

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

İNTRAVİTREAL UYGULAMALAR SONRASI KISA DÖNEM
İNTRAOKÜLER BASINÇ DEĞİŞİKLİKLERİ VE ÖN KAMARA DERİNLİĞİ
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Gülsüm İREY

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emin KURT

Manisa, 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tezimin oluşturulması süresince tüm bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Emin Kurt' a,

İhtisasım süresince hem tıbbi hem sosyal açıdan yeterli düzeyde bir göz uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. Süleyman Sami İlker' e, Prof. Dr. Esin. F. Başer' e, Prof. Dr. Özcan R. Kayıkçioğlu' na, Doç. Dr. Sinan Emre' ye, Yard. Doç. Dr. R. Göktuğ Seymenoğlu' na, Yard. Doç. Dr. Hüseyin Mayalı' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca pek çok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten her zaman mutluluk duyduğum, uzmanlığını alıp ayrılmış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik, servis ve birimlerde birlikte çalıştığımız ve her zaman yardımcı olan tüm hemşire, ATT, biolog ve sekreter arkadaşlarıma,

Bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen başta eşim Salih İREY olmak üzere tüm aileme en içten teşekkürlerimle, sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Gülsüm İREY

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. İntravitreal Enjeksiyon	3
II.2. İntravitreal Enjeksiyon Komplikasyonları	4
II.3. İntravitreal Enjeksiyon Uygulama Basamakları	7
II.4. Göz İçi Basıncı	11
II.5. Hümör Aköz Yapım Mekanizması	12
II.6. Hümör Aköz Dışa Akımı	12
II.7. Günlük Göz İçi Basıncı Değişimi	13
II.8. Göz İçi Basıncını Etkileyen Faktörler	13
II.9. Göz İçi Basıncı Ölçüm Yöntemleri	15
II.10. Ön Kamara Derinliği	20
II.11. Ön Kamara Derinliğini Değerlendiren Cihazlar	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM	27
IV. BULGULAR	30
V. TARTIŞMA	41
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
VII. ÖZET	50
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	53
IX. KAYNAKLAR	56

I. GİRİŞ

Vitreoretinal hastalıkların tedavisinde intravitreal farmakolojik enjeksiyonların kullanımında son yıllarda artış görülmektedir. Sık kullanılan intravitreal ilaçlar arasında anti VEGF ajanlar (ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sodyum), triamsinolon asetat, antibiyotikler vb. yer almaktadır. İntravitreal enjeksiyon tedavilerinin çeşitli yan etkileri vardır. Bunlar; konjonktival hemoraji, göz ağrısı, retinal hemoraji, retinal yırtık, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, lens hasarı, azalmış görme keskinliği, endoftalmi, üveit, santral retinal ven oklüzyonu, santral retinal arter oklüzyonu ve göz içi basıncı (GİB) artışıdır.

İntravitreal enjeksiyon, enjekte edilen sıvıya bağlı intraoküler volüm artışı sonucu intraoküler GİB artışına neden olabilir. Bu artış enjekte edilen hacime, glob büyüklüğüne, skleral kalınlığa ve skleral rijiditeye göre değişebilir (1,2). Birçok çalışmada; intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastalarda geçici intraoküler basınç artışı olduğu gösterilmiştir (3). İntravitreal enjeksiyon sonrası intraoküler basınç artışı genellikle enjekte edilen hacime bağlıdır (2).

Ayrıca, Leydolt ve ark.(4), in vivo insan gözünde kısa süreli GİB değişikliklere bir tepki olarak biyometrik değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Kısa dönem intraoküler basınç artışı ile birlikte anlamlı aksiyel uzunluk (AU) artışı olduğunu bulmuşlardır. İntraoküler basınç azalması, bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak aksiyel uzunlukta azalış ve ön kamara derinleşmesi ile sonuçlanmıştır. Bu biyometrik değişiklikler, intraoküler basınç azalması ile iyi koreledir. Kısa dönem intraoküler basınç yükselmesinin gözün aksiyel uzaması ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (5). Bu bulguların temelinde,

0,05 ml ranibizumab intravitreal enjeksiyonu, aksiyel uzunluk değişimleri ile sonuçlanan oküler yapı genişlemesine neden olabilir.

Teorik olarak, kısa aksiyel uzunluklu gözlerde enjeksiyonu takiben yüksek intraoküler basınç beklenir. Gismondi ve ark.(6), Leydolt ve ark.(4), kısa aksiyel uzunluklu gözlerde enjeksiyonu takiben yüksek intraoküler basınç değerleri olduğunu göstermişlerdir.

Biz, bu çalışmada 0,05 ml intravitreal ranibizumab enjeksiyonundan sonra GİB ve ön kamara derinliklerindeki (ÖKD) değişiklikleri saptamayı ve GİB değişikliği ile diğer parametreler arasında korelasyon olup olmadığını araştırmayı planlıyoruz.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. İntravitreal Enjeksiyon

İntravitreal enjeksiyon yöntemi ilk olarak 1911' de Ohm tarafından retina yırtığı tedavisinde intravitreal gaz tamponadı oluşturmak amacıyla tarif edilmiştir (7). 1940' larda antibiyotiklerin intravitreal kullanımı gündeme gelmiştir (8). Son yıllarda FDA tarafından üç ilacın intravitreal kullanımı onaylanmıştır. 1998' de fomivirsen, 2004' te pegaptanib, 2006' da ise ranibizumab onaylanmıştır (9).

Pegaptanib, 28 nükleotidli RNA aptameridir ve VEGF 164 ve 165 isoformlarına çok yüksek bir bağlanma kapasitesi göstermektedir. VEGF 165, damar permeabilitesinin artması ve angiogenezin artmasında rol oynamaktadır. Pegaptanib yaşa bağlı makula dejenerasyonunda, subretinal neovasküler membranların tedavisi için, FDA onayı almış bir maddedir.

Ranibizumab, humanize anti-VEGF antikollarının, antijen bağlayan fragmanından oluşur (Fab) ve VEGF-A' nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. Ranibizumab, öncelikli olarak, yaşa bağlı makula dejenerasyonu için FDA tarafından 2006' da, diyabetik makula ödemi ve ven tıkanıklıkları için ise 2011' de onay almıştır.

Buna ek olarak, anti- VEGF ajanlardan olan bevacizumabın 2005' ten bu yana off-label olarak intravitreal kullanımı yaygınlaşmıştır (10). Bevacizumab, tam uzunluklu rekombinant (genetik mühendisliği ile elde edilmiş) insan antikordur ve VEGF' lerin tüm formlarına etkilidir. Şu anda metastatik kolon kanserlerinde sistemik kullanım için FDA onayı bulunmaktadır.

Steroidler; intravitreal yolla uzun süredir proliferatif, ödematöz, neovasküler ve inflamatuvar nedenli birçok göz hastalığında iç kan-retina bariyerini stabilize edici etkilerinden dolayı tercih edilmektedir (11-18). Steroidlerin, VEGF ekspresyonuna yol açan süreçleri baskıladığı, alfa tümör

nekroz faktörü gibi bazı proenflamatuar maddeleri ya da pigment epitel growth faktörü etkilediği bilinmektedir. Fosfolipaz A2 yolunu etkilemesi veya lökosit kemotaksisini ya da matriks metalloproteinazların baskılanmasını sağlaması gibi etkileri, enflamatuar süreçleri hafifletmektedir.

İlaçların intravitreal yolla uygulanması sistemik toksik etkilerden korunarak yüksek göz içi ilaç konsantrasyonlarının sağlanmasında oldukça yararlıdır (19).

Bu yaygın kullanım, çeşitli komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Bildirilen komplikasyonlar arasında endoftalmi, üveit, vitreus hemorajisi, retina yırtığı ve dekolmanı, göz içi basıncında yükselme, vitreus inkarserasyonu ve lens hasarı yer almaktadır (20-24).

II.2. İntravitreal Enjeksiyon Komplikasyonları

Endoftalmi

İntravitreal enjeksiyonların en ciddi risklerinden birisi endoftalmidir. 1966-2004 yılları arasında, 220' den fazla referanstan oluşan, 14866 intravitreal enjeksiyonu içeren sistematik bir derlemede, intravitreal enjeksiyona bağlı endoftalmi prevalansının enjeksiyon başına %0,2 olduğu gösterilmiştir (25).

Ancak bunlar arasında triamsinolon enjeksiyonlarının enjeksiyon başına %0,6 oranla daha fazla risk taşıdığı ifade edilmiştir (diğer terapötik ajanların enjeksiyon başına riski %0,1). Triamsinolon enjeksiyonunun artmış riski, ilacın lokalize immunsupresyonunun sonucu olabilir, ancak bu kanıtlanmamıştır. Fintak ve ark.(26), ranibizumab ve bevacizumab ile ilişkili endoftalmi oranını enjeksiyon başına %0,02 olarak bildirirken Fung ve ark.(10), retina uzmanları arasında yaptıkları online ankete göre bevacizumab ile ilişkili endoftalmi oranını %0,01 olarak rapor etmişlerdir.

Göz İçi Basıncında Yükselme

İntravitreal Triamsinolon Asetonidin (TA) en önemli yan etkisi, farklı çalışmalarda değişen oranlarda bildirilmesine karşın, olguların %20-%68' inde görülebilen GİB artışıdır (27,28). Genel olarak GİB, enjeksiyondan yaklaşık 2-4 hafta sonra yükselmeye başlayıp, 9. aydan itibaren enjeksiyon öncesi değerlere dönmektedir (29). Ancak ilk hafta içinde TA' nın açıda mekanik olarak yaptığı tıkanmaya bağlı olarak GİB artışı gelişen olgular da

vardır (30). 4 mg' lık TA sonrası erken dönem GİB değışikliklerinin incelendiği diğer bir çalışmada (31) ise 5. saatte gözlerin %25' inde GİB yükselmiş, tedavi uygulanmadan tüm olgularda 1. haftada 21 mmHg' nın altına inmiştir. Triamsinolon asetonid enjeksiyonundan sonra GİB' nin ilk birkaç saatte yükselmesi daha çok hacim artışına bağlı olmakla beraber, sonraki dönemde farklı faktörlere bağlıdır (32). Kortikosteroidlerin trabeküler ağda yol açtığı biyokimyasal ve morfolojik değışiklikler dışı akım direncinde artışa neden olmaktadır (33). Triamsinolon asetonid sonrası GİB yükselmesinde etkili risk faktörleri çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Koç ve ark.(34)' nin çalışmasında GİB artışının 4 mg TA uygulanan grupta 2 mg uygulananlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. 25 mg TA uyguladıkları çalışmalarında (32) gözlerin %50' sinde GİB' nin >21 mmHg' ya yükseldiğini saptamışlardır. Jonas ve ark.(35)' nin başka bir çalışmasında GİB artışının üveitli ve genç hastalarda daha sık görüldüğu kaydedilmiştir. Başka bir çalışmada (36) enjeksiyon öncesi GİB düzeyi >15 mmHg olanlarda GİB artışının anlamlı düzeyde daha fazla yükseldiği ve enjeksiyon sayısının GİB' na etkisi olmadığı belirtilmiştir.

Anti-VEGF ajanlarda, enjeksiyona bağlı GİB yükselmesi nadirdir. İntravitreal pegaptanib sodyum 0,3 mg/90 µl sonrası ortalama GİB' nin 16 mmHg' dan 21 mmHg' ya çıktığı bildirilmiştir. Göz içi basınç yükselmeleri ilk yarım saat ile 2 saat arasında izlenmektedir. Kısa süreli düzelme volüm etkisi olduğunu gösterebilir. Ranibizumab 0,3 mg/50 µl intravitreal enjeksiyon sonrası 2 olguda yüksek GİB bildirilmiştir. Bevacizumab (1,25 mg/50 µl) ile de anlamlı GİB yükselmesi bildirilmemiştir. İntravitreal bevacizumab sonrası 12. haftaya kadar GİB' nin monitörize edildiği bir çalışmada hemen enjeksiyon sonrası 2 hastada yükselme dışında 1,3,6 ve 24. saatlerde; 2,6 ve 12. haftalarda anlamlı GİB yükselmesi kaydedilmemiştir (37,38).

Lens Hasarı ve Katarakt

İntravitreal enjeksiyon sırasında lens hasarı insidansı tam olarak bilinmese de çeşitli yayınlarda lens hasarı gelişen olgular rapor edilmiştir. Meyer ve ark.(24) yaptıkları çok merkezli çalışmada 32318 intravitreal enjeksiyon sonrasında 3 olguda lens hasarı bildirirlerken, MARINA alışma grubu (39)

10443 enjeksiyon sonrası 1 olguda, Gragoudas ve ark.(40) 7545 enjeksiyon sonrası 5 olguda, Fung ve ark.(10) 7113 enjeksiyon sonrası 1 olguda lens hasarı bildirmişlerdir.

Katarakt, steroidlerin iyi bilinen yan etkilerinden birisidir. İntravitreal TA sonrası genellikle arka subkapsüler katarakt gelişimi olmakta ve yaklaşık 12. ayda ortaya çıkmaktadır (41).

The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) çalışmasının (42) intravitreal steroid enjeksiyonu bacağındaki gözlerin %74' ü katarakt cerrahisine gitmiştir. 3 yılda katarakt cerrahisine gidenler laser grubunda %31, 1 mg triamsinolon grubunda %46, 4 mg triamsinolon grubunda %83 olmuştur (43). ANCHOR çalışmasının (44) 1 yıllık sonuçlarında 0,3 mg ranibizumab grubunda %10.9, 0.5 mg ranibizumab grubunda %12.9, PDT grubunda %7 oranında katarakt görülmüştür, 5 hastaya katarakt cerrahisi uygulanmıştır. 2 yıllık sonuçlarda (45), ranibizumab grubunda 10 hasta (%3,6), PDT grubunda 1 hasta (%0,7) katarakt cerrahisine gitmiştir. Bu bulgular PIER (46) ve MARINA (39) çalışmalarıyla örtüşmemektedir, çünkü bu çalışmalarda kontrol ve çalışma grupları arasında katarakt progresyonu açısından fark bulunmamıştır.

Hastalar bireysel risk faktörlerine göre değerlendirilmelidir. Aksiyel uzunluğun kısa olması, kapak aralığının dar olması ve hasta uyumunun düşük olması gibi hastaya ait faktörlerin de lens hasarı riskini artırdığı bilinmektedir. İntravitreal enjeksiyon sırasında lens hasarı gelişen olgularda sıklıkla 1-3 gün içerisinde görme keskinliğinde azalma meydana gelir. Biyomikroskopik muayenede lens posteriorunda opasifikasyon görülürken bazı olgularda arka kapsülde tünel şeklinde perforasyon hattı da izlenebilmektedir.

Retina Yırtığı ve Dekolmanı

Bu komplikasyon nadirdir (48). VISION çalışmasında (47), 7545 enjeksiyonun 6' sında (enjeksiyon başına %0,08) retina dekolmanı görülmüştür. ANCHOR (45) ve MARINA (39) çalışmalarında dekolman oranı enjeksiyon başına %0,01 olarak bildirilmiştir.

Steril Endoftalmi

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası steril inflamatuvar endoftalmi gelişebilir. Ön kamara ve ön vitreusta reaksiyon ve görme azalması olmasına karşın ağrı genellikle eşlik etmemektedir (27). Non enfeksiyöz endoftalmi enjeksiyon sonrası %0,5-9,7 oranında görülebilmektedir (27,49-52). Bu reaksiyon enjeksiyon sonrası 1-3. günlerde başlar. Bazı gözlerde steril endoftalmi triamsinolonun prezervan maddesine karşı inflamatuvar bir reaksiyon olabilir (52-54).

Ön Kamara Reaksiyonu

Ön kamara reaksiyonu, enjeksiyona veya ilacın hazırlanışına bağlı olabilir. Anti-VEGF ilaç çalışmalarında üveit açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur (39,40,44). Pegaptanib grubunda %14,3 iken, kontrol grubunda %5,7 ve ranibizumab grubunda %12,4, kontrol grubunda %3.5 bulunmuştur (55,56). Bevacizumab sonrası da ön kamara reaksiyonu bildirilmiştir. Laser flare-metre ile inflamatuvar aktivite ölçüldüğünde intravitreal bevacizumab sonrası tindalin azaldığı gösterilmiştir (57-59)

II.3. İntravitreal Enjeksiyon Uygulama Basamakları

İntravitreal enjeksiyonunun güvenli biçimde yapılması son derece önemlidir. Ancak ameliyathane koşulları gerekli midir? CATT çalışmasında (60) 12886 enjeksiyon ofis koşullarında uygulanmıştır ve iki yıllık sonuçlarında enjeksiyon başına endoftalmi oranı %0,09 olarak bildirilmiştir.

Cheung ve ark.(61), 14895 intravitreal enjeksiyonu ofis şartlarında uygulamışlar, enjeksiyon başına endoftalmi oranı %0,057 olarak bildirmişlerdir. Literatür benzer şekilde geniş serilerden oluşan ameliyathane ortamında uygulanmış intravitreal enjeksiyon çalışmalarından yoksundur.

Hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra enjeksiyon uygulanacak gözün dilatasyonu, enjeksiyon sonrası santral retinal arter perfüzyonunu değerlendirmek açısından önemlidir (62).

Bu genellikle 0,1 cc ilaç enjekte edildiğinde uygulanır, 0,05 cc ilaç enjekte edildiğinde gerekli olmayabilir, çünkü daha az volüm, enjeksiyon sonrası GİB' nı daha az derecede etkiler (63). Bazıları görme keskinliğinde azalma

olmadıkça, sadece intravitreal enjeksiyon için gözleri rutin olarak dilate etmemektedir.

Enjeksiyon öncesi anestezi, topikal ilaçlarla, topikal ilaç emdirilmiş pamuk uçlu aplikatör ile, subkonjonktival lidokain enjeksiyonu ile yapılabilir. Knecht ve ark.(64), %1 tetrakain ile %0,4 oksibuprokainin topikal kullanımı ile intravitreal enjeksiyon sonrası hastaların ortalama ağrı skorunu 2' den az olarak ifade ettiklerini (standart ağrı değerlendirme ölçeği, 0-10 arası puan) bildirmişlerdir. %2 veya %4 lidokain emdirilmiş steril pamuk uçlu aplikatörün enjeksiyon sahası üzerine birkaç dakika basılı tutulması bir diğer anestezi yöntemidir.

Artmış subkonjonktival hemoraji ve kemozis riski, anestezi uygularken hastaların rahatsızlığı, subkonjonktival anesteziden uzaklaşılmasına neden olmuştur. Bazen kemozis göz kapaklarının kapanmasını zorlaştırabilir, bu da hastayı rahatsız edecek konjonktival kurumaya neden olur. Bu nedenle yeterli anesteziyi sağlayacak minimum miktar (0,1-0,2 ml) enjekte edilmelidir.

Endoftalmi etkenlerini tanımlamak için yapılan çalışmalarda (65) oral floranın neden olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle enjeksiyonu uygulayacak kişinin uygulama sırasında maske takması önemlidir.

Enjeksiyon sırasında eldiven kullanımına ihtiyaç var mıdır? Bazı yazarların, klinik pratikte steril eldiven kullanımını dikkate almasına rağmen kesin destekleyici veri yoktur (62). Cerrah sterilizasyonu korumak ve inflamatuvar olan eldiven lubrikanlarının ve pudrasının vitreus kavitesine girmesini önlemek için iğnenin ucuna dokunmamaya dikkat etmelidir (66).

Göz kapakları %10 povidon iyot ile silinerek antisepsi sağlanmalıdır. Kapak marjları kuvvetli silinmemelidir, çünkü serbestleşen bakteriler sonucu konjonktival flora sayısı artabilir (62).

Göz steril örtü ile örtülerek steril kapak spekulumu takılmalıdır. Kapak spekulumu enjeksiyon sahasını açarak hastanın kapak ve kirpiklerinde kalan rezidü bakteriler ile iğne ucunun temasını önler. Daha sonra %5 povidon iyot oküler yüzeyin sterilizasyonu için kullanılmalıdır, düşük konsantrasyon oküler yüzey irritasyonunu azaltırken aynı antimikrobiyal etkinliğe sahiptir (67).

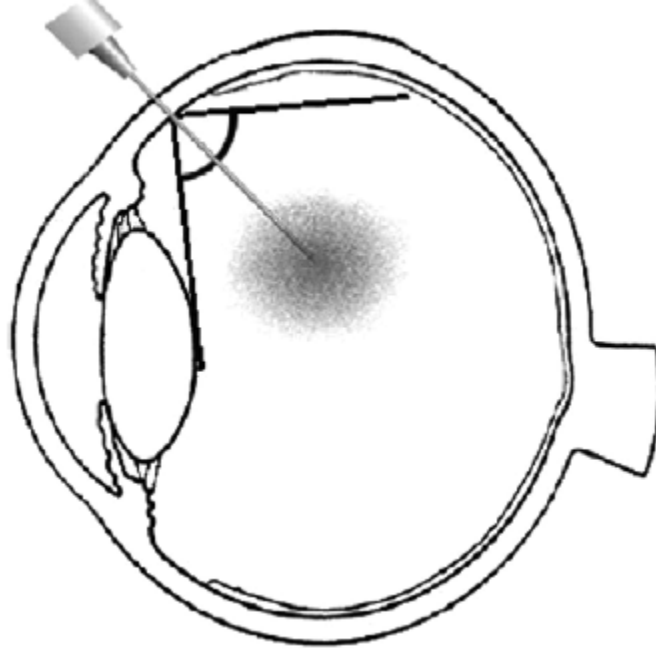
Enjeksiyon yerinin limbusa uzaklığı afakik/psödofakik hastalarda 3,5 mm, fakik hastalarda 4 mm' dir (62). Enjeksiyon yeri olarak, ilacın görsel aksa bolus olarak girişini önlemek için inferotemporal bölge tavsiye edilir (68).

Tekrarlayan enjeksiyonları sklera üzerinde aynı noktadan yapmanın zaman içinde skleral bütünlüğü tehlikeye sokup sokmadığı bilinmemektedir, ancak olası riskten dolayı bazıları bu tek enjeksiyon noktasını değiştirmek için her enjeksiyonda bir saat kadranı farklı bir noktayı tercih etmektedirler (69).

Skleral yara içine vitreus inkanserasyonu (vitreus wick sendromu), glob içine bakterilerin girişi için bir risk taşır. Teorik olarak vitre reflüsünün önlenmesi, bakteri girişini ve endoftalmiyi engelleyecektir (70).

Vitreus reflüsünü önlemek için küçük çaplı iğneler kullanılmalı (71), tünel tekniği uygulanmalı (72), enjeksiyondan hemen sonra yara yerine steril pamuk uçlu aplikatör uygulanmalıdır (70).

Lens hasarından kaçınmak için de iğne ucunun göz küresinin merkezine doğru yönlendirilmesi önerilmektedir (24)(Şekil 1). Enjeksiyon iğnesi çapının 27 gauge veya daha küçük olması doku travması, subkonjonktival hemoraji, ilaç reflüsü ve olası kristalin lens hasarı riskini azaltmaktadır (73). İğnenin künt uçlu olması, enjeksiyon sırasında sklerada belirgin bir çöküntüye ve iğne ucu ile lens arasındaki mesafenin azalmasına sebep olmaktadır (74,75). Güvenli bir intravitreal enjeksiyon için tüm bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.



Şekil 1. Gullstrand' in şematik göz modeli üzerinde gösterilen ideal intravitreal enjeksiyon iğnesi pozisyonu

Enjeksiyon sonrası oküler yüzeye antibiyotik damla damlatılabilir ve enjeksiyon sonrası antibiyotik damla kullanılması antimikrobiyal etki dışında, povidon iyotun dilusyonunu sağlamak, persistan irritasyonu azaltmak ve lubrikasyon için önerilir. DRCCR Network Laser-Ranibizumab-Triamcinolone çalışmasında (76), yapılan 3838 intravitreal enjeksiyonda, enjeksiyon sonrası antibiyotik kullanan ve kullanmayanlar arasında enfeksiyon oranı açısından fark saptanmamıştır.

Bu nedenle, antibiyotik kullanımının anlamlı etkisi olmadığı akla yatkındır, ancak küçük de olsa tedavideki pozitif etki olasılığını elimine etmek için çok büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Dave ve ark.(77), intravitreal enjeksiyonu takiben topikal florokinolon kullananlarda kontrol gözlerle karşılaştırıldığında, hızlıca çoklu ilaca dirençli konjonktival flora geliştiğini göstermişlerdir.

Intravitreal enjeksiyon sonrası, volüm artışına bağlı ani GİB yüksekliği santral retinal arterin geçici nonperfüzyonuna neden olabilir. Primatlarda yapılan bir çalışma ile, retinanın total santral retinal arter tıkanıklığını, 97 dakikaya kadar sekelsiz tolere edebildiği gösterilmiştir (78). Santral retinal

arter perfüzyonu, GİB ve görme ölçümü ile indirekt olarak veya indirekt oftalmoskopi ile direkt olarak değerlendirilebilir.

Bakri ve ark.'nın (63) 212 intravitreal enjeksiyon uyguladıkları derlemelerinde, enjeksiyon sonrası GİB artışı gözlenmiştir, fakat gözlerin %90'ından fazlasında tüm ölçümlerde herhangi bir GİB düşürücü medikasyon almadan 35 mmHg altında GİB değerleri görülmüştür. 0,1 cc intravitreal triamsinolon uygulanan 42 hastanın 3'ü GİB düşürücü medikasyona ihtiyaç duyarken, 0,09 cc pegaptanib veya 0,05 cc bevacizumab uygulananların hiçbiri GİB düşürücü medikasyona ihtiyaç duymamıştır ve hiçbir hastaya parasentez uygulanmamıştır.

Bazı yazarlar (79) enjeksiyon sonrası GİB takibinin çoğu hastada gerekli olmayacağını söylerken, bazıları (62) enjeksiyon sonrası 1-2 dakika boyunca ışık hissi yokluğunda GİB düşürücü müdahalelerde bulunmak açısından rutin GİB takibini önermektedirler ve ilk olarak topikal GİB düşürücü tedavi uygulanması gerektiğini, parasentezin son çare olarak kullanılmasını vurgulamışlardır.

Santral retinal arter perfüzyonu dışında artmış GİB, optik sinir başı iskemisine neden olabilir, sıkışık optik diski olan veya ileri optik sinir incelmeleri olan hastalarda bu risk dikkate alınmalıdır (80).

Santral retinal arter perfüzyonunun indirekt göstergesi olarak en az ışık hissi düzeyinde görme varlığı değerlidir. Ancak en değerli yöntem, arter perfüzyonunu indirekt oftalmoskopi ile direkt değerlendirmektir. Ayrıca bu yöntem, lens hasarı, retinal yırtık veya dekolman, vitreus hemorajisi gibi diğer komplikasyonların varlığını değerlendirmek açısından da faydalıdır.

II.4. Göz İçi Basıncı

Ön ve arka kamarayı dolduran humor aközün göz küresinde meydana getirdiği basınçtır (81). GİB düzeyi, humor aközün oluşum hızı ile gözü terk etmesindeki direnç miktarı arasındaki dengeyi gösterir. GİB, humor aközün yapım hızı ve episkleral venöz basınç ile doğru, dışa akım kolaylığı ve uveaskleral akım hızı ile ters orantılıdır. Hemen hemen her glokom olgusunda GİB artışı, göz içi sıvısının fazla salgılanmasından çok gözü terk etmesindeki bir anormalliğe bağlı olarak gelişmektedir (82).

II.5. Humor Aköz Yapım Mekanizması

Humor aköz silyer proseslerden devamlı olarak yapılıp arka kamaraya salgılanırken, aynı oranda dışa akım ile gözü terk etmektedir. Humor aköz yapımı değişik basamaklardan oluşan kompleks bir olaydır. Bu olayda üç mekanizma rol oynamaktadır.

- 1.Aktif taşıma
- 2.Ultrafiltrasyon
- 3.Difüzyon

Silyer cismin pigmente olmayan epiteline vasküler dolaşımdan gelen iyon ve besinler aktif olarak arka kamaraya taşınır. Aktif transport yoluyla oluşan bu osmotik gradient, suyu da sürükler. Buna ek olarak, humor aközün bir kısmı da interstisyel sıvının ultrafiltrasyonundan kaynaklanır. Böylece ortaya berrak ve renksiz bir sıvı çıkar ve iris ile lensin ön yüzeyi arasından akarak pupilla yoluyla ön kamaraya ulaşır (83).

Arka kamara hacmi 0,06 ml, ön kamara hacmi ise 0,2 ml' dir. Humor aköz yapım hızı gün içerisinde değişmektedir. Gece 1,2 µl/dk iken, sabah saatlerinde 3 µl/dk olabilmektedir (84).

II.6. Humor Aköz Dışa Akımı

Pupilla aralığından ön kamaraya ulaşan humor aköz %80-90 oranında trabeküler ağdan, %10-20 oranında da uveaskleral yoldan gözü terk etmektedir (81).

Trabeküler ağ yolu: Humor aközün dışa akımı GİB ile orantılıdır. Humor aköz trabeküler ağda sırası ile uveal, korneaskleral ve jukstakanaliküler ağlardan geçerek Schlemm kanalına ulaşır. Schlemm kanalından episkleral venler ile ön silyer ve superior oftalmik vene geçerek kavernoöz sinüse drene olur. Dışa akımda en büyük direnç jukstakanaliküler dokuda ortaya çıkar. Trabeküler ağ yolu ile humor aköz dışa akımının normal değeri $0,28 \pm 0,05$ µl/dk/mmHg' dir (81).

Uveaskleral yol: Humor aközün yaklaşık %20' si iris stroması ve silyer kas içine girerek suprakoroidal boşluk yolu ile ön kamarayı terk eder. Uveaskleral yol ile dışa akım sikloplejikler ile artarken, miyotikler ile azalır (81).

II.7. Günlük Gz İçi Basıncı Değişimi

Yapılan çalışmalarda normal nüfusta GB dağılımının yüksek değerlere doğru kayan bir an eğrisi şeklinde olduğu bulunmuş, ortalama göz içi basıncı $15,5 \pm 2,57$ mmHg olarak ölçülmüştür (85). an eğrisinin iki ucu 10-20 mmHg olup bu değerlerin dışında normal GB olma olasılığı azalmaktadır. Kesin bir üst sınır bulunmamaktadır.

an eğrisinin altında kalan normal grup (10-20 mmHg) %95 oranındadır (86). Pek çok araştırmacı glokom hastalarında sinir hasarı ve görme alanı kaybına göre hedef GB' nı belirlemektedir (85).

II.8. GB'i Etkileyen Faktörler

Yaş: GB' nın yaş ile artma eğiliminde olduğu görüşü yaygındır (87). Yüksek basınçlara doğru eğilim, 40 yaş civarına kadar oluşmaz. 40 yaşından sonra ortalama GB ve standart sapma artar. Bazıları GB' ndaki bu artışın doğrudan artan yaşla birlikte olduğunu; bazıları ise nabız hızı, kan basıncı artışı, obezite gibi faktörlere bağlamıştır (88-91). Hayat boyunca, normal gözlerde bile GB' nda tedrici bir yükselme olur. Bunun, yaşlanmış trabeküler ağdan aköz dışa akım kolaylığında azalma nedeniyle olduğu düşünülür; buna karşın yaş arttıa aköz hümör üretimi azalır (87,92). Bir çalışmada (93) 70-79 yaş grubunda glokom görülme sıklığının (% 2,9), 40-49 yaş grubuna göre (% 0,8) 3,5 kat yüksek olduğu bulunmuştur.

Cinsiyet: Bazı çalışmalarda kadınlar için daha yüksek oranlar verilirken (90), diğerlerinde GB yönünden cinsiyet farkı bulamamışlardır (91). Ama menopozdan sonra, kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (85,88,90,91,94).

Genetik: Ailesinde glokom öyküsü olanlar, olmayanlara göre daha yüksek GB' na sahip olma eğilimindedir. GB' na olan kalıtsal etki olasılıkla birden çok gene bağlıdır (85,88,89,95). Ayrıca aile bireyleri arasında glokomatöz hasarı olan varsa, optik sinir hasarının başlama, var olan hasarın ise ilerleme olasılığı artar (96).

İrk: GB' nın, ABD' de siyah ırkta beyazlardan hafif yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu farklılığın kısmen ırka bağlı, kısmen de genetik olduğu görülür (88,89,91). Bir çalışmada (93), siyah ırkta beyazlara göre birincil açık

açılı glokomun 3,7 kat fazla olduğu, yaşa göre düzeltilmiş görülme sıklığı beyazlarda % 1.29, siyahlarda % 4.74 olduğu bildirilmiştir. Afrika veya Asya' da doğanların ortalama GİB' ları, Avrupa veya Amerika' da doğanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (93).

Refraksiyon: GİB ve aksiyel uzunluk arasında belirgin bir ilişki vardır. Miyoplar daha yüksek GİB' na sahip olma eğilimindedirler. Miyopi, açık açılı glokomu olan hastalarda çok daha sıktır (88,89,91,97,98).

Diurnal varyasyon: Gün içinde GİB, normal kişilerde ortalama 3-6 mmHg değişir. Çoğu kişide GİB' nin günlük değişimi sabah saatlerinde en yüksek; gece veya sabahın erken saatlerinde en düşük seviye gösterir (88,89,91,95,99). Bu dalgalanmalar normal gözlerde 3-6 mmHg olup tedavisiz glokomlularda 10-30 mmHg' ya kadar çıkabilir (85,87).

Sistemik faktörler: Bazı çalışmalar GİB ve sistemik kan basıncı arasında ilişki göstermişlerdir. Kan basıncındaki büyük değişiklikler, GİB' ndeki küçük değişikliklerle beraberdir. GİB dalgalanmasının büyümesi, arter basıncının değişmesi ve GİB' nin yükselmesine bağlıdır. Ayrıca hemoglobin konsantrasyonu ve nabza bağlı olduğu da iddia edilmiştir (90,100). DM, obezite, Cushing sendromu ve hipotiroidide GİB artarken, hipertroidide, ovulasyon ve gebelik süresince, myotonik distrofide GİB azalır. İnsüline bağlı diabetes mellitusta akut hipoglisemi durumunda GİB azalır (85,87,101,102).

Egzersiz: Uzamış fiziksel aktivite ile GİB % 20-30 oranında düşer. Valsalva manevrası ise GİB' nda ani yükselmeye neden olur. Artmış vücut ısısı, aköz hümör yapımını artırır (85,101).

Vücudun duruş değişikliği: Oturur durumdan yatar duruma geçildiğinde GİB' nda 9 mmHg'ya varan artış gözlenir. Vücudun duruşunun etkisi, glokomlularda daha sık gözlenir (85,87).

Nöral faktörler: Bazı araştırmacılar GİB' nin nöral kontrol altında olduğunu söylemişlerdir. Ancak bunun için kanıt yoktur. Adrenerjik agonistler ve siklik AMP GİB' ni azaltabilir (88,89). Diğer bazı araştırmacılar GİB' nin parasempatik sistem tarafından kontrol edildiğini bulmuşlardır. 3. kranyal sinirin uyarılması GİB' ni azaltır. Ganglion blokörü ilaçlar GİB' ni artırır (88,89).

Hormonlar: Kortikosteroidlerin lokal, perioküler ve sistemik kullanımı GİB' nı artırır. Östrojen, progesteron, koryonik gonadotropin ve relaksin ise GİB' nı azaltabilir. Menstrüel döngüde GİB değişir, gebeliğin 3. trimesterinde GİB düşer. Diyabet hastalarında GİB daha yüksektir ama nedeni bilinmemektedir (88,89,91).

Kapak ve göz hareketleri: İstemli olarak kapak aralığının açılmasında ve horizontal bakış pozisyonlarında GİB' nda hafif artış görülür. Sıkı göz kırpması GİB' nı 10, sert kapak sıkıştırması ise 90 mmHg' ya kadar arttırabilir (85).

Göz içi hastalıklar: İkincil glokoma neden olan birçok göz içi bozukluk vardır. Bazı durumlarda ise GİB azalır. Ön üveit, aköz üretiminde azalmaya neden olur. Yırtıklı retina dekolmanında aköz akımı azalır ve aközün arka kamaradan vitreus ve retinal delik içinden retina altı alana şantı nedeniyle GİB azalır (87).

Genel anestezi: Ketamin ve trikloretilen dışındaki genel anestezikler GİB' nı azaltır. Bu, infantların genel anestezi altında glokom şüphesiyle GİB ölçümünde önemlidir. Suksinil kolin ve suksametonyum gibi depolarizan kas gevşeticileri göz dışı kasları kasarak ve göz içi vazodilatasyonla GİB' nda geçici ama ani artışa neden olur (87-89).

Gıda ve ilaçlar: Alkol, GİB' nı düşürür. Kafein ve tütün, GİB' nda hafif ve geçici artışa neden olur. Yağsız diyet GİB' nda azalma sağlar. Eroin ve marihuana GİB' nı düşürür, LSD (lizerjik asid dietilamid) artırır (87,101). Atropin ve prophanteline gibi sistemik antikolinergikler normal veya açık açılı glokomlu gözlerde kısa süreli uygulandıklarında GİB' nı etkilemezler. Kortikosteroidler hassas kişilerde GİB' nı arttırabilir. Çok miktarda su içilmesi de GİB' nı arttırabilir (88,89).

Cerrahi: Çoğu vakalarda göz cerrahisinden sonra GİB azalır. Dışa akım kanalları, inflamasyon veya cerrahinin kendisiyle etkilenmişse GİB artabilir (88,89).

II.9. Göz İçi Basıncı Ölçüm Yöntemleri

Glokomda halen kontrol edilebilir tek parametre GİB olduğundan, doğru GİB ölçümü oftalmolojide yıllardan beri süregelen tartışmalardan biri olmuştur. Dolayısıyla araştırmacılar ölçüm metodlarını teknolojik gelişmelere

paralel olarak değiştirme ve geliştirme ihtiyaçı hissetmektedirler. ökertme (Schiötz tonometri), aplanasyona dayalı teknikler (Goldmann tonometri, Maklakoff tonometri, Tonopen), hava üfleli tonometriler (Air-puff), pnömotonometrilere sonra, doğru GİB ölçümüne yönelik çalışmalar, yeni cihazların (Dinamik kontür tonometri, Rebound tonometri, Okuler response analizörü) gelişmesine olanak sağlamıştır. Geliştirilen cihazların bir yandan daha az korneal parametreden (korneal kalınlık, korneal kurvatür ve korneal yapı) etkilenmesi istenirken, bir yandan da glokomda yardımcı bilgiler (korneal histerezis, okuler nabız amplitüdü) sağlamaları hedeflenmektedir.

Schiötz Tonometresi

İndentasyon tonometrisinin prototipi Schiötz tonometresidir. Cihazın ortasında korneada çökertme oluşturacak metalik bir mil bulunur. Tonometre tabanı korneaya kendi ağırlılığınca bırakıldığında ortasındaki mil korneaya çökertme basıncı uygular. Bu yöntemin en büyük hata kaynağı oküler rijidite değişiklikleridir. Ölçüm tabloları sabit bir oküler rijidite sabiti kullanılarak hazırlandığından yüksek oküler rijiditeli durumlarda (yüksek hipermetropi, nanofalmi gibi) GİB hatalı olarak yüksek, düşük rijiditeli durumlarda (yüksek miyopi, miyotik tedavisi, retina dekolman cerrahisi, göz içine gaz verilmesi gibi) ise hatalı olarak düşük tespit edilir (103,104).

Goldmann Aplanasyon Tonometresi

Aplanasyon tonometrisinde en sık kullanılan tonometre Goldmann aplanasyon tonometresidir (GAT). Goldmann tonometresinin çalışma prensibi İmbert-Fick kanununa dayanmaktadır. Bu kanuna göre; bir küreye dışardan uygulanan güç (W), küre içindeki basınç (Pt) ile küre yüzeyinde düzleşen alanın (A) arpımına eşittir ($W=Pt \times A$). Bu yöntemle sabit bir alanı (3,06 mm) düzleştirmek için gerekli kuvvet ölçülür. Goldmann aplanasyon tonometresinin ölçümlerinde korneaya uygulanan kuvvet oküler rigiditeden fazla etkilenmez. Ancak kornea kalınlığı sonuç üzerinde etkilidir. Goldmann tonometri korneal kalınlığı 520 μ olarak kabul eder. İnce kornealarda hatalı olarak düşük, kalın kornealarda ise hatalı olarak yüksek GİB değerleri elde edilebilir (105,106). Goldmann aplanasyon tonometrisinin SKK' dan ne kadar etkilendiği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda genel olarak

her 10 μ için 0,19-1 mmHg arasında değişen oranlarda hata payları bildirilmiştir. Buradan yola çıkılarak düzeltme formülleri geliştirilmiştir (Tablo 1), bu formüller pakimetrik ölçüm yapan cihazlara da yüklenerek klinisyene düzeltilmiş GİB'lerini belirleme olanağı sağlanmıştır (107,108). Bariz kornea astigmatizmaları ölçüm sonuçlarının etkilenmesine yol açar (109). Tüm temaslı ölçüm yöntemlerinde olduğu gibi Schiötz ve GAT' nin en büyük dezavantajlarından biri enfeksiyon geçiş riskidir. Epidemik konjonktivit, hepatit, AIDS gibi tehlikeli hastalıkların bulaşmasına neden olabilir.

Tablo 1: SKK' a göre Dresdner GİB düzeltme tablosu

SKK (μ)	Düzeltilme değeri (mmHg)
475	+3,19
500	+2,13
525	+1,07
550	+0,02
575	-1,04
600	-2,10
625	-3,16
650	-4,21
675	-5,27
700	-6,33

Mackay - Marg Tonometresi

Orijinal alet artık kullanılmıyor olsa da aynı prensibi kullanan yeni modeller geliştirilmiştir.

Ölçülen güç, cihazın ucundaki pistonun düzleştirdiği yeri düz tutabilmek için korneanın deformasyon basıncına karşı gösterdiği basınçtır. Korneaya ait rijiditenin etkisi kılıfa transfer edildiğinden pistonun tabanı sadece GİB' nı ölçmektedir (84,110).

Cihazın içinde 1,5 mm çapında hareketli bir pistonun çevresini saran ve bunun 10 μ m gerisinde yer alan plastik kaplı bir probu vardır. Pistonun tabanının düzleştirdiği alanın düz kalmasını sağlayan basınç elektronik olarak

motorize edilir ve kağıda basılır (81). Aletin ucu korneaya dokununca güç trasesi, alan çapı 1,5 mm olana kadar yükselir. Bu anda tabana karşı olan basınç GİB' nı ve korneayı düzleştirmek için gerekli olan gücü gösterir. Oküler rijidite kılıfa transfer edildikçe güç trasesi azalmaya başlar. Korneanın düzleşen alan çapı 3 mm olduğunda cihazın sadece GİB' nı ölçtüğü düşünülmektedir (84,110).

Tono – Pen

Mackay-Marg tipi bir tonometreler arasında, kolay taşınması ve kullanımı nedeniyle en sık kullanılan tonometredir. Tono-Pen (TP), ucundaki düz tabanın korneayı düzleştirmesi esnasında germe sayacı elektriksel impuls oluşturur. Bir mikroişlemci uygun kuvvet eğrilerini algılar. 4-10 ölçümün ortalamasını hesaplar ve değişkenlik yüzdeleriyle son bir dijital çıktı oluşturur. Çoğu araştırmacı normal sınırlarda tutarlı GİB ölçüm yaptığını düşünmektedir. Fakat GİB' nı düşük sınırlarda olması gerekenden yüksek ve yüksek sınırlarda olması gerekenden düşük ölçebilmektedir. TP yumuşak kontakt lens üzerinden de GİB' nı tutarlı bir şekilde ölçmektedir ve skarlı veya düzensiz kornea nedeniyle aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümünün imkansız olduğu olgularda da kullanılabilir. Cihazın ucuna tek kullanımlık steril kılıf takıldığı için, enfeksiyon bulaşma riski yoktur (84).

Nonkontakt Tonometre

Nonkontakt tonometre ise göze temas etmeksizin GİB ölçer. Korneaya sistem tarafından bir hava yastığı püskürtülerek kornea düzleştirilir. Göz içindeki basıncın etkisi ile eski haline dönen kornea kurvatür değişiklikleri, cihaz içi bilgisayar sistemleri tarafından hesaplanarak GİB mmHg olarak ölçülür. Kitle taramalarında kullanılabilirliği, hekim olmayan personelin de kullanabilmesi, hasta gözüne temas olmaması, hastalar arasında enfeksiyon bulaştırma riskinin olmaması bu yöntemin avantajlarıdır. Ancak yapılan çalışmalarda nonkontakt tonometrenin yüksek GİB' lı, kötü fiksasyonlu ve anormal kornealı olgularda daha az güvenilir bir teknik olduğu belirtilmiştir (111,112).

Ocular Response Analyser

Ocular response analizörü (ORA, Reichert; USA) hızlı hava jeti ile çökertilen korneanın cevabını değerlendirir. Temelde yapı olarak non-kontakt tonometrilere benzer. Hızlı hava atımından (20 ms) sonra korneanın deformasyona uğradığı anda ve eski haline dönmeye başladığı sürede elektro-optik sistem aracılığı ile iki aplanasyon değeri (P1, P2) elde edilir. Bu iki basınç değeri arasındaki arasındaki fark (P1-P2) "korneal histerezis" (KH) olarak adlandırılır (108). KH, korneanın biyomekanik özelliklerinin iyi bir indikatörüdür. İki aplanasyon basıncının ortalaması, Goldmann ile uyumlu GİB (GİBg) olarak raporlanır. Cihaz ayrıca KH' i dikkate alarak, korneanın biyomekanik özellikleri ile kompanse edilmiş ikinci bir GİB değeri (GİBkk) daha belirler. Kornea sabit faktörü (KKF), P1-kP2 formülü ile elde edilir. Bu formülde "k" sabit bir çarpandır. Cihazın bir diğer önemli parametresi ise, korneal direnç faktörüdür (KRF) (108).

ORA ile yapılan klinik çalışmalar cihazın SKK' dan etkilenmediği ya da az etkilendiği yönündedir (107,108). Farmakolojik olarak GİB' nin düşürülmesiyle kurgulanan bir çalışmada, ORA ile yapılan ölçümlerde yüksek histerezis değerlerinin daha düşük GİB düzeyleri ile, düşük histerezis değerlerinin ise daha yüksek GİB düzeyleri ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. KH ve GİB düzeyleri arasında zayıf, ancak anlamlı bir negatif korelasyonun varlığı gösterilmiştir (113). Dolayısıyla KH' in, GİB ile bağlantılı bir parametre olduğu aşıkardır. KKF ve KRF, ORA ile elde edilen iki korneal parametre olup, GİB' dan kısmen bağımsızdırlar. Özellikle SKK ile güçlü birliktelik gösterirler. Bu iki parametre, korneanın elastik özelliklerini daha iyi yansıtırlarken, KH, korneanın visköz özelliklerinin iyi bir göstergesidir (108).

Dinamik Kontur Tonometre

Pascal dinamik kontur tonometre (DKT) (Swiss Microtechnology, Port, Switzerland), konkav kornea yüzeyine uyumlu, yeni nesil dijital bir tonometredir. Çalışma prensibi, ince elastik bir membran içerisinde bulunan sıvı veya gazlara dışarıdan dik bir kuvvet uygulandığında, bu kuvvetin tüm yüzeylere eşit olarak dağılması esasına dayanır. DKT, 10,5 mm çaplı kornea ile uyum gösteren konkav yüzeye sahip olup, 7 mm çapında temas alanı

oluşturur. Tonometrenin silikon başlıkla korunan ve basınç algılayıcı bölümü, “Sensotrip” olarak adlandırılır. Minyatür piezo elektrik basınç algılayıcısı 1,7 mm çapındadır. Korneada deformasyon oluşturmadan çok sayıda GİB ölçümü yaparak ortalamasını alır. Basınç ölçümü yapan bölüm bir dirsek yardımıyla ana üniteye bağlanmıştır. Ana ünite üzerinde ölçüm sonuçlarını gösteren LCD ekran bulunur. Kablosuz yazıcı ile sonuçlar yazdırılarak kaydedilebilmektedir. DKT ile GİB ölçümünde 5-10 kalp atımı süresince (5 sn) tonometre ile kornea temas halinde bulunur. GİB ölçümü ile birlikte oküler nabız amplitüdü (ONA) de belirlenir. Ölçümün kalite skoru (Q skoru) da ekran üzerinde görülebilir (114-116). DKT’ nin korneal parametrelerden etkilenmeden ölçüm yapabilmesi için, tonometre ucunun kurtatür yarıçapından küçük olması (10,4 mm altı), korneal temas alanının basınç algılayıcısı alanından geniş olması (5 mm üstü) ve SKK’ ın 300-700 µ aralığında olması gerekir (116).

Rebound Tonometre (ICARE)

Rebound tonometre (RT-ICare) (Tiolat, Oy, Helsinki, Finland), ölçüm sırasında topikal anestetik madde ve biyomikroskop birlikteliği gerektirmeyen portatif bir tonometredir. Hayvan çalışmalarıyla alınan güvenli sonuçlar sonrasında insan gözlerinde denenmiştir (117). Kullanım kolaylığı ve özellikle çocuklarda, yaşlılarda ve fiziksel problemleri nedeniyle baş pozisyonu verilmesi sorunlu hastalarda yararlıdır. Paslanmaz çelik probu 50 mm uzunluğunda olup, 1,4-1 mm çaplı 2 adet koaksiyel mıknatıs sistem içerir. Prob korneaya 4-8 mm mesafede hareket eder. Probun hareketiyle gerçekleşen korneal temasla manyetik sistemde oluşan voltaj, sensor aracılığı ile saptanarak, dijital bir sinyale dönüştürülür. Ölçülen değerler cihaz üzerinden okunur. Prob tipi plastik bir sistem ile örtülü olup, korneal hasar riski en aza indirilmiştir (108). RT ve GAT ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar arasında uyumluluk bildirilmiştir. Ancak RT, GAT’ ne göre GİB’ nı 0,6-1,8 mmHg daha yüksek ölçme eğilimindedir (118). Perkins tonometre ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada da, ortalama 3,35 mmHg daha yüksek sonuç verdiği rapor edilmiştir (119). RT’ de SKK’ dan ve korneanın biyomekanik özelliklerinden etkilenmektedir (120-122).

II.10. Ön Kamara Derinliği

Önde korneanın posterior yüzeyi, arkada lensin pupiller parçası ile irisin anterioru, periferde trabeküler ağ, skleral mahmuz, silyer cisim ve iris kökü arasında kalan alan, ön kamarayı oluşturur. Ön kamaranın en büyük çapı 11,3 ile 12,4 mm veya yaklaşık olarak kornea çapı kadardır. Ön kamarada en dar bölge açıdır. Bununla birlikte, irisin silyer cisme doğru hareketi açığı biraz genişletebilir.

Ön kamara derinliğini etkileyen başlıca faktörler; kırma kusurları, ırk, cinsiyet, yaş ve genetikdir (123). Ön kamara, hipermetroplara göre miyoplarda daha derindir. Hipermetroplarda ön kamara derinliği 3-3,5 mm, emetroplarda 3,1-3,6 mm iken; miyoplarda 3-3,8 mm'dir. Ön kamara derinliği, genellikle lensin kalınlaşmasına bağlı olarak yaşla birlikte azalır (124). 15 yaşından önce derinlik 3,6- 3,65 mm, 15-35 yaşları arasında 3-3,7 mm, 35-55 yaşları arasında 2,8-3,3 mm'dir. Erkeklerde ön kamara daha derindir (123). Maksimum akomodasyonda ön kamara derinliği 0,24 mm kadar azalır (125). Kristalin lensin ön kutbunun öne protrüzyonu sonucunda ÖKD düşer (126). Lens kalınlık artışı ve lensin korneaya doğru hareketi de bu düşüşün sebebi olabilir (127). Yukarıdaki parametrelerin haricinde iris ve lense ait özellikler de ön kamara derinliği üzerinde etkilidirler. İrisin kontürü Spaeth sınıflamasına göre s; dik ve konveks, r; düz ve hafif konveks, q; konkav olarak üç şekilde değerlendirilir. İris kökünün silyer cisme insersiyon yeri normalde skleral mahmuzun altındadır. Anterior irisin skleral mahmuza insersiyonu, kalın olduğunda trabeküler ağa doğru rulo oluşturan periferal iris ve / veya silyer uzantıların öne doğru yer değiştirmesi ve bunun sonucunda periferal irisin trabeküler ağa doğru itilmesi söz konusudur (128). Lens subluksasyonunda lensin doğal anatomik pozisyonunun değişmesi sonrası iridolentiküler mesafenin daralması ve buna bağlı pupil bloğu ile açıda kapanma gerçekleşebilir (129).

II.11. Ön Kamara Derinliğini Değerlendiren Cihazlar

Santral ön kamara derinliği (ÖKD) ölçümünde fotografik, ultrasonik, optik, keratometrik ve topografik yöntemler kullanılmaktadır. Bunların dışında biyomikroskop, biyomikroskoba takılarak ölçüm yapan Perkins ataçmanı gibi

sistemler yardımıyla da santral ÖKD ölçümü yapılabilmektedir (130). Bugünkü teknolojiyle ön kamara derinlik ölçümleri; IOL Master (Carl Zeiss Meditec), Lenstar LS 900 (Haag Streit, USA), Pentacam-Scheimpflug (Oculus, USA), Sirius Scheimpflug, ultrason biyomikroskopisi (VuMax UBM, Sonomed Inc, NY, USA) (Paradigm P60 UBM, USA), Orbscan II (Bausch & Lomb, USA), SL-OCT ve Visante OCT cihazlarıyla yapılabilmektedir (131,132). Birçok çalışmada Orbscan II topografi sistemi ile ölçülen ÖKD, sık kullanılan referans ölçümlere eşit bulunmuştur (133,134).

Optik ve ultrasonik yöntem ile ölçülen ÖKD değerleri arasında farklılık olabilmektedir ve bu farklılık kontakt ultrasonik ölçüm esnasında kornea indentasyonuna bağlı ortaya çıkabilmektedir. Koranyi ve ark. (135) yaptıkları çalışmada, A-mod ultrasonik yöntem ile ölçülen ÖKD değerlerinin aynı kişi üzerinde bile değişkenlik gösterdiğini ve bu nedenle en azından katarakt cerrahisi sonrası GİL yerleştirilen olgularda bu ölçüm yönteminin uygun olmadığını söylemişlerdir. Yine aynı çalışmada, ÖKD ölçümünde kullanılan 3 farklı optik yöntemin de A-mod ultrasonik yöntemine göre daha tutarlı ve doğru sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

IOL Master

IOL Master (Carl Zeiss AG, Germany), aksiyel uzunluk (AU) ölçümü için parsiyel koherens interferometriyi (PKİ) kullanan ilk cihazdır (780 µm diod laser infrared ışık, 1999).

Bu non-kontakt teknikte AU' a ek olarak korneal kurvatür, white-to-white genişliği ve ÖKD (kornea epitelinden anterior lens yüzü) de ölçülebilen parametreler arasındadır. Keratometrik değerler, yaklaşık 2,3 mm' lik optik zondan hegzogonal patern içinde 6 referans nokta eşliğinde ölçülür (136).

Lenstar LS 900

2009 yılında FDA tarafından onaylanan Lenstar LS 900 (Haag-Streit, USA) optik biyometri yöntemi ise optik düşük koherens reflektometri (ODKR) kullanır (820 µm süperluminesan diod). Cihaz, AU ölçümü yanında tek ölçümde 9 farklı parametrenin ölçümüne olanak vermektedir. Cihaz, içteki 1,65 mm, dıştaki 2,3 mm optik zonda, 2 konsantrik halka içerisinde 32 referans noktası ile daha kesin keratometrik ölçümlere olanak sağlamaktadır.

Cihaz her ölçümde 16 ardışık tarama alır ve her göz için 5 ölçüm alınmalıdır. Ölçülen parametreler içerisinde; kornea kalınlığı, ön kamara derinliği, lens kalınlığı, aksiyel uzunluk, keratometrik değerler, white-to-white uzaklık, pupillametri, görme eksenin eksantrisitesi ve retina kalınlığı mevcuttur. Tüm bu parametrelerin ölçümü yaklaşık 20 saniye gibi bir sürede tamamlanır. Cihaz, kornea kalınlığını epitelyum ile endotel arası mesafeyi ölçerek tanımlar. Endotelden kristalin lensin ön yüzü arasındaki uzaklığı ölçerek aköz derinliğini saptar.



ekil-2: Lenstar LS 900 cihazı



Şekil-3: Lenstar LS 900 çıktısı

Orbscan II

Orbscan II, 3-boyutlu tarayıcı topografi sistemidir. Göz üzerinde standart nokta tarama yapan kornea topografi cihazlarından farklı olarak Orbscan II, ön ve arka segmentten 9000 noktayla veri olarak 1,5 saniyede tüm korneadan ölçüm yapmaktadır. Korneal yüzey topografisi, korneal pakimetri, santral ÖKD ölçümü ve lens-iris gibi ön segment yapılarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Scheimpflug Kamera

İlk kez 1904' te Yüzbaşı Theodore Scheimpflug tarafından askeri amaçlı kullanım için geliştirilmiş fotoğrafik bir tekniktir. 1970' lerde Hockwin ve arkadaşları tarafından katarakt yoğunluğunu değerlendirebilmek amacıyla Scheimpflug kamera olarak göz muayenesinde kullanılmaya başlanmıştır (137).

Bazı cihazlar ön kamara açısı ve derinliğini değerlendirirken Scheimpflug prensibini kullanırlar. Scheimpflug prensibi, kameranın filmine paralel olmayan nesnelere fotoğrafının optik özelliklerini tarifler. Yarık halindeki

ışını içeren plan ile görüntü planının tek noktada karşılaşması ve karşılaşan açılarının eşit olması gerekmektedir (132).

OKT

Ön segment optik koherens tomografisi (OKT) gözün ön bölümündeki yapıları, yüksek çözünürlükte inceleyen ve değerlendiren yeni geliştirilmiş bir cihazdır. Yüksek teknolojik imkanlara sahip olan bu cihaz, non-kontakt özelliği ile rahat bir muayene olanağı sunmaktadır (138).

Visante OKT (Carl Zeiss Meditec), yapısal anlamda ön segmenti optik olarak tarayan bir tomografi biyomikroskopi kompleksidir. Cihazın içindeki düşük koherensli interferometreden çıkan 1310 nanometre (nm) dalga boyunda süperluminesan diod laser ışığı biri göze diğeri referans aynasına olmak üzere 2 yoldan gönderilir. Gözden ve referans aynasından yansıyan ışınlar fotodedektörde birleşirler, dokuların optik geri yansıtma özelliklerinden doğan bu yansımalar dedektör tarafından değerlendirilir. Bu prensip B-tarama ultrasonografisine benzer ancak burada ses yerine ışık kullanılır ve tarama hızı 9 kare/saniyedir. Visante OCT' de kullanılan dalga boyunun avantajları, su tarafından emilmesi ve opak ortamları geçebilmesidir (139,140).

Ultrasonik Biyomikroskopi

2005'te 4. kuşak ultrasonik biyomikroskopi (UBM) olarak kullanıma girmiştir. Oftalmik ultrason görüntüleme, akustik yayılım ve göz dokusundan yansıyan bu akustik yayılım prensibine dayanır. Bu A ve B scan mod yıllardır kullanılan bir prensiptir. 12.5, 20, 35 ve 50 MHz'lik problemleriyle kolay kullanımlı bir görüntüleme cihazıdır. P60 UBM kornea, iris ve iridokorneal açının görüntülenmesini sağlar. Ayrıca ön kamara derinliği ve merkezi kornea kalınlığı hakkında da bilgi verir. Arka segmentte sulkus-sulkus mesafesini ölçmek mümkündür, 25 µm aksiyal 50 µm transvers çözünürlüğe sahiptir. Dokulara 5 mm' ye kadar penetre olabilir ve opak korneadan görüntü alabilir. Yapılan çalışmalarda UBM'in histolojik kesitlerle kalitatif ve kantitatif olarak uyumlu olduğu bulunmuştur. Görüntü immersiyon yöntemi ile alındığından gözün anatomik yapısını ve ön kamara açığı konfigürasyonunu bozabilir.

Ayrıca immersiyon özelliği ve hastanın yatar pozisyonda olması gerektiğinden klinik uygulamada pratik olduğu söylenemez. Görüntünün kalitesi uygulayıcının deneyimine bağlıdır (141).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina biriminde diabetik maküler ödem, yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ven tıkanıklarına sekonder maküler ödem tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan 105 hastanın 118 gözü incelendi. Dosyalardan hastalar geriye dönük olarak tarandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi' nin ilkelerine uyularak yapıldı ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya yaşları 18-80 arasında olan, göz içi basıncı herhangi bir medikal tedavi almadan 22 mmHg ve altında olan hastalar dahil edildi. Glokom tanılı yada ailesinde glokom öyküsü olan, göz içi basıncı düşürücü medikal tedavi alan, göz içi basıncı 22 mmHg üzerinde olan, vitreoretinal cerrahi geçiren, 18-80 yaş aralığı dışında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeli ile, ön segment muayeneleri biyomikroskop ile, göz içi basınçları Tono-Pen Avia (Reichert) ile, arka segment muayeneleri pupil dilatasyonu sonrası 90 D non-kontakt lens kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara OKT ve FFA çekilerek makula ödemi değerlendirildi. Hastaların FFA değerlendirmeleri intravenöz 5 ml % 10' luk sodyum floresein uygulamasını takiben dijital fundus kamera (Zeiss FF 450 plus fundus kamera) ile yapıldı. Her olguda pupilla dilatasyonu sonrası OKT (OPKO/OTI Spectral OCT SLO) cihazı ile, maküler kalınlık tarama protokolü kullanılarak değerlendirildi. Klinik muayene, FA ve OKT değerlendirilmesi sonrasında yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diabetik maküler ödem, ven tıkanıklarına sekonder maküler ödemi olan olgulara intravitreal ranibizumab enjeksiyonu önerildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesi durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı. Hastalar intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için hastalardan işlem öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İntravitreal enjeksiyonlardan yapılmadan hemen önce hastaların göz içi basınçları Tono-Pen Avia (Reichert) kontakt tonometre ile ölçüldü ve üç ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Ön kamara derinliği ve aksiyel uzunluk ölçümü Lenstar LS 900 (Haag Streit) optik biometri ile beş ölçümün ortalama değeri alınarak yapıldı.

İntravitreal enjeksiyonlar steril koşullarda yapıldı. Göz kapakları %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid damlatıldı. Steril kapak örtüsü ve ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5' lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo fakik gözlerde ise limbustan 3,5 mm geriden 30 gaugelik iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 0,05 ml ranibizumab enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına ucu pamuklu papiks ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal %5' lik povidon-iyodin göz yüzeyine uygulanarak işlem tamamlandı. Enjeksiyondan hemen sonra, santral retinal arter oklüzyonuna neden olabilecek kadar yüksek GİB artışı olup olmadığından emin olmak için, görme el hareketi veya parmak sayma seviyesinde kontrol edildi. Enjeksiyonlardan sonra 7 gün, kinolon grubu %0,3' lük ofloksasin göz damlası (Exocin®) günde 6 kez koruyucu amaçla kullanıldı.

İntravitreal enjeksiyonlardan sonra 5, 15, 30. dakika ve birinci gün olmak üzere hastaların göz içi basınçları Tono-Pen Avia (Reichert) kontakt tonometre ile üç ölçüm yapıp ortalama değer alınarak, ön kamara derinlikleri ise Lenstar LS 900 (Haag Streit, USA) optik biometri ile beş ölçümün ortalama değeri alınarak ölçüldü.

Çalışmamızda hastaların intravitreal enjeksiyon sonrası göz içi basınçlarındaki yükselme, bu yükselmenin ne zaman normal değerlere döndüğü, göz içi basıncındaki yükselmenin ön kamara derinliğinde değişiklik yapıp yapmadığı, göz içi basıncındaki azalma ile ön kamara derinliğinde normale dönüş olup olmadığı, ön kamara derinliği farklı olan, aksiyel uzunluğu farklı olan hastalarda, fakik ve psö dofakik hastalar arasında göz içi basınç yükselmesinde fark olup olmadığı değerlendirildi.

İstatiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapıldı. Çalışmada, Paired Samples t testi, Kruskal-Wallis testi, Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkiler hesaplamak için Pearson'un korelasyon katsayısı (r) kullanıldı. İstatistiki olarak $p \leq 0,05$ düzeyi farklılıkları anlamlı olarak kabul edildi.

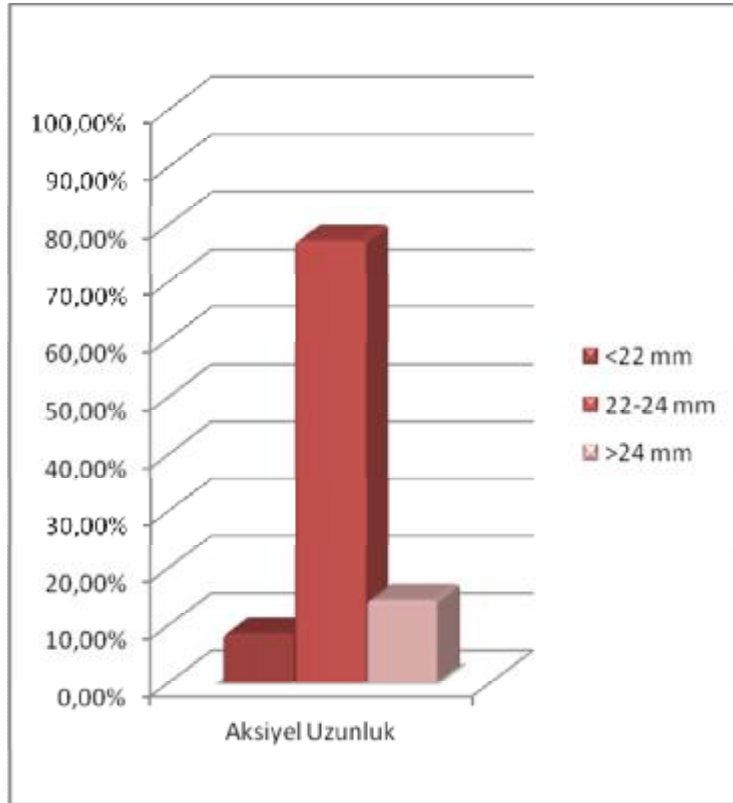
IV. BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların 55' i kadın (%46,6), 63' ü erkek (%53,4), yaş ortalaması $60,18 \pm 8,63$ (25-79) idi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logmara çevrildi, ortalaması $0,52 \pm 0,39$ logmar idi (minimum 1,80, maximum 0,00). 118 gözün 88' inde (%74,6) diabetik maküler ödem (DMÖ), 23' ünde (%19,5) yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), 6' sında (%5,1) retinal ven dal oklüzyonu (RVDO), 1' inde (%0,8) ise santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) mevcuttu. Hastaların 95' i (%80,5) fakik, 23' ü (%19,5) psödo fakikti. Hastaların demografik özellikleri tablo-2' de izlenmektedir.

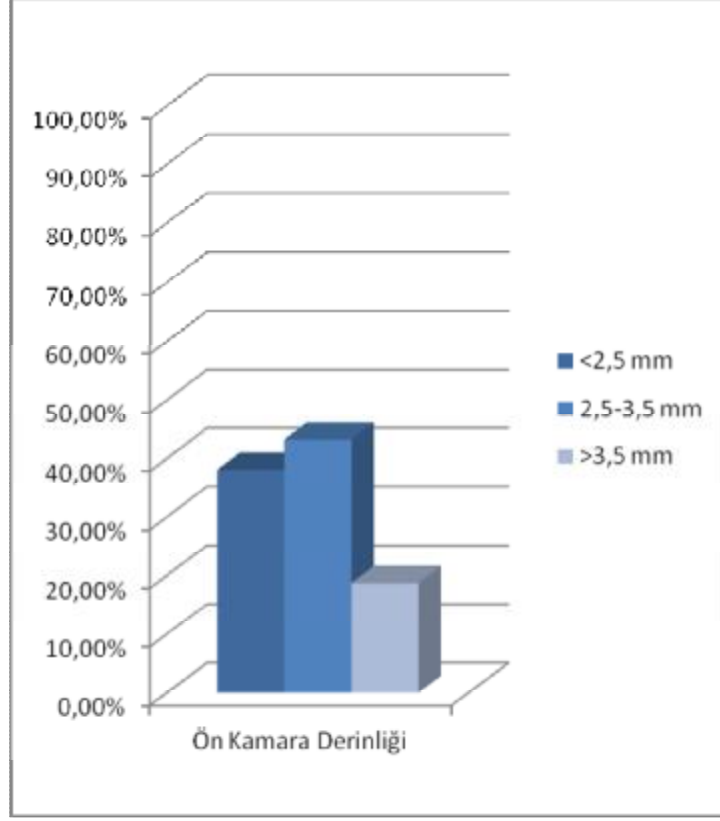
Tablo-2: Hastaların demografik özellikleri

Yaş Ortalama Aralık	$60,18 \pm 8,63$ 25-79
Cinsiyet Kadın Erkek	55 (%46,6) 63 (%53,4)
Görme Keskinliği Ortalama	$0,52 \pm 0,39$
Tanı Diyabetik Maküler Ödem Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Retinal Ven Dal Oklüzyonu Santral Retinal Ven Oklüzyonu	88 (%74,6) 23 (%19,5) 6 (%5,1) 1 (%0,8)
Lens Durumu Fakik Psödo fakik	95 (%80,5) 23 (%19,5)

Hastalar gözlerinin aksiyel uzunluklarına (AU) ve ön kamara derinliklerine (ÖKD) göre 3 gruba ayrıldılar. Hastaların 10' unun (%8,5) aksiyel uzunluğu <22 mm, 91' inin (%77,1) 22-24 mm, 17' sinin (%14,4) ise >24 mm idi. Hastaların 45' inin (%38,1) ön kamara derinliği <2,5 mm, 51' inin (%43,2) 2,5-3,5 mm, 22' sinin (%18,7) ise >3,5 mm idi. Şekil-4' te hastaların aksiyel uzunluklarına göre, şekil-5' te ön kamara derinliklerine göre gruplandırılması yer almaktadır.



Şekil-4: Aksiyel uzunluklarına göre hastaların sınıflandırılması

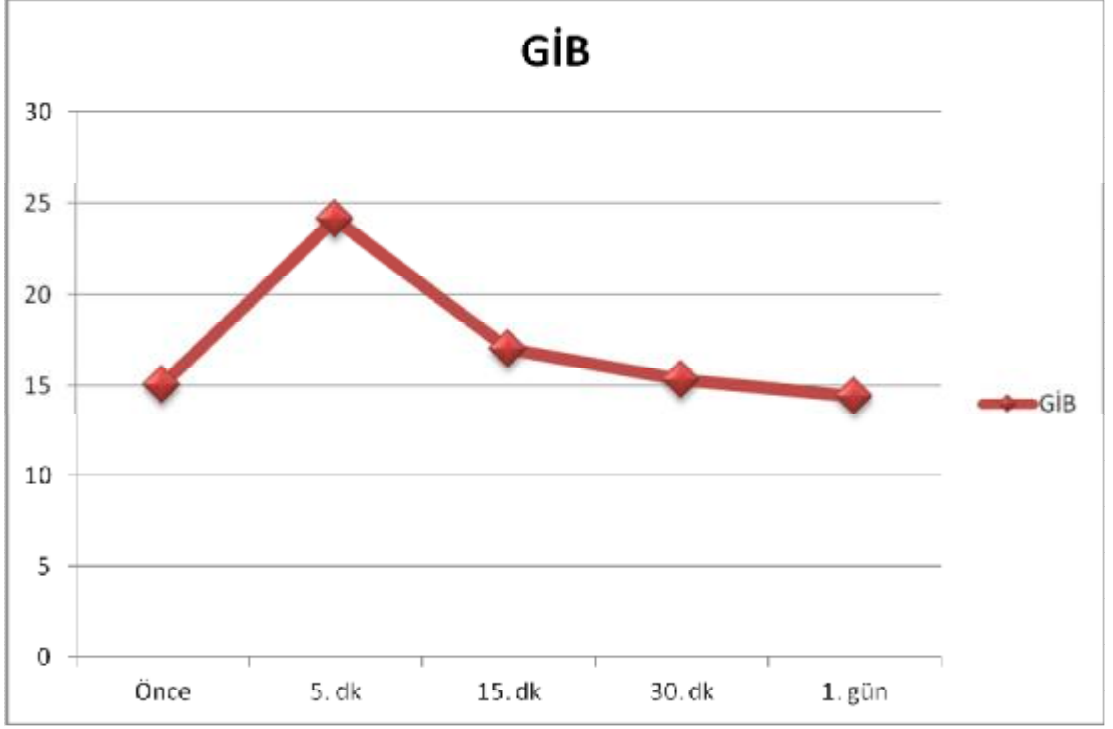


Şekil-5: Ön kamara derinliklerine göre hastaların sınıflandırılması

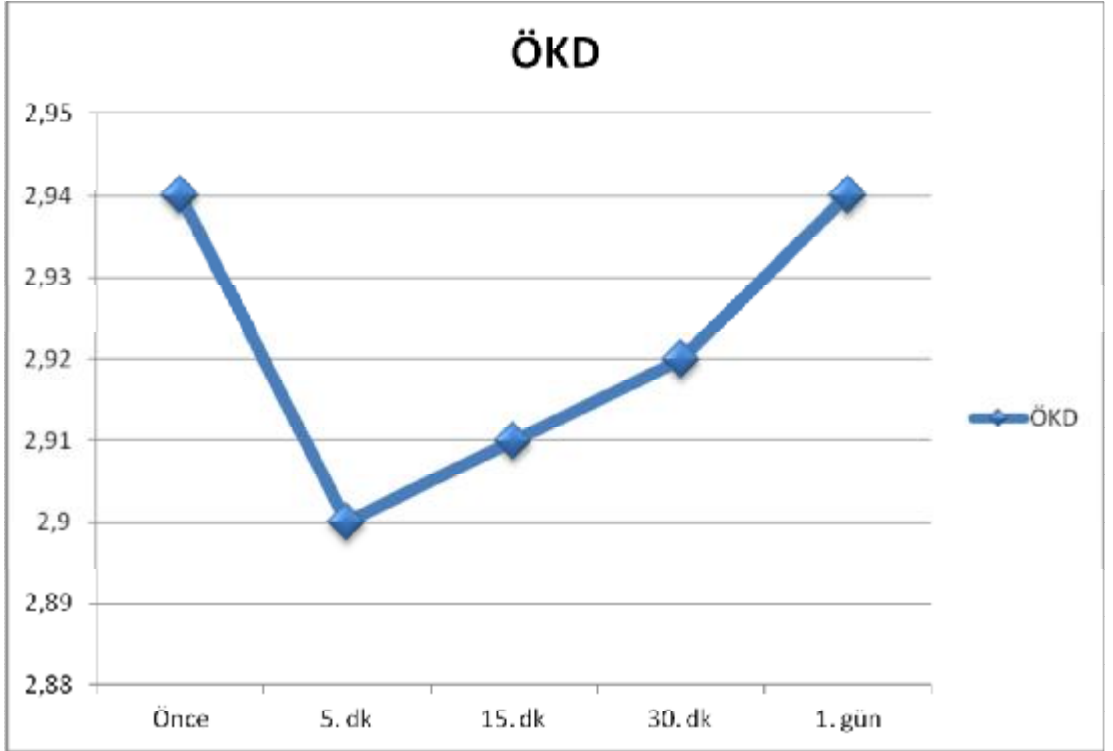
İntravitreal enjeksiyon öncesi ve intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika, 15. dakika, 30. dakika, 1. gün ortalama GİB değerleri ve ÖKD değerleri tablo-3' de gösterilmektedir.

Tablo-3: Enjeksiyon öncesi ve sonrası ortalama GİB ve ÖKD değerleri

	GİB (mmHg) (Ort.±SD)	p	ÖKD (mm) (Ort.±SD)	P
Önce	15,03 ± 2,86		2,94 ± 0,89	
5. dk	24,15 ± 10,12	0,000	2,90 ± 0,84	0,023
15. dk	17,02 ± 5,25	0,000	2,91± 0,85	0,065
30. dk	15,33 ± 3,77	0,441	2,92 ± 0,87	0,124
1. gün	14,38 ± 2,46	0,013	2,94 ± 0,89	0,048



Şekil-6: Zamana göre GİB değişimleri



Şekil-7: Zamana göre ÖKD değişimleri

İntravitreal enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri $15,03 \pm 2,86$ mmHg iken (8-21 mmHg), intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri $24,15 \pm 10,12$ mmHg' ya yükseldi (8-54 mmHg) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,000$). Enjeksiyon sonrası 5. dakika GİB 54 mmHg olan hastanın post op 1. gün GİB 23 mmHg' ya düştü. Aynı hastanın diğer gözüne bir sonraki gün yapılan enjeksiyonda ise bu kadar yüksek GİB artışı görülmedi ve post op 5. dakika GİB 12 mmHg olarak saptandı. İntravitreal enjeksiyon sonrası 15. dakika ortalama GİB değeri $17,02 \pm 5,25$ mmHg olarak saptandı ve bazal değerler ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). İntravitreal enjeksiyon sonrası 30. dakika ortalama GİB değeri ($15,33 \pm 3,77$ mmHg) bazal değerlere düştü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,441$). Ancak enjeksiyon sonrası 1. gün ortalama GİB değeri $14,38 \pm 2,46$ mmHg saptandı, bazal değere göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,013$).

İntravitreal enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD değeri $2,9498 \pm 0,8957$ mm iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama ÖKD değeri $2,90 \pm 0,84$ mm olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,023$). İntravitreal enjeksiyon sonrası yavaş yavaş derinleşerek 15. dakikada $2,91 \pm 0,85$ mm, 30. dakikada $2,92 \pm 0,87$ mm olarak saptandı ancak bazal ÖKD değeri ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,065$, $p=0,124$). İntravitreal enjeksiyon sonrası 1. gün ortalama ÖKD değeri bazal değerlere döndü.

Aksiyel uzunluğu (AU) < 22 mm olan hastaların intravitreal enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri $14 \pm 2,1$ mmHg iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri $24,6 \pm 13,09$ mmHg' ye yükseldi, bazal değerlerle karşılaştırıldığında 5. dakika dışında diğer zamanlarda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu hasta grubunun intravitreal enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD değeri $2,99 \pm 1,10$ mm iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama ÖKD değeri $2,96 \pm 1,10$ mm, 15. dakika ortalama ÖKD değeri $2,95 \pm 1,09$ mm, 30.

dakika ortalama ÖKD değeri $2,97 \pm 1,11$ mm, 1. gün ortalama ÖKD değeri $2,99 \pm 1,12$ mm olarak saptandı ve bazal değerlerle karşılaştırıldığında 15. dakika dışında ($p=0,048$) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (5. dakika, 30. dakika, 1. gün, sırasıyla $p=0,150$, $p=0,405$, $p=0,609$).

Aksiyel uzunluğu (AU) 22-24 mm arasında olan hastaların enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri $15,28 \pm 3,05$ mmHg iken intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri $24,1 \pm 9,97$ mmHg, 15. dakika ortalama GİB değeri $17,35 \pm 5,29$ mmHg olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,001$). İntravitreal enjeksiyon sonrası 30. dakika ortalama GİB değeri ($15,51 \pm 3,77$ mmHg) bazal değerlere düştü.

Bu hasta grubunun enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD değeri $2,89 \pm 0,88$ mm iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama ÖKD değeri $2,84 \pm 0,81$ mm olarak bulundu, ÖKD yavaş yavaş derinleşerek 1. gün bazal seviyelere yaklaştı, 5. dakika dışında ($p=0,047$) diğer zamanlarda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aksiyel uzunluğu (AU) >24 mm olan hastaların enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri $14,29 \pm 1,82$ mmHg iken intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri $24,11 \pm 9,65$ mmHg' ye yükseldi ve bazal GİB değeri ile karşılaştırıldığında 5. dakika dışında ($p=0,001$), aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu hasta grubunun enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD değeri $3,21 \pm 0,81$ mm iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama ÖKD değeri $3,19 \pm 0,79$ mm, 15. dakika ortalama ÖKD değeri $3,2024 \pm 0,8037$ mm olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,035$, $p=0,035$). Enjeksiyon sonrası 1. gün bazal değerlere dönüş görüldü.

Tablo-4: AU farklı olan grupların enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değişimleri

GİB	AU<22 mm (Ort.±SD)	AU 22-24 mm (Ort.±SD)	AU>24 mm (Ort.±SD)
Önce	14 ± 2,1	15,28 ± 3,05	14,29 ± 1,82
5.dk	24,6 ± 13,09	24,1 ± 9,97	24,11 ± 9,65
15.dk	15,50 ± 5,08	17,35 ± 5,29	16,17 ± 5,19
30.dk	13,90 ± 3,92	15,51 ± 3,77	15,17 ± 3,67
1.gün	13,30 ± 2,98	14,58 ± 2,46	14,0 ± 2,0

Tablo-5: ÖKD farklı olan grupların enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değişimleri

ÖKD	AU<22 mm (Ort.±SD)	AU 22-24 mm (Ort.±SD)	AU>24 mm (Ort.±SD)
Önce	2,99 ± 1,10	2,89 ± 0,88	3,21 ± 0,81
5.dk	2,96 ± 1,10	2,84 ± 0,81	3,19 ± 0,79
15.dk	2,95 ± 1,09	2,85 ± 0,83	3,20 ± 0,80
30.dk	2,97 ± 1,11	2,86 ± 0,85	3,20 ± 0,80
1.gün	2,99 ± 1,12	2,88 ± 0,88	3,21 ± 0,81

Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 5. dakika, 15. dakika, 30. dakika ve 1. gün yapılan tüm GİB ve ÖKD ölçümlerinde aksiyel uzunlukları farklı olan bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, Kruskal-Wallis test).

Ön kamara derinliği (ÖKD) <2,5 mm olan hastaların enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri $14,82 \pm 2,67$ mmHg iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri $23,48 \pm 9,44$ mmHg, 15. dakika ortalama GİB değeri $16,93 \pm 5,36$ mmHg olarak saptandı ve bazal değerler ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,000$,

p= 0,017). İnvitreal enjeksiyon sonra 30. dakikada GİB değerinin bazal değerlere düştüğü görüldü.

Ön kamara derinliği (ÖKD) 2,5-3,5 mm arasında olan hastaların enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri 15,47 ± 2,84 mmHg iken intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri 25,07 ± 10,54 mmHg, 15. dakika ortalama GİB değeri 17,52 ± 5,54 mmHg olarak saptandı ve bazal değerler ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,000, p= 0,009). İnvitreal enjeksiyon sonrası 30. dakikada GİB değerinin bazal değerlere düştüğü görüldü.

Ön kamara derinliği (ÖKD) >3,5 mm arasında olan hastaların enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri 14,45 ± 3,23 mmHg iken intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri 23,36 ± 10,75 mmHg olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Bunun dışında diğer zamanlarda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,152, p=0,796, p=0,578).

Tablo-6: ÖKD farklı olan grupların enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB değerleri

GİB	ÖKD<2,5 mm (Ort.±SD)	ÖKD 2,5-3,5mm (Ort.±SD)	ÖKD>3,5 mm (Ort.±SD)
Önce	14,82 ± 2,67	15,47 ± 2,84	14,45 ± 3,23
5.dk	23,48 ± 9,44	25,07 ± 10,54	23,36 ± 10,75
15.dk	16,93 ± 5,36	17,52 ± 5,54	16,04 ± 4,31
30.dk	15,44 ± 4,29	15,68 ± 3,55	14,27 ± 2,97
1.gün	14,02 ± 2,30	14,82 ± 2,78	14,13 ± 1,83

Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 5. dakika, 15. dakika, 30. dakika ve 1. gün yapılan GİB ölçümlerinde, ön kamara derinlikleri farklı olan bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05, Kruskal-Wallis test).

Fakik hastaların (95 hasta) intravitreal enjeksiyon sonrası göz içi basınç değişimleri bazal değerlerle karşılaştırıldığında enjeksiyon sonrası 5. dakika,

15. dakika ve 1. gün değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,016$). Ön kamara derinlik değişimleri ise, bazal değerler ile karşılaştırıldığında, hiçbir zaman aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,796$, $p=0,905$, $p=0,900$, $p=0,083$). Fakik hastaların ÖKD değişim değerleri şekil-8' de gösterilmektedir.

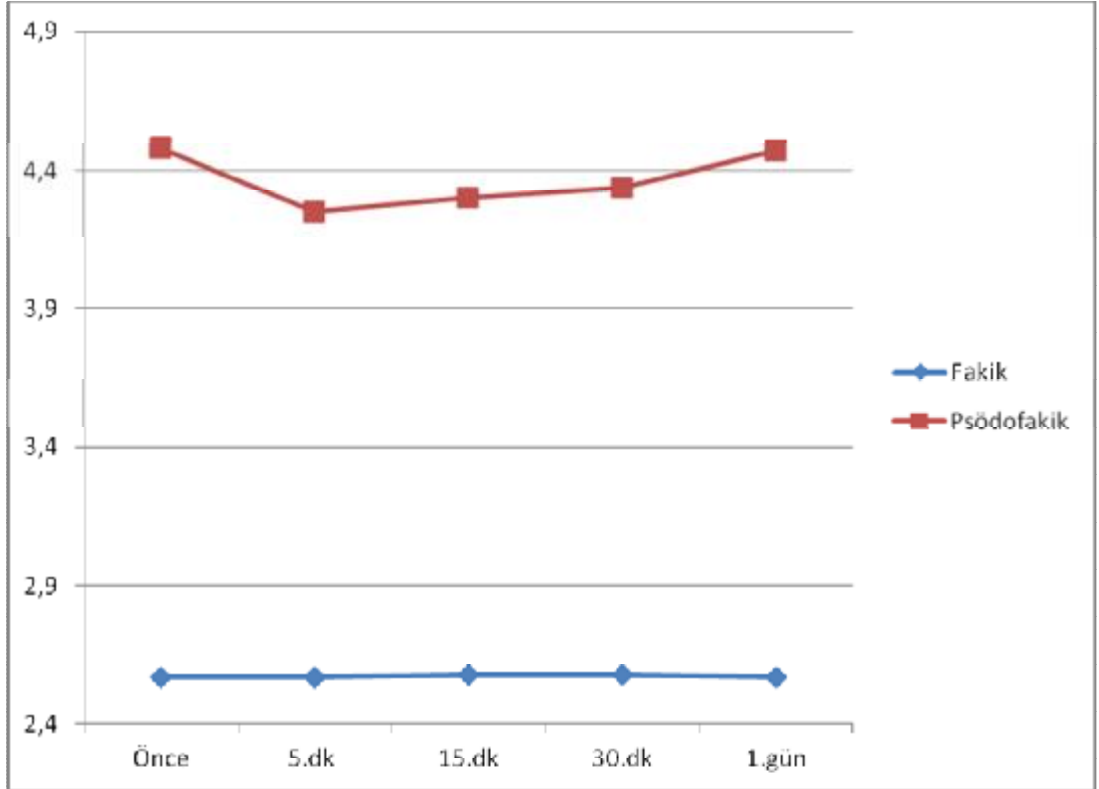
Tablo-7: Fakiklerin GİB ve ÖKD değişim değerleri

	GİB (Ort.±SD)	p	ÖKD (Ort.±SD)	P
Önce	15,17 ± 2,81		2,57 ± 0,38	
5.dk	24,20 ± 10,17	0,000	2,57 ± 0,43	0,796
15.dk	17,22 ± 5,47	0,001	2,58± 0,43	0,905
30.dk	15,55 ± 3,92	0,405	2,58 ± 0,43	0,900
1.gün	14,47 ± 2,57	0,016	2,57 ± 0,39	0,083

Psödofakik hastaların (23 hasta) intravitreal enjeksiyon sonrası göz içi basınç değişimleri bazal değerlerle karşılaştırıldığında enjeksiyon sonrası 5. dakika değeri ile arasındaki fark ($p=0,000$) dışında diğer zamanlarda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,08$, $p=0,945$, $p=0,490$). Ön kamara derinlik değişimleri ise bazal değerler ile karşılaştırıldığında, 5. ve 15. dakika değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,023$), diğer zamanlardaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $p=0,068$, $p=0,263$). Psödofakik hastaların ÖKD değişim değerleri şekil-8' de gösterilmektedir.

Tablo-8: Psödofakiklerin GİB ve ÖKD değışim değeri

	GİB (Ort.±SD)	p	ÖKD (Ort.±SD)	P
Önce	14,43 ± 3,02		4,48 ± 0,76	
5.dk	23,95 ± 10,14	0,000	4,25 ± 0,78	0,011
15.dk	16,21 ± 4,20	0,08	4,30 ± 0,77	0,023
30.dk	14,39 ± 2,93	0,945	4,34 ± 0,78	0,068
1.gün	14,04 ± 1,94	0,490	4,47 ± 0,76	0,263



Şekil-8: Fakik ve psödofakik hastaların ÖKD değışimlerinin karşılaştırılması

Fakik ve psödofakik hastalar arasında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası tüm zamanlarda GİB değışimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ÖKD değışimleri açısından ise fakik ve psödofakik hastalar arasında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası tüm ölçümlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

İntravitreal enjeksiyon sonrası ilk zamanlarda GİB artışı ile beraber ÖKD'nde azalma görülmektedir ve aralarında zayıf da olsa korelasyon bulunmaktadır. Zamanla GİB'ndeki azalmayla beraber ÖKD 'nde derinlik artışı olmakta ve yine aralarında zayıf da olsa korelasyon mevcuttur.

Tablo-9: Korelasyon tablosu (r= pearson korelasyon katsayısı)

Değişkenler	r	P
5. dk GİB – 5. dk ÖKD	-0,04	0,669
15. dk GİB – 15. dk ÖKD	-0,05	0,579
30. dk GİB – 30. dk ÖKD	-0,07	0,406
1. gün GİB – 1. gün ÖKD	-0,01	0,854

Hastaların hiçbirinde intravitreal enjeksiyon sonrası ciddi oküler yan etki (retinal yırtık veya dekolman, vitreus hemorajisi, lens hasarı, endoftalmi, üveit, santral retinal arter tıkanıklığı gibi) görülmedi. Hastaların hiçbirinde GİB düşürmek için tedavi gerekli olmadı.

V. TARTIŞMA

Vitreoretinal hastalıkların tedavisinde intravitreal farmakolojik enjeksiyonların kullanımında son yıllarda artış görülmektedir. Bu yaygın kullanım, çeşitli komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Bildirilen komplikasyonlar arasında endoftalmi, üveit, vitreus hemorajisi, retina yırtığı ve dekolmanı, göz içi basıncında yükselme, vitreus inkarserasyonu ve lens hasarı yer almaktadır (20-24). GİB artışı 50 mmHg üzerinde olursa optik sinir başı kan akımını, otopregülatör aralığın altına düşürerek oküler perfüzyon basınç değişikliklerine yol açabilir (142). Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada intravitreal enjeksiyon sonrası enjekte edilen hacime göre değişen değerlerde GİB artışı olduğu vurgulanmıştır (30,143). Herhangi bir ilacın (steroid, antibiyotik, anti-VEGF, vb.) intravitreal enjeksiyonu iki şekilde GİB artışı yapabilir. Birincisi enjekte edilen volüme bağlı akut intraoküler volüm artışı ile ilişkili GİB artışıdır ki, çoğunlukla geçici olmasına rağmen, bu durumda yüksek GİB' na bağlı kısa süreli santral retinal arter tıkanıklığı riski söz konusu olabilir (144). İkincisi ise steroidin indüklediği glokom örneğinde olduğu gibi ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkilidir (145). Her iki durum da görme kaybı ile sonuçlanabilir ve irreversibl görme kaybını önlemek için hastalar enjeksiyon sonrası 1 saat boyunca GİB artışı açısından takip edilmelidir.

Ranibizumab ile yapılan çalışmalarda 2 yıllık takiplerde bile uzun süreli GİB artışı gösterilmemiştir (39). Rosenfeld ve ark. (146), çalışmalarında enjeksiyon sonrası ilk dakikalarda GİB artışı olduğunu, 60 dakika sonra azalıp bazal değerlerden sadece 2-3 mmHg yüksek olduğunu, enjeksiyon sonrası 1. saatte hastaların %18' inde GİB' nin 30 mmHg' den yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, çalışmalarında 4 aylık takipte

ranibizumabın artan dozlarıyla GİB' nda herhangi bir değişiklik görülmediği ifade edilmiştir.

İnsan gözünde vitreus kavitesinin hacmi yaklaşık olarak 4 ml' dir. 0,05 ml ranibizumabın intravitreal enjeksiyonu vitreus kavitesindeki sıvı miktarını %1,25 oranında artırır. Bu intraoküler volüm artışı sonucu geçici akut GİB artışları olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (3, 6). Enjekte edilen ilaçların hacmi 0,05 ml (Lucentis®) ile 0,2 ml (yüksek doz triamsinolon) arasında değişmektedir. Daha önceki çalışmalarda daha fazla hacim (0,1 ml) içeren medikasyonlar (triamsinolon ve gansiklovir) ile intravitreal enjeksiyon sonrası GİB artışları bildirilmiştir (2,147). Bakri ve ark. (63) ile Kim ve ark. (79), farklı anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu sonrası GİB değişikliklerini incelemişler ve benzer sonuçlar bulmuşlardır.

Gismondi ve ark.(6) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 5. saniyede, özellikle kısa aksiyel uzunluğa sahip gözlerde santral retinal arter oklüzyonuna neden olabilecek kadar yüksek GİB değerleri saptamışlardır. Sağlıklı gözlerde santral retinal arterin kısa süreli oklüzyonu retinal iskemik toleransa bağlı olarak geri dönüşümsüz hasara neden olmaz (148). Yalnız özellikle ileri glokomlu hastalarda GİB artışlarının optik sinire zarar verebileceği başka çalışmalarda gösterilmiştir (149). İntravitreal enjeksiyon sonrası bu derece yükselen GİB' nin yönetimi hala tartışmalı olmakla beraber, enjeksiyon öncesi 15 dakika dekompresyon (147), enjeksiyon sonrası topikal ajanlarla tedavi, ön kamara parasentezi ve hastayı taburcu etmeden uzun süre gözlem yapılabilecekler arasındadır (62).

Gismondi ve ark.'nın (6) çalışmasında tüm hastalara optik sinir başının perfüzyonunu değerlendirmek için enjeksiyon sonrası indirekt oftalmoskopi ile bakılmış ve hastaların hiçbirinde ön kamara parasentezi veya topikal ajan tedavisi gerekli görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise santral retinal arter oklüzyonuna neden olabilecek kadar yüksek GİB artışı olup olmadığından emin olmak için, enjeksiyondan hemen sonra görme el hareketi veya parmak sayma seviyesinde kontrol edildi. Biz çalışmamızda enjeksiyon sonrası 5. dakikadan itibaren GİB' ni ölçmeye başladık ve en yüksek değer olarak 54 mmHg saptadık, bu hastanın ise 15. dakikada GİB seviyeleri normale döndü.

Çalışmamızda hiçbir hastanın GİB değerleri enjeksiyon sonrası 1. günde 23 mmHg' nin üzerinde saptanmadı ve hiçbir hastaya GİB düşürmeye yönelik topikal ajan veya ön kamara parasentezi gibi tedaviler uygulanmadı.

Çalışmamızda intravitreal enjeksiyon sonrası en yüksek GİB artışları 5. dakikada görüldü ve 5. dakikadan sonra azalarak 30. dakikadan itibaren bazal değerlere döndü. Kim ve ark. da (79) GİB' nin bazal değerlere dönmesi için en az 30 dakika geçmesi gerektiğini söylemişlerdir. Hollands ve ark. (150), GİB' nin normal değerlere ulaşması için gereken zamandaki farklılıkların, hastanın tanısına ve enjeksiyondan hemen sonra GİB' in ne kadar yükseldiğine bağlı olduğunu söylemişlerdir. İntravitreal enjeksiyon sonrası GİB' ndaki hızlı düşüş enjekte edilen sıvının reflüsü nedeniyle olabilir (143). Küçük çaplı iğnelerin kullanılmasına rağmen iğnenin girdiği skleral yara yerinden sıvı sızıntısı olabilir. İntravitreal enjeksiyon sonrası GİB' ndaki kademeli düşüş normal gözlerde geçici aköz dışı akım artışı ile ilgili olabilir (151).

Çalışmamızda 30. dakikadan itibaren GİB bazal değerlere döndü. Bu diğer çalışmalarla uyum içindedir (152-154). Göktaş ve ark. da (153), intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 30. dakikadan itibaren GİB' nin bazal seviyelere döndüğünü göstermiştir. Höhn and Mirshahi (154) tünel ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalarda postoperatif ilk 10 dakika boyunca GİB' nda şiddetli düşüş göstermiştir. Buna karşın Gismondi ve ark (6), enjeksiyon sonrası 30. dakikada hala bazal değerlerden anlamlı farklılık gösteren, 60. dakikada bazal değerlere dönen GİB değerleri göstermişlerdir. Onlar, daha uzun süren yüksek GİB değerlerinin, çalışma grubuna veya GİB ölçüm tekniklerine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Onların çalışmasında da, GİB Tono-Pen ile ölçülmüştür, ancak supin pozisyonda değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 0,05 ml intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası GİB artışı gösterilmiştir. Ancak bu GİB artışlarının geçici olduğu, hızlı ve spontan düşüş görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (6,152,154). İntravitreal uygulanan ranibizumabın vitreyi, posterior yol ile retinal penetrasyon sonrası koroidal vasküler dolaşıma drenaj ya da anterior olarak

aköz drenaj yolu üzerinden terk ettiği düşünülür (155). Bu nedenle enjeksiyon sonrası GİB düşüşünden bu iki yolun birisi sorumlu olabilir.

Çalışmamızda enjeksiyon sonrası 1. gün ortalama GİB değeri bazal değerle karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum Brubaker ve ark. (151) tarafından, enjeksiyon sonrası ilk dakikalarda artan GİB nedeniyle gözde geçici aköz dışı akım artışı meydana geldiği ve bunun ertesi güne kadar devam edebileceği şeklinde açıklanmıştır. Bu konuda bizim düşüncemiz ise; hastaların enjeksiyon öncesi yaşamış oldukları endişe nedeniyle göz kapaklarını sıkmasına bağlı GİB' nın daha yüksek ölçülmüş olabileceğidir. Gismondi ve ark.(6) ile Gökteş ve ark.(153) 'nın çalışmalarında ise, enjeksiyon sonrası 1. gün değerleri ile bazal değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum onların çalışma grubundaki hasta sayılarının yetersiz olması ile ilişkili olabilir.

Bizim çalışmamızda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 5. dakika ortalama GİB $24,15 \pm 10,12$ mmHg' ye yükseldi, ortalama GİB artışı $9,12 \pm 7,26$ mmHg olarak saptandı. Höhn and Mirshahi (10)' nin çalışmasında intravitreal enjeksiyon sonrası 3. dakika ortalama GİB $43,4 \pm 8,3$ mmHg' ya yükselmiş, bazalden ortalama artış $34,8 \pm 7,3$ mmHg olarak saptanmıştır (154). Bu çalışmadaki yüksek GİB artışları ölçüm tekniği ile açıklanabilir. Çünkü, supin pozisyonda Schiötz tonometre ile ölçülen GİB değerlerinin dik pozisyonda Tono-Pen ile ölçülen değerlerden daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. (152,156). Bizim çalışmamızda GİB' nı ölçmek için Tono-Pen kullanıldı. Tono-Pen ile Goldmann aplanasyon tonometresinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada, Tono-Pen' in 10-30 mmHg aralığındaki GİB değerlerinde güvenilirliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (157). Bu göz önüne alındığında Tono-pen' in düşük GİB değerlerini daha yüksek, yüksek GİB değerlerini ise daha düşük ölçtüğü söylenebilir (157). Çalışmamızda Höhn and Mirshahi' nin (154) çalışmasında çıkan değerlerden daha az ortalama GİB artışı, farklı tonometreler kullanılmasına, enjeksiyon sonrası ilk ölçümün farklı zamanlarda alınmasına ve farklı vücut pozisyonlarında (supin, dik) ölçüm alınmasına bağlı olabilir.

Intravitreal enjeksiyon sonrası GİB artışı enjekte edilen volüme bağlıdır (2). Leydolt ve ark.(4) kısa süreli GİB değişikliklerine bir tepki olarak in vivo insan gözünde biyometrik değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Kısa süreli GİB artışı ile aksiyel uzunlukta anlamlı artış olduğunu bulmuşlardır. GİB azalması aksiyel uzunlukta anlamlı azalmaya ve bazal değerlerle karşılaştırıldığında ÖKD' nde derinleşmeye neden olmuştur. Bu biyometrik değişiklikler GİB azalması ile iyi koreledir. Hatta kısa süreli yüksek GİB değerlerinin gözün aksiyel uzaması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur (5). Bu bulguların temelinde intravitreal 0,05 ml ranibizumab enjeksiyonu sonrası oküler aksiyel boyutta değişikliğe neden olacak şekilde aksiyel uzunluk artabilir. Biz çalışmamızda aksiyel uzunluğun enjeksiyon öncesi değerlerini ölçtük, ÖKD değerlerini ise enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 5. dakika, 15. dakika, 30. dakika ve 1. gün ölçtük. ÖKD' nde, GİB artışı ile korele olarak enjeksiyon sonrası 5. dakikada, bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı azalma görüldü. Takip eden diğer ölçümlerde ise GİB azalması ile korele olarak ÖKD' nde derinleşme meydana geldi.

Teorik olarak kısa aksiyel uzunluklu gözlerde intravitreal enjeksiyon sonrası yüksek GİB değerleri beklenir. Uzun miyopik gözlerle karşılaştırıldığında kısa gözlerde enjeksiyon ile eklenen volüm, orginal volümünün biraz daha fazla yüzdesine karşılık gelir. Gismondi ve ark.(6) ile Leydolt ve ark.(4) kısa aksiyel uzunluklu gözlerde enjeksiyon sonrası yüksek GİB değerleri olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda hastaları aksiyel uzunluklarına göre üç gruba ayırdık. (AU<22 mm, AU 22-24 mm, AU>24 mm). Bu üç grup arasında GİB artışları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda AU en kısa olan hastada (20,97 mm) enjeksiyon sonrası 5. dakikada 36 mmHg GİB artışı saptanmıştır, en uzun AU' a sahip (29,63 mm) olan hastada ise enjeksiyon sonrası 5. dakika 2 mmHg GİB azalması görüldü. Gruplar arasında GİB değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasının nedeni, gruplar arasındaki hasta sayılarının orantılı olmamasından, AU <22 mm ve AU>24 mm olan hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir (sırasıyla n=10, n=17).

Fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyonu sonrası ön kamara derinleşir, açı genişler ve bunun sonucu olarak aköz dışa akım artar (158), böylece intravitreal enjeksiyon sonrası GİB ve ÖKD değerleri, fakik ve psödo fakik gözlerde farklı olabilir. Ancak bizim çalışmamızda, fakik ve psödo fakik gözler arasında enjeksiyon öncesi ve sonrası hiçbir ölçümde GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu, Gismondi ve ark.'nın (6) ile Arıkan ve ark.'nın (159) çalışmasıyla da uyumludur. Ancak psödo fakik hastalarda 15. dakikadan itibaren GİB bazal değerlere dönerken, fakik hastalarda bu, 30. dakikadan sonra gerçekleşti. Bu farklılık, psödo fakik gözlerde drenaj açısının genişlemesinden kaynaklanan aköz dışa akım kolaylığının gelişimine bağlı olabilir (160,161). Kerimoğlu ve ark.'nın (162) çalışmasında da, psödo fakik gözlerde GİB azalması daha hızlı (enjeksiyon sonrası 10. dakikada) gerçekleşmiştir. Yapılan birçok çalışmada, psödo fakik hastalarda postoperatif artmış açı genişliğinin trabeküler ağ üzerine olası etkisi ile ilişkili artmış aköz dışa akımın düşük GİB' na yol açabileceği gösterilmiştir (163-166). Strenk ve ark. (167), fakik ve psödo fakik hastalarda, büyüyen lens ve lens değişiminin ön kamara ve açı yapılarına etkisini manyetik rezonans görüntüleme ile incelemişlerdir. Sürekli lens büyümesi sıg bir ön kamaraya yol açar, anterior lens kapsülü schlemm kanalının ilerisine yer değiştirir, anterior silier cisim üzerindeki zonüllerin traksiyonu ile üveal traktus öne doğru yer değiştirir, böylece trabeküler ağ ve schlemm kanalı sıkışır. Fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyonu sonrası ön kamara derinleşir, anterior lens kapsülü schlemm kanalının arkasına yeniden konumlandırılır, zonüller anterior silier cismin arkasına traksiyon uygular. Trabeküler ağ ve schlemm kanalı böylece rahatlar ve gözden aköz çıkışı daha kolay olur. Poley ve ark. (166), fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyonundan sonra 10 yıl boyunca (post-op 1 yıl en etkili gerçekleşen) GİB' de azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu uzun süreli etkinin, ön kamara yapılarının stabilizasyon ve genişlemesinden kaynaklandığını açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda ÖKD değerleri, enjeksiyon öncesi ve sonrası tüm ölçümlerde psödo fakik hastalarda fakik hastalardan, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,05$). Katarakt cerrahisinde daha kalın olan kristalin lens

yerine daha ince olan intraoküler lensin implantasyonuna bağlı olarak bu sonucun çıkması doğaldır. Kerimoğlu ve ark.'nın (162) çalışmasında da aynı bulgular gösterilmiştir. Ancak onlar bizim çalışmamızdan farklı olarak, ÖKD'ni Scheimpflug tabanlı görüntüleme cihazı Pentacam ile ölçmüşlerdir. Biz ise ÖKD'yi Lenstar LS 900 ile ölçtük. Bizim çalışmamızda fakik hastaların ÖKD değerlerinde bazal değerlerle karşılaştırıldığında hiçbir ölçümde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Oysa psödo fakik hastaların enjeksiyon sonrası 5. ve 15. dakika ÖKD değerlerinde bazal değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sığlaşma görüldü. Bu farklılık, psödo fakik gözlerde İOL ve kapsüler yatağın ön kamaraya doğru nispeten daha serbestçe hareket etmesi ile ilgili olabilir. GİB azalması ile korele olarak ÖKD' de derinleşme meydana geldi. Bizim çalışmamızda ayrıca, ÖKD daha dar olan hastalarda daha yüksek GİB artışı olup olmadığını görmek için hastalar ÖKD değerlerine göre üç ayrı gruba ayrılarak incelendi (ÖKD<2,5 mm, ÖKD 2,5-3,5 mm, ÖKD>3,5 mm), fakat GİB artışları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Bazı çalışmalarda, intravitreal enjeksiyon sonrası vitreus reflüsü (enjeksiyonun yapıldığı skleral açıklıktan vitrenin geriye gelmesi) olmamasının, enjeksiyondan hemen sonra görülen GİB artışlarında en önemli faktör olduğu vurgulanmıştır (159). Arıkan ve ark.(159), intravitreal enjeksiyon sonrası vitreus reflüsü olmayan gruptaki GİB artışlarını, vitreus reflüsü olan grupla karşılaştırdıklarında anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Benz ve ark.(143) da, vitreus reflüsü olan gözlerle karşılaştırdıklarında, vitreus reflüsü olmayan gözlerde enjeksiyon sonrası 30. dakikada GİB' nin 25 mmHg üzerinde olmaya eğilimli olduğunu göstermişlerdir. Sharei ve ark. da (152), subkonjonktival reflüsü olmayan gözlerde herhangi bir miktarda reflü olan gözlere göre daha yüksek GİB artışı olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda vitreus reflüsünün olup olmadığı değerlendirilmedi, bu bizim çalışmamızı sınırlayan faktörlerden birisidir. Çünkü, intravitreal enjeksiyonun güvenliği ve ilacın etkinliği açısından vitreus reflüsünün olup olmadığının belirlenmesi klinik açıdan önemlidir (168). İntravitreal enjeksiyon sonrası ilacın volüm kaybı miktarı ile

vitreal reflü blebi arasındaki ilişkinin gelecekteki çalışmalarda araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, hastaların hiçbirinde intravitreal enjeksiyon sonrası ciddi oküler yan etki (retinal yırtık veya dekolman, vitreus hemorajisi, lens hasarı, endoftalmi, üveit, santral retinal arter tıkanıklığı gibi) görülmedi. Bu bulgular, Gismondi ve ark.(6), Arikan ve ark.'nın (159) çalışmasıyla uyumludur. Hastaların hiçbirinde GİB düşürmek için tedavi gerekli olmadı. Bu, çalışmamıza glokom tanılı yada ailesinde glokom öyküsü olan hastaların dahil edilmemesiyle ilgili olabilir. Ancak, Arikan ve ark.'nın (159) çalışmasında önceden glokomu olan 6 olguda da GİB düşürücü tedaviye gerek olmamıştır.

Çalışmamızı sınırlayan faktörler; kırma kusuru, yaş ve cinsiyet gibi faktörleri göz önüne almamamızdır. Bu faktörler, intraoküler volümü ve skleral rijiditeyi etkileyerek, ani GİB artışlarında teorik etkiye sahip olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda vitreus reflüsünün olup olmadığı da kayıt edilmedi. Reflü hacmine bağlı olarak ölçülen GİB değerlerinde farklılık olabilir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası 5. ve 15. dakikada istatistiksel olarak anlamlı olan geçici GİB artışı olduğu gösterildi. Hiçbir hastada GİB düşürücü tedavi gerekli olmadı. Aynı zamanda GİB artışı ile korele olarak ÖKD' nde sığlaşma görüldü, zamanla GİB' in azalarak bazal değerlere dönmesiyle, ÖKD de derinleşerek bazal değerlere ulaştı. Bazı çalışmalar glokom hastalarında profilaktik GİB düşürücü medikasyonları (169), intravitreal enjeksiyonu yaparken parasentezi (2) tavsiye etmekte, diğer çalışmalar intravitreal enjeksiyon sonrası öngörülebilir güvenli GİB artışı olduğunu rapor etmektedirler (170). Geçmiş çalışmalarda gösterilmiş olsun ya da olmasın şu kesindir ki, GİB artışlarının özellikle glokomlu veya başka oküler patolojili gözlerde klinik önemi olabilir. Bizim çalışmamızda GİB artışları yavaş yavaş azalarak 30. dakikada bazal değerlere döndü. AU ve ÖKD farklı olan gruplar arasında ve fakik/ psö dofakik hastalar arasında GİB değişimleri açısından farklılık saptanmadı. Bu bulguların temelinde intravitreal enjeksiyon sonrası hastalar GİB artışı açısından en az 30 dakika dikkatle izlenmelidir. Enjeksiyondan hemen sonra görme el hareketi düzeyinde kontrol edilmelidir. GİB artışları çoğu hastada enjeksiyon sonrası ilk saatlerde normale dönse de, özellikle kısa aksiyel uzunluklu gözlerde, oküler vasküler problemlerde ve ileri glokomlu gözlerde intravitreal enjeksiyon sonrası görülen çok yüksek GİB artışlarında parasentez düşünülebilir. İntravitreal enjeksiyon sonrası GİB artışlarının ve ÖKD değişimlerinin; aksiyel uzunluk, ön kamara derinliği ve psö dofakiden etkilendiğini belirlemek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII.ÖZET

İNTRAVİTREAL UYGULAMALAR SONRASI KISA DÖNEM İNTRAOKÜLER BASINÇ DEĞİŞİKLİKLERİ VE ÖN KAMARA DERİNLİĞİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ:

İntravitreal enjeksiyondan hemen sonra oluşan GİB artışlarını, ÖKD değişimlerini ve aralarındaki ilişkiyi göstermek

GEREÇ-YÖNTEM:

Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina biriminde diabetik maküler ödem, yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ven tıkanıklarına sekonder maküler ödem tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan 105 hastanın 118 gözü incelendi. Hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara OKT ve FFA çekilerek makuladaki değişiklikler değerlendirildi. İntravitreal enjeksiyonlardan yapılmadan hemen önce hastaların göz içi basınçları Tono-Pen Avia (Reichert) kontakt tonometre ile üç ölçüm yapıp ortalama değer alınarak ölçüldü. Ön kamara derinlikleri ve aksiyel uzunlukları ise Lenstar LS 900 (Haag Streit) optik biometri ile beş ölçümün ortalama değeri alınarak ölçüldü. İntravitreal enjeksiyonlar steril koşullarda yapıldı. İntravitreal enjeksiyonlardan sonra 5, 15, 30. dakika ve birinci gün olmak üzere hastaların göz içi basınçları ve ön kamara derinlikleri ölçüldü. Çalışmamızda hastaların intravitreal enjeksiyon sonrası göz içi

basınçlarındaki yükselme, bu yükselmenin ne zaman normal değerlere döndüğü, göz içi basıncındaki yükselmenin ön kamara derinliğinde değişiklik yapıp yapmadığı, göz içi basıncındaki azalma ile ön kamara derinliğinde normale dönüş olup olmadığı, ön kamara derinliği farklı olan, aksiyel uzunluğu farklı olan hastalarda, fakik ve psödo fakik hastalar arasında göz içi basınç yükselmesinde fark olup olmadığı değerlendirildi.

BULGULAR:

Hastaların 55' i kadın, 63' ü erkekti. 118 gözün 88' inde (%74,6) diabetik maküler ödem (DMÖ), 23' ünde (%19,5) yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), 6' sında (%5,1) retinal ven dal oklüzyonu (RVDO), 1' inde (%0,8) ise santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) mevcuttu. Hastaların 95' i (%80,5) fakik, 23' ü (%19,5) psödo fakikti. Hastalar gözlerinin aksiyel uzunluklarına (AU) göre üç ayrı gruba (AU<22 mm, AU 22-24 mm, AU>24 mm) ve ön kamara derinliklerine (ÖKD) göre üç ayrı gruba (ÖKD<2,5 mm, ÖKD 2,5-3,5 mm, ÖKD>3,5 mm) ayrıldılar. İntravitreal enjeksiyon öncesi ortalama GİB değeri $15,03 \pm 2,86$ mmHg iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama GİB değeri $24,15 \pm 10,12$ mmHg' ye yükseldi, 15. dakika ortalama GİB değeri $17,02 \pm 5,25$ mmHg olarak saptandı, bazal değerlerle karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 30. dakikada GİB bazal değerlere döndü. İntravitreal enjeksiyon öncesi ortalama ÖKD değeri $2,9498 \pm 0,8957$ mm iken, intravitreal enjeksiyon sonrası 5. dakika ortalama ÖKD değeri $2,90 \pm 0,84$ mm' ye düşerek daraldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Enjeksiyon sonrası 1. gün ÖKD bazal değerlere döndü. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 5. dakika, 15. dakika, 30. dakika ve 1. gün yapılan tüm GİB ve ÖKD ölçümlerinde aksiyel uzunlukları farklı olan üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, Kruskal-Wallis test). Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 5. dakika, 15. dakika, 30. dakika ve 1. gün yapılan GİB ölçümlerinde, ön kamara derinlikleri farklı olan üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, Kruskal-Wallis test). Fakik ve psödo fakik hastalar arasında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası tüm zamanlarda GİB değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ÖKD

değişimleri açısından ise fakik ve psödo fakik hastalar arasında enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası tüm ölçümlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

İntravitreal enjeksiyon sonrası ilk zamanlarda GİB artışı ile beraber ÖKD' nde azalma, zamanla GİB' deki azalmayla beraber ÖKD' nde derinlik artışı olmaktadır, aralarında zayıf da olsa korelasyon mevcuttur.

SONUÇ:

İntravitreal enjeksiyonlardan sonra geçici de olsa özellikle ilk dakikalarda çok yükselebilen GİB artışları görülmektedir. GİB artışı ile korele olarak ÖKD' nde sığlaşma, zamanla GİB' ndaki azalmayla korele ÖKD' nde derinlik artışı izlenmektedir. Çalışmamızda GİB artışları enjeksiyon sonrası yaklaşık 30. dakikada bazal değerlere döndü. Bu bulguların temelinde intravitreal enjeksiyon sonrası hastalar GİB artışı açısından en az 30 dakika dikkatle izlenmelidir. GİB artışları çoğu hastada enjeksiyon sonrası ilk saatte normale dönse de, özellikle kısa aksiyel uzunluklu gözlerde, oküler vasküler problemlerde ve ileri glokomlu gözlerde intravitreal enjeksiyon sonrası görülen çok yüksek GİB artışlarında parasentez düşünülebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER:

İntravitreal enjeksiyon, Göz içi basıncı, Ön kamara derinliği, Ranibizumab

VIII. ABSTRACT

SHORT-TIME INTRAOCULAR PRESSURE CHANGES AFTER INTRAVITREAL APPLICATIONS AND RELATIONSHIP WITH ANTERIOR CHAMBER DEPTH

PURPOSE:

To evaluate the short-term impact of intravitreal injection on IOP and ACD and to assess whether there is any correlation between IOP and ACD.

MATERIAL AND METHODS:

One hundred and eighteen eyes of 105 patients who were intravitreal ranibizumab administered diagnosis of wet age-related macular degeneration, diabetic macular edema, macular edema secondary to venous occlusion at Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital, Department of Ophthalmology Retina unit. A detailed ophthalmologic examination was performed. All patients were examined by optical coherence tomography, fundus fluorescein angiography for macular edema. Intraocular pressure of patients was measured immediately before intravitreal injections with Tono-Pen Avia (Reichert) contact tonometer by taking the average value of three measurements. Anterior chamber depth and axial length of patients patients was measured immediately before intravitreal injections with Lenstar LS 900 (Haag Streit) by taking the average value of five measurements. Intravitreal injections were performed under sterile conditions. Intraocular pressure of patients was measured after intravitreal injections of 5, 15, 30 minutes, and the first day with Tono-Pen Avia (Reichert) contact tonometer by taking the

average value of three measurements. Anterior chamber depth and axial length of patients patients was measured after intravitreal injections of 5, 15, 30 minutes, and the first day with Lenstar LS 900 (Haag Streit) by taking the average value of five measurements. In our study, IOP elevation after intravitreal injection, when the rise in returns to normal values, whether there is any correlation between IOP and ACD, whether there is any differences between axial lengths or anterior chamber depths of different ones and phakic and pseudophakic eyes.

RESULTS:

55 of the patients were female and 63 were male. The diagnoses for which intravitreal injection of ranibizumab was performed were as follows: diabetic macular edema (88) wet age-related macular degeneration (23), branch retinal vein occlusion (6), central retinal vein occlusion (1). 95 eyes were phakic and 23 were pseudophakic. Patients were classified three distinct groups according to the axial length (AU) of the eyes (AU<22 mm, 22-24 mm AU, AU>24 mm). Patients were classified three distinct groups according to anterior chamber depths (ACD) of the eyes (ACD<2,5 mm, ACD 2,5-3,5 mm, ACD> 3,5 mm). Five minutes after the injection, mean IOP increased 24.15 ± 10.12 mmHg from 15.03 ± 2.86 mmHg and the difference was statistically significant ($p<0,05$). Fifteen minutes after the injection, mean IOP was 17.02 ± 5.25 mmHg, compared with baseline values the difference was statistically significant ($p<0,05$). Thirty minutes after the injection, IOP returned to baseline values. Five minutes after the injection, mean ACD decreased $2,90 \pm 0,84$ mm from $2,9498 \pm 0,8957$ mm and the difference was statistically significant ($p<0,05$). One day after the injection, ACD returned to baseline values. There was no statistically significant difference for IOP and ACD measurements between the three groups who were classified according to the axial length of the eyes ($p>0.05$, Kruskal-Wallis test). There was no statistically significant difference for IOP measurements between the three groups who were classified according to the anterior chamber depth of the eyes ($p> 0.05$, Kruskal-Wallis test). The IOP differences between phakic and pseudophakic eyes at all time points were not statistically significant

($p > 0.05$). However, there was statistically significant difference for ACD measurements at all time points between phakic and pseudophakic eyes ($p < 0.05$). There was a weak correlation between ACD and IOP at all time points.

CONCLUSION:

Intravitreal injection causes a considerable short-term transient rise in IOP. IOP rises correlated with shallow ACD, over time IOP decreases and ACD deepens. In our study, increases in IOP after injection of about 30 minutes, returned to baseline values. On the basis of these findings, patients should be carefully monitored for at least 30 minutes after intravitreal injection. Increases in intraocular pressure back to normal in most patients in the first hour after injection particularly in the short axial length of the eyes, ocular vascular problems and advanced very high IOP in glaucoma increases after intravitreal injection paracentesis should be considered.

KEYWORDS:

Intravitreal injection, Intraocular pressure, Anterior chamber depth, Ranibizumab.

IX. KAYNAKLAR

1. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, et al. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:409–414.
2. Kotliar K, Maier M, Bauer S, et al. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85: 777–781.
3. 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.
4. Leydolt C, Findl O, Drexler W. Effects of change in intraocular pressure on axial eye length and lens position. *Eye (Lond)* 2008;22:657–661.
5. Read SA, Collins MJ, Annis-Brown T, et al. The short-term influence of elevated intraocular pressure on axial length. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011;31:398–403.
6. Gismondi M, Salati C, Salvat ML, et al. Shortterm effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2009;18:658–661.
7. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzen von Luft in den Glaskörper. *Graefes Arch. Klin. Ophthalmol.* 1911;79:442-50.
8. Schneider J, Frankel SS. Treatment of late postoperative intraocular infections with intraocular injection of penicillin. *Arch Ophthalmol* 1947;37:304–307.
9. FDA website: <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/> .

10. 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(11):1344–49.
11. Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, ve ark. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behcet disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:395-401.
12. Aggio FB, Muccioli C, Belfort R Jr. Intravitreal triamcinolone acetonide as an adjunct in the treatment of severe ocular toxoplasmosis. *Eye*. 2006;20:1080-1082.
13. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2001;108:765-772.
14. Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA, et al. Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:1072-1074.
15. Gillies MC, Larsson J. The effect of intravitreal triamcinolone on foveal edema in exudative macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:134-136.
16. Batioglu F, Ozmert E, Parmak N, ve ark. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2007;27:299-306.
17. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion; a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1601-1606.
18. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:247-248
19. Yang CS, Chen MJ, Chou CK, et al. Refractory severe ocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmologica*. 2005;219:413-415.

20. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina*. 2010;30:203-11.
21. Dayani PN, Siddiqi OK, Holekamp NM. Safety of intravitreal injections in patients receiving warfarin anticoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2007;14:451-3.
22. Gupta R, Negi A, Vernon SA. Severe subconjunctival hemorrhage following intravitreal triamcinolone for refractory diabetic oedema. *Eye (Lond)*. 2005;19:590-1.
23. Meyer CH, Ziemssen F, Heimann H. Intravitreal injection. Monitoring to avoid postoperative complications. *Ophthalmologe*. 2008;105:143-57.
24. Meyer CH, Rodrigues EB, Michels S, et al. Incidence of damage to the crystalline lens during intravitreal injections. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26:491-5.
25. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, et al. Risks of intravitreal injection: A comprehensive review. *Retina* 2004;24(5):676-98.
26. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 2008;28(10):1395-9.
27. Özkiriş A, Erkiliç K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:63-68.
28. Şimşek T, Soykan E, Elgin U, ve ark.: İntravitreal triamsinolon asetonidin göz içi basıncına olan etkisi. *T. Oft. Gaz*. 2006;36:411- 415.
29. Jonas JB, Degengring RF, Kamppeter BA, et al. Duration of the effect of triamcinolone acetonide as treatment of diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:158-160
30. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:286-287.
31. Erol N, Bozca T, Yıldırım N, ve ark. Vitreus içi triamsinolon uygulamasının erken dönem göz içi basıncına etkisi. *Ret-Vit*. 2005;13:215-217.

32. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:24-27.
33. Wordinger RJ, Clark AF. Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog Retin Eye Research.* 1999;18:629-667.
34. Jonas ve ark. Koç T, Koçak N, Kaynak S, ve ark. İntravitreal triamsinolon asetonid uygulaması sonrası göz içi basınç artışı ve etyolojide etkili faktörler. *T. Oft. Gaz.* 2009;39:37-42.
35. Jonas JB, Schlichtenbrede F. Visual acuity and intraocular pressure after high-dose intravitreal triamcinolone acetinide in selected ocular diseases. *Eye.* 2008;22:869-873.
36. Smithen LM, Maranan OL, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.*2004;138:740-743.
37. Hariprasad SM, Shah GK, Blinder KJ. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:200-201. 95.
38. Kernt M, Neubauer AS, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol.* 2007;85:119-120.
39. 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.
40. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.*2004;351:2805-16.
41. Kocabora S, Kucuksahin H, Gulkilik G, ve ark. Treatment of diabetic macular edema with intravitreal triamcinolone acetonide injection: functional and anatomical outcomes. *J Fr Ophthalmol.* 2007;30:32-38.
42. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/ grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology,* 2008. 115: p. 1447–9, 1449 e1–10.

43. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:245–251.
44. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1432–1444.
45. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116:57–65.e5.
46. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:239–248.
47. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1606–1611.
48. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:81–87.
49. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003; 23:686–691.
50. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1279–1282.
51. Wang LC, Yang CM. Sterile endophthalmitis following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13:295–300.
52. Jonisch J, Lai JC, Deramo VA, et al. Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1051–1054.

53. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, et al. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic SurgLasers Imaging* 2005; 36:24–29.
54. Lam A, Garg SJ, Spirn M, et al. Sterile endophthalmitis following intravitreal injection of preservative-free triamcinolone acetonide. *Retinal Cases and Brief Reports* 2008; 2:228–230.
55. The Eyetech study group.: Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal Neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2003;110:979- 986.
56. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group; Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:1508.1-25.
57. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:363-372. 92.
58. Ziemssen F, Warga M, Neuhann IM et al. Tuebingen Bevacizumab Study Group. Does intravitreal injection of bevacizumab have an effect on the blood-aqueous barrier function? *Br J Ophthalmol.* 2006;90:922.
59. Kiss C, Michels S, Prager F et al. Evaluation of anterior chamber inflammatory activity in eyes treated with intravitreal bevacizumab. *Retina.* 2006;26:877-881
60. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration; two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388–98.
61. Cheung CS, Wong AW, Lui A, et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012; 119: 1609–14.
62. Aiello LP, Brucker AJ, Chan S, et al. Evolving guidelines for intravitreous injections. *Retina.* 2004;24:S3–19.

63. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye (Lond)* 2009;23(1):181-185.
64. Knecht PB, Michels S, Sturm V, et al. Tunnelled versus straight intravitreal injection: Intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort. *Retina* 2009;29(8):1175-81.
65. Namdari H, Kintner K, Jackson BA, et al. Abiotrophia species as a cause of endophthalmitis following cataract extraction. *J Clin Microbiol* 1999;37(5):1564-6..
66. Park HS, Kim MS. The inflammatory potential of surgical glove lubricants: Biosorb, Keoflo, calcium carbonate and Hydrocote after intravitreal injection. *Korean J Ophthalmol* 1997;11:51–59..
67. Ferguson AW, Scott JA, McGarigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: A prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:163–167..
68. Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009;29(7):875–912..
69. Carsten HM, Fung AE, Saxena S, et al. Steps for a Safe Intravitreal Injection Technique: A look at how European and American approaches compare. *Retinal Physician* 2009 Jul..
70. Chen SD, Mohammed Q, Bowling B, et al. Vitreous wick syndrome: A potential cause of endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone through the pars plana. *Am J Ophthalmol* 2004;137(6):1159-60..
71. Hubschman JP, Coffee RE, Bourges JL, et al. Experimental model of intravitreal injection techniques. *Retina* 2010;30(1):167-73.,
72. Rodrigues EB, Meyer CH, Grumann A Jr, Shiroma H, Aguni JS, Farah ME. Tunnelled scleral incision to prevent vitreal reflux after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2007;143(6):1035-7.,
73. Hochman MN, Friedman MJ. An in vitro study of needle force penetration comparing a standard linear insertion to the new bidirectional rotation insertion technique. *Quintessence Int.* 2001;32:789-96.

74. Kozak I, Dean A, Clark TM, et al. Prefilled syringe needles versus standard removable needles for intravitreal injection. *Retina*. 2006;26:679–83.,
75. Vedrine L, Prais W, Laurent PE, et al. Improving needle-point sharpness in prefillable syringes. *Med Device Technol*. 2003;14:32-5..
76. Bhavsar AR, Googe JM Jr, Stockdale CR, et al. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network laser-ranibizumab triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1581–3.
77. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Ophthalmology* 2011; 118: 2035–40.
78. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res* 2004;78:723–36.
79. 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(6):930-4.
80. Hosseini H, Razeghinejad MR. Anterior ischemic optic neuropathy after intravitreal injection of bevacizumab. *J Neuroophthalmol* 2009;29(2):160-1.
81. Yalvaç I. *Glokom*. Aydın P, Akova YA (Editörler). *Temel göz hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.s. 261-73.
82. Kanski JJ. (Çeviri: KM Orağlı). *Klinik Oftalmoloji*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001:s.184-261.
83. Palmberg PF, Wiggs JL. Mechanisms of glaucoma. In: Janoff M, Duker JS. (Eds.). *Ophthalmology*. 2nd ed. St Louis: Mosby Co; 2004. p.1423-30.
84. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Intraocular pressure and tonometry. *Glaucoma*. Ritch R, Shields MB, Krupin T (Eds). *The Glaucomas vol. 2*, St.Louis: Mosby, Times Mirror Company, 1996: p. 1507-20.
85. Smith MF, Doyle JW. Clinical Examination of glaucoma. In Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. St. Louis MO: Mosby 1999. 12-4-1 – 12-4-10.
86. Schottenstein EM. Intraocular pressure and tonometry. Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds): *The Glaucomas*. Vol 1 Mosby, st. Louis;1996, s:407-428.

87. Shields B. Intraocular pressure and tonometry. Chapter 4. Textbook of Glaucoma. Third edition. Baltimore, Williams&Wilkins, 1992: 53-83.
88. Schottensteine EM: Tonometry, Glaucoma, Voli Ch; 15,301.
89. Backer-Schaffer's Diagnosis and therapy of the glaucomas: Intraocular pressure, Ch:5;67:1989.
90. Armaly, MF. Age and sex correction of applanation pressure, Arch. Ophthal. 78;180-184:1967.
91. Shapiro A. The physiological changes that may affect intraocular pressure, Ann. Of ophthal, October 895:1983.
92. Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, et al. The effect of age on aqueous humor formation in man. Ophthalmology. 1981; 88: 283.
93. Coleman AL, Wilson MR. Risk factor assessment and glaucoma screening Ophthalmology clinics of North America. 2000 Volume 13(3): 349-359.
94. Ehlers N, Bromsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness, Acta Ophtal. 53;34-43:1975.
95. Venecia G, Davis M. Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. Arch of ophthal. 69;112-117:1963.
96. Flammer J. Glokom. Aydın P (çev. ed.) Pharma Graph Tasım Tasarım Organizasyon Ltd. Şti. İstanbul, 25-90:2003.
97. Abdalla MI, Hamdi M. Applanation ocular tension in the myopia and emmetropia, Br J. Ophthal 54;122:1970.
98. David R. The correlation between intraocular pressure and refractive status. Arch Ophthal 103;1812-1815:1985.
99. Kitazawa Y MD, Horic T MD. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma, Am. J. Ophthal 79;557-566,1975.
100. Armaly MF, Salamoun SG. Schiötz and applanation tonometry, Arch Ophthal. 70;61-71:1963.
101. Krupin T. Methods of measuring intraocular pressure. Manual of Glaucoma. New York, Churchill Livingstone 1988. 7-18.
102. Shiose Y. The aging effect on intraocular pressure in an apparently normal population. Arch. Ophthalmol. 1984; 102: 883-7.

103. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1090-5.
104. Whitacre MM, Emig MD, Hassanein K. Effect of buckling material on ocular rigidity. *Ophthalmology* 1992; 99: 498-502.
105. Aras C, Özdamar A, Bahçecioğlu H, ve ark. Silikon dolu gözlerde Schiötz ve aplanasyon tonometri uygulamalarının karşılaştırılması. *T Oft Gaz* 1995; 25: 406.
106. Velten IM, Bergua A, Horn FK, et al. Central corneal thickness in normal eyes, patients with ocular hypertension, normal-pressure and open-angle glaucomas: a clinical study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 217: 219-24.
107. Chihara E. Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53:203-218.
108. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007;52:109-114.
109. Bhan A, Browning AC, Shah S, et al. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1389-92.
110. Albert DM, Jacobiec FA. Glaucoma. In: *Principles and Practice of Ophthalmology* [on CD-ROM]. Boston: WB Saunders Co; 1995.
111. Morgan AJ, Harper J, Hosking SL, et al. The effect of corneal thickness and corneal curvature on pneumatonometer measurements. *Curr Eye Res* 2002; 25: 107-12.
112. Shields MB. The non-contact tonometer. Its value and limitations. *Surv Ophthalmol* 1980; 24: 211-9.
113. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, et al. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:5337-5347
114. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma.* 2005;14:344-350.

115. Punjabi OS, Kniestedt C, Stamper RL, et al. Dynamic contour tonometry: principle and use. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:837-840.
116. Erdurmuş M, Hepşen İF. Paskal dinamik kontur tonometre. *Glo- Kat*. 2007;2:143-148.
117. Kontiola AI, Goldblum D, Mittag T, et al. The induction/impact tonometer: a new instrument to measure intraocular pressure in the rat. *Exp Eye Res*. 2001;73:781-785.
118. Brown KE, Congdon NG. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:338-343.
119. García-Resúa C, González-Meijome JM, Gilino J, et al. Accuracy of the new ICare rebound tonometer vs. other portable tonometers in healthy eyes. *Optom Vis Sci*. 2006;83:102-107.
120. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, et al. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4578-4580.
121. Iliev ME, Goldblum D, Katsoulis K, et al. Comparison of reboundtonometry with Goldmann applanation tonometry and correlation with central corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:833- 835.
122. Nakamura M, Darhad U, Tatsumi Y, et al. Agreement of rebound tonometer in measuring intraocular pressure with three types of applanation tonometers. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:332-334.
123. Cosar CB, Sener AB. Orbscan corneal topography system in evaluating the anterior structures of the human eye. *Cornea* 2003;22:118.
124. Bengisu Ü. Glokom - 9. Bölüm. *Göz Hastalıkları* (4. Basım), 1998;139-158.
125. Garner LF, Yap MK. Changes in ocular dimensions and refraction with a accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt* 1997;17:12.
126. Svetlova Ov et al. Modern biomechanical ideas about The Helmotz Theory of accommodation. In: Iomdina EN, Koshitz IN, eds, *Transactions: Ocular Biomechanics*. Moscow, Russia, Helmotz Research Institute for Eye Diseases, 2001;139-160.

127. Tsarbatzoglou A. Anterior segment changes with age during accommodation measured with partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1597-1601.
128. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, No: 9 Glokom 2009;160-162.
129. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, No: 9 Glokom 2009;114.
130. Perkins ES.: Depth measurement with the slit-lamp microscope. *Br J Ophthalmol.* 1988;72:344-347.
131. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol.* 2007;91:551-557.
132. Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:456-459.
133. Rabsilber TM, Becker KA, Frisch IB, et al. Anterior chamber depth in relation to refractive status measured with the Orbscan II Topography System. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:2115-2121.
134. Vetrugno M, Cardascia N, Cardia L. Anterior chamber depth measured by two methods in myopic and hyperopic phakic IOL implant. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:1113-1116.
135. Koranyi G, Lydahl E, Norrby S, et al. Anterior chamber depth measurement: a-scan versus optical methods. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:243-247.
136. Haigis W. Optical biometry using partial coherence interferometry. In: Shamma HJ, ed, *Intraocular lens power calculations.* Thorafare, NJ, Slack, 2004;141-57.
137. Pascucci SE. Comprehensive analysis, clinical benefits. Surgical screening and planning using the Pentacam. *Suppl to Cataract Refract Surg* 2007;33:1041-1044.
138. Küçümen RB. Ön segment optik koherens tomografisi-Visante OCT ve tanıdaki rolü (Ön rapor). *MN Oftalmol.* 2007;14:219-223.

139. Küçümen RB. Visante OCT ile ön segment görüntülenmesi. In Özçetin H: Optikal koherens tomografi. Pozitif Matbaacılık. Ankara. 2007;29-43.
140. Baikoff G. Anterior segment OCT and phakic intraocular lenses: A perspective. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:1827-1835.
141. Dada T, Sihota R, Gadia R, et al. Comparison of anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for assessment of the anterior segment. *J Cataract Refract Surg,* 2007;33:837-840.
142. Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig B Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:618–626.
143. Benz MS, Albin TA, Holz ER, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 2006;113:1174–1178 .
144. Coden DJ, Freeman WR, Weinreb RN. Intraocular pressure response after pneumatic retinopexy. *Ophthalmic Surg* 1988; 19:667–669.
145. Kubota T, Okabe H, Hisatomi T, et al. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. *J Glaucoma* 2006;15:117– 119.
146. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, et al. Efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:632.
147. Morlet N, Young SH. Prevention of intraocular pressure rise following intravitreal injection. *Br J Ophthalmol.* 1993;77: 572–573.
148. Hayreh SS, Jonas JB. Optic disc and retinal nerve fibre layer damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:786–795.
149. Brubaker RF. Targeting outflow facility in glaucoma management. *Surv Ophthalmol.* 2003;48 (suppl):S17–S20.
150. 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.

151. Brubaker RF. Clinical measurements of aqueous humour dynamics: implications for addressing glaucoma. In: Civa MM, ed. *The Eye's Aqueous Humor: From Secretion to Glaucoma*. San Diego: Academic Press; 1998:234–284.
152. Sharei V, Höhn F, Köhler T, et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol* 2010;20:174–179.
153. Goktas A, Goktas S, Atas M, ve ark. Short-term impact of intravitreal ranibizumab injection on axial ocular dimension and intraocular pressure. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Mar;32(1):23-6.
154. Höhn F, Mirshahi A. Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1371–1375.
155. Meyer CH, Holz FG. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab an bevacizumab. *Eye (Lond)* 2011;25:661–672.
156. Buchanan RA, Williams TD. Intraocular pressure, ocular pulse pressure, and body position. *Am J Optom Physiol Opt* 1985;62:59–62.
157. Frenkel RP, Hong J, Shin DH. Comparison of the Tono-Pen to the Goldmann applanation tonometer. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:750–753.
158. Cho YK. Early intraocular pressure and anterior chamber depth changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes: comparison of groups stratified by axial length. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34: 1104–1109.
159. Arikan G, Saatci AO, Oner FH. Immediate intraocular pressure rise after intravitreal injection of ranibizumab and two doses of triamcinolone acetonide. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(4):402-5.
160. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F & Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107: 698–703.
161. Meyer MA, Savitt ML & Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology* 1997;104: 1221–1227.

162. Kerimoglu H, Ozturk BT, Bozkurt B ve ark. Does lens status affect the course of early intraocular pressure and anterior chamber changes after intravitreal injection? *Acta Ophthalmol.* 2011 Mar;89(2):138-42.
163. Shingleton BJ, Gamell LS, O'Donoghue MW, ve ark. Longterm changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification: normal patients versus glaucoma suspect and glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 1999;25: 885–890.
164. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW & O'Donoghue MW. Three- and fiveyear changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma* 2006;15: 494–498.
165. Tong JT, Miller KM. Longterm intraocular pressure changes after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1999;25: 1560.
166. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW. Longterm effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008;34: 735–742.
167. Strenk SA, Strenk LM (2007). In Vivo MRI Visualizing the Haptics. *EyeWorld*. American Society of Cataract & Refractive Surgery (ASCRS). <http://www.eyeworld.org/article.php?sid=4004>. [Accessed 30 March 2009].
168. Raju JR, Weinberg DV. Accuracy and precision of intraocular injection volume. *Am J Ophthalmol* 2002;133:564–566.
169. Frenkel RE, Mani L, Toler AR, et al. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injections in patients with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:1034–1035.
170. Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2007;27:1044–1047.

