sup>15</sup> Erken dönemde saptanan akut ve genellikle geçici özellikteki yükselmelerin ise ilacın özelliklerinden ziyade, göz içindeki hacmin ani artışı sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>16</sup>

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonuna bağlı erken dönem GİB değişikliklerini değerlendirmeyi hedeflediğimiz

çalışmamızda; hastalarımıza uygulanan 0,05 ml bevacizumab sonrası ortalama GİB'in birinci dakikada  $17,91\pm 3,7$  mmHg düzeyinden,  $34,58\pm 13,5$  mmHg düzeyine yükseldiği saptanmıştır. Cacciamani ve ark.<sup>17</sup> benzer şekilde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ölçülen ortalama GİB'in  $16,52\pm 3,32$  mmHg olduğunu, enjeksiyon sonrası birinci dakikada bu değer  $38,44\pm 7,92$  mmHg'ye yükseldiğini bildirmişlerdir. Wu ve ark.<sup>18</sup> ise intravitreal bevacizumabı iki katı dozda, 0,1 ml olarak uygulanmış; enjeksiyon öncesi ortalama GİB  $16,6\pm 2,8$  mmHg iken enjeksiyon sonrası  $53,9\pm 18,2$  mmHg düzeyine yükseldiği gözlenmiştir. Bevacizumabın 0,1 ml olarak uygulandığı bu çalışmada enjeksiyon sonrası saptanan ortalama GİB'in daha yüksek oluşu dikkat çekicidir.

Enjeksiyon sonrası gelişen bu ani GİB artışı miktarının, enjeksiyon bölgesinden vitreus ve ilaç sızıntısı gelişiminden etkilendiği düşünülmektedir. Sharei ve ark.<sup>19</sup> 0,05 ml ranibizumab enjeksiyonu sonrası vitreus reflüsü gelişmeyen hastalarda, reflü gelişenlere oranla daha yüksek GİB değerlerinin tespit edildiğini bildirmişlerdir. Enjeksiyon sonrası ilaç ve vitreus reflüsü gelişimini etkileyen faktörlerden birinin enjeksiyonun yapıldığı iğne ucunun çapı olduğu düşünülmektedir. İğnenin çapına bağlı olarak geriye kaçan vitreus ve ilaç miktarının değiştiği, yani daha büyük çaptaki iğne ile daha fazla miktarda vitreus kaybının olduğu düşünülmektedir Rodrigues ve ark.<sup>20</sup> ise 26-G ve 27-G iğne ile yapılan intravitreal enjeksiyonların 29-G ve 30-G iğneler ile yapılan enjeksiyonlara göre daha fazla reflüye neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada vitreus reflüsü miktarını belirlerken, enjeksiyon sonrası oluşan subkonjonktival blebin genişliğini temel almışlardır. Enjeksiyon sonrası reflü olan ilaç miktarını tam olarak belirlemek mümkün değildir, hatta beyaz renkli triamsinolonun aksine bevacizumab gibi şeffaf ilaçların reflü miktarını belirlemek bir yana dursun, ilacın reflüsünün gözlenmesi bile oldukça güçtür. Çalışmamızda yer alan hastalarda enjeksiyon sonrasında pamuk uçuşu aplikatör ile yara yerine yumuşak bası uygulanıp kısa süreli masaj yapılarak vitreus ve ilaç kaybı en düşük düzeye indirgenmeye çalışılmıştır ve tüm hastalarda enjeksiyon için 27-G iğne kullanılmıştır.

Fizik kurallarına göre aynı miktarda sıvı ile doldurulan kapalı iki ortamda, ortaya çıkan basınç, ortamın boyutlarına göre değişim gösterir. Bu nedenle, aksiyel uzunluğu kısa olan hiperopik bir gözde, miyopik bir göze kıyasla daha fazla bir basınç artışı gelişmesi beklenir. Çalışmamızda enjeksiyona bağlı gözlenen GİB değişim değerleri ile aksiyel uzunluk ölçümleri arasında bir ilişki varlığı saptanmamıştır. Ancak yaşa bağlı değişen skleral rijidite ve reflü gelişimi gibi faktörler göz önüne alındığında iki parametre arasında bir korelasyon saptanmaması şaşırtıcı olmamıştır.

Çalışmamızda enjeksiyona bağlı gelişen ani GİB yükselmesi zamanla azalma eğilimi göstermiş ve otuzuncu dakikada yalnızca iki hastada GİB değeri 30 mmHg üzerinde bulunmuştur. Hollands ve ark.<sup>21</sup> 0,05 ml bevacizumab enjeksiyonu sonrasında hastaların birçoğunda GİB'in otuzuncu dakikada güvenli kabul edilebilecek değerlere ulaştığını saptamışlar ve klinisyenlerin GİB takibi yapmayı, bir önlem olarak göz önünde bulundurması gerektiğini bildirmişlerdir. Kim ve ark.<sup>22</sup> ise enjeksiyondan 30

1 dakika sonra, hastaların tümünde GİB değerinin 30 mmHg altında olduğunu bildirmiş, göz içi komplikasyon gelişen, görme keskinliği el hareketleri düzeyi ve altında olan, optik sinir perfüzyon bozukluğu bulunan olgularda GİB takibi yapılmasını önermiştir.

Hastalarda GİB takiplerinde ölçümde kullanılan cihaz TonoPen olmuştur. Goldmann Aplanasyon Tonometrisi (GAT), klinikte GİB ölçümünde altın standart olarak kabul görmektedir, ancak TonoPen taşınabilir oluşu, biyomikroskop gerektirmemesi, kullanım kolaylığı nedeniyle çalışma için tercih edilmiştir. Iester ve ark.<sup>22</sup> çalışmalarında, olguların %62'sinde TonoPen ve GAT'ın benzer sonuçlar elde ettiğini, ancak yüksek değerlerde TonoPen ve GAT arasında küçük bir uyumsuzluk saptandığını bildirmişlerdir. Alfaro ve ark.<sup>23</sup> ise TonoPen ile yapılan ölçümlerde GAT'a göre gözlerin %47,6'sında daha yüksek, %52,4'ünde daha düşük değerler saptandığını vurgulamıştır. Çalışmalar farklı sonuçlar bildirmekle birlikte TonoPen GİB takibi için uygun bir cihaz olarak kabul görmektedir.

Çalışmamız sonucunda intravitreal 0,05 ml bevacizumab enjeksiyonu sonrasında; hastalarda enjekte edilen hacme bağlı olduğu düşünülen ani ve akut bir GİB artışı gelişmekte olup, GİB medikal veya cerrahi müdahale gerekmeden kısa sürede normal değerlerine ulaşmaktadır.

## Kaynaklar

1. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1542-7.
2. 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.
3. Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:372-400.
4. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology.* 2005;69:25-33.
5. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:178-83.
6. Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE, Jung JJ, Tsuang AJ, Freund KB. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology.* 2012;119:321-6.
7. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004;24:676-98.
8. Hariprasad SM, Shah GK, Blinder KJ. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:200-1.
9. Benz MS, Albini TA, Holz ER, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology.* 2006;113:1174-8.
10. Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin). *Retina.* 2007;27:1044-7.
11. Riva CE, Titzel P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1752-60.
12. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina.* 2004;24(Suppl 5):3-19.
13. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1344-9.
14. Sonmez K, Ozturk F. Complications of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema and predictive factors for intraocular pressure elevation. *Int J Ophthalmol.* 2012;5:719-25.
15. Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2013;33:179-87.
16. Kotliar K, Maier M, Bauer S, Feucht N, Lohmann C, Lanzl I. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:777-81.
17. Cacciamani A, Oddone F, Parravano M, Scarinci F, Di Nicola M, Lofoco G. Intravitreal injection of bevacizumab: changes in intraocular pressure related to ocular axial length. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57:63-7.
18. Wu L, Evans T. Immediate changes in intraocular pressure after an intravitreal injection of 2.5 mg of bevacizumab. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010;85:364-9.
19. Sharei V, Höhn F, Köhler T, Hattenbach LO, Mirshahi A. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:174-9.
20. Rodrigues EB, Grumann A Jr, Penha FM, et al. Effect of needle type and injection technique on pain level and vitreal reflux in intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27:197-203.
21. Hollands H, Wong J, Bruen R, Campbell RJ, Sharma S, Gale J. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:807-11.
22. Iester M, Mermoud A, Achaiche F, Roy S. New Tonopen XL: Comparison with the Goldmann tonometer. *Eye (Lond).* 2001;15:52-8.
23. Alfaro DF, Trant VT. A clinical comparison of the ocular Tono-Pen with the Goldmann Applanation tonometer in eyes filled with silicone oil. *Retina.* 1991;11:219-220.