

# Eksudatif Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda İntravitreal Steroidler

## Intravitreal Steroids for Exudative Age-related Macular Degeneration

Berkant KADERLİ<sup>1</sup>

### ÖZ

İntravitreal steroidler, sahip oldukları anti-proliferatif, anti-ödematöz ve anti-enflamatuvar etkilerinden dolayı eksudatif yaşa bağlı maküla hastalığının (YBMH) tedavisinde artan bir sıklıkla kullanılmışlardır. İntravitreal triamsinolonun fotodinamik tedavi ile kombine uygulandığında tekrar tedavi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu derlemede, YBMH'da intravitreal steroidlerle ilgili bilgi birikimi ve son gelişmeler özetlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, intravitreal triamsinolon, koroidal neovaskülarizasyon.

### ABSTRACT

Intravitreal steroids have increasingly been applied as treatment for exudative age-related macular degeneration (AMD) because of their anti-proliferative, anti-edematous and anti-inflammatory effects. Intravitreal triamcinolone acetate has been shown to decrease the need for re-treatment when it is used in combination with photodynamic therapy. This review summarizes the recent clinical data and new developments related with intravitreal steroid use in exudative AMD.

**Key Words:** Choroidal neovascularization, exudative age-related macular degeneration, intravitreal triamcinolone.

*Ret-Vit 2007;15:Özel Sayı:41-45*

### GİRİŞ

İntravitreal steroidler göz bilimi uygulamalarında giderek daha fazla yer almaktadırlar. Eriyebilir steroid türevleri vitreus boşluğundan kısa bir sürede temizlendiğinden, ilk kez 1996 yılında Machemer kristalin steroid kullanımını önermiştir.<sup>1</sup> Triamsinolon asetonid, ucuz olması, nispeten uzun etkili olması ve belirgin klinik toksitesinin halihazırda gösterilememiş olmasından dolayı güncel uygulamalarda tercih edilen steroidtir.

Eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (YBMD) maküler bölgede yeni bir vasküler membran gelişmektedir. Bu membranın hem kendisi, hem de maküler retinanın farklı katmanlarında yol açtığı sıvı ve kan birikimi gibi ikincil etkileri makülanın anatomisini ve fonksiyonunu bozmaktadır. Tedavisiz gözlerde maküler fibrotik skar ve kalıcı merkezi görme kaybı gelişmektedir. Steroidler, lezyon yerine lökosit ve bazı kemotaktik maddelerin göçünü engelleyerek antienflamatuvar etki göstermektedir.<sup>2</sup> Diğer etkileri arasında ise matriks metalloproteinaz 2 ve 9, stromal kaynaklı faktör 1, hücreler arası yapışma molekülü (ICAM-1) ve MHC klas I ve II antijen sunumunun baskılanması yer almaktadır.<sup>2,3</sup> İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu sonrası vitreus vazoendoteli-

yal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini azaltarak antiangiyojenik etki göstermekte ve damar geçirgenliğini azaltarak da antiödematöz etki göstermektedir.<sup>4,5</sup> Birçok deney çalışmasında intravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) koroidal neovasküler membranları (KNVM) ve diğer göz içi proliferasyonları geriletmediği bildirilmiştir.<sup>6-8</sup> Bu etkiler, eksudatif YBMD'da İVTA kullanımının klinik etkinliği olabileceğini düşündürmektedir.

### İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLONUN FARMOKOKİNETİĞİ, TOKSİTESİ VE KOMPLİKASYONLARI

Triamsinolonun vitreus yarı ömrü verilen doz ile ilişkilidir. Dozun 4 mg olduğu çalışmalarda İVTA'nın yarı ömrünün 18.6 gün olduğu ve 3 aya kadar vitreusta tespit edilebilir düzeylerde kalabileceği gösterilmiştir.<sup>9,10</sup> Jonas ve ark.<sup>11</sup> ise 20-25 mg İVTA verilen olgularda vitreusta 1.5 yıla kadar ölçülebilir düzeyde triamsinolon bulunabileceğini göstermiştir. Vitrektomize gözlerde yarı-ömür daha kısadır.<sup>12</sup> Bununla birlikte, İVTA'nın optimal vitreus dozu hala bilinmediğinden, en uygun doz tespit edilebilmiş değildir.

İn-vitro çalışmalar, mutad kullanılan dozlarda triamsinolonun kültüre edilmiş retina pigment (ARPE19) ve glial hücreleri üzerine deksametazon ve hidrokortizondan daha fazla toksik etkileri olabileceğini göstermiştir.<sup>13,14</sup> Aynı çalışmacılar, insanlarda kullanılan ticari triamsinolon preparatlarında bulunan benzil alkolün mevcut dozlarda toksik etki göstermediğini, bununla birlikte konsantrasyon 3.3 kat arttırıldığında ciddi toksik etkiler görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu veriler, ilacın yüksek dozlarda (>4mg) kullanıldığında koruyucu maddelerden ayrıştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Triamsinolon dozunun 1 ile 8 mg arasında değiştiği hayvan deneylerinde retinal toksisiteye rastlanmamıştır.<sup>15-17</sup> İnsanlardaki klinik çalışmalar da İVTA ile ilgili toksik oküler etki bildirmemiştir.<sup>18-19</sup> Ayrıca İVTA'ya bağlı sistemik yan veya toksik etki de rapor edilmemiştir. İntravitreal 20 mg triamsinolon uygulamadan çok kısa bir süre sonra ilacın serum konsantrasyonu tespit edilebilir düzeylerin altına inmektedir.<sup>20</sup>

İntravitreal triamsinolonun en sık komplikasyonları steroide bağlı göz içi basıncı (GİB) artışı ve katarakt gelişimi veya ilerlemesidir. İlaç daha çok katarakt ve glokom insidansının daha fazla olduğu yaşlı nüfusta kullanıldığından, bu komplikasyonlar küçümsememelidir. Çalışmalarda farklı GİB artış kriterleri kullanıldığından, sekonder GİB artışı ile kullanılan İVTA dozu arasındaki ilişki hala açık değildir. Dozun 4 mg olduğu çalışmalarda %17 ile %50 arasında 21mmHg ve üzerinde GİB oranları bildirilirken,<sup>21-23</sup> doz 20-25 mg olduğunda bu oran %36 olarak ifade edilmiştir.<sup>24</sup> Jonas'ın<sup>24</sup> 20-25 mg İVTA kullanıldığı ve 293 gözün sonuçlarının bildirildiği serisinde, GİB artışı sıklıkla 1-2. ayda başlamış ve 7-9 ay sürmüştür. Yazar gençlerde GİB artışının daha sık görüldüğünü ve görme artışının GİB artışının olduğu olgularda daha belirgin olduğunu bildirmektedir. Tekrarlayan enjeksiyonlarda bir önceki enjeksiyonda GİB artışı görülen olgular daha büyük risk altındadır.<sup>25</sup> Dozun 4 mg olduğu serilerde GİB artışı 20-25 mg olan serilere göre daha az sürmektedir.<sup>26</sup> Ayrıca enjeksiyon öncesi GİB'in  $\geq 15$  mmHg olduğu olgular GİB artışı açısından daha büyük risk altındadır. Enjeksiyon öncesi açık açılı glokom ve diyabet varlığı ile GİB artışı arasındaki ilişki hala açık değildir. Glokom cerrahisi 20-25 mg İVTA kullanılan ve GİB artışı görülen olguların %1'inde gerekli olmaktadır.<sup>24</sup> Bu oran 4 mg kullanılan olgularda daha düşük olabilir.

Jonas<sup>24</sup> farklı endikasyonlar için 20 mg İVTA uygulanan 144 fakik olgudan 20'sinde (%14) enjeksiyondan ortalama 17 ay sonra katarakt cerrahisi uygulamak gerektiğini bildirmiştir. Tek enjeksiyon sonrası arka subkapsüler katarakt gelişimi daha belirgin iken, birden fazla enjeksiyonlarda bütün katarakt şekillerinde kötüleşme olmaktadır.<sup>27</sup> Gillies ve ark.<sup>28</sup> 4 mg İVTA ile 57 gözde yaptıkları prospektif çalışma sonucunda, arka subkapsüler ve kortikal katarakt gelişiminin GİB artışı görülen

olgularda istatistiki olarak daha fazla olduğunu ve bu iki komplikasyon şeklinin benzer mekanizmalarla geliyebileceğini bildirmişlerdir.

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası enfeksiyöz endoftalmi sıklığı %0.1 olarak bildirilmiştir.<sup>29</sup> Triamsinolonun antienflamatuvar etkisi sonucu granülosit göçü engellenmekte, böylece ağrısız enfeksiyöz endoftalmi tabloları ortaya çıkabilmektedir.<sup>30</sup> Klinisyenin bu konuda uyanık olması gerekmektedir. Risk faktörleri arasında içinden tekrar tekrar ilaç çekilen şişeler, blefarit, diyabetes mellitus ve filtrasyon blebi varlığı yer almaktadır. Endoftalmi enjeksiyondan yaklaşık 7-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Etkenler genellikle stafilokok ve streptokoklardır.<sup>31</sup>

Steril endoftalmi tablosu ticari preparatların içinde yer alan koruyucu maddelere karşı gelişen bir enflamatuvar cevap olarak düşünülmektedir. Bazen enfeksiyöz endoftalmiden ayırmak zor olsa da, steril endoftalmi tablosu 1-2 gün gibi daha kısa sürelerde ortaya çıkar, pirülan sekresyon yoktur ve görme belirgin olarak etkilenmez.<sup>32</sup>

Psödoendoftalmi tablosu ise triamsinolon kristallerinin ön kamaraya geçerek hipopiyona benzer bir görüntü oluşturmasıdır. Büyük biyomikroskopik büyütmede kristallerin görülmesi ile teşhis konulabilir. Sıklıkla komplikasyona yol açmadan kendiliğinden kaybolur.<sup>33</sup>

Diğer potansiyel komplikasyonlar arasında literatürde pek bildirilmeyen yırtıklı retina dekolmanı, lens hasarı ve vitreus hemorajisi yer almaktadır. Santral seröz koryoretinopati de bildirilmiştir.<sup>34</sup>

## EKSUDATİF YAŞA BAĞLI MAKÜLA HASTALIĞINDA İNTRAVİTREAL TRIAMSİNOLON

İlk kez 1995 yılında Penfold ve ark. eksudatif YBMH'da İVTA kullanımının kısa dönem klinik sonuçlarını rapor etmiştir.<sup>35</sup> Aynı araştırmacılar 1998 yılında çalışmanın 18 aylık sonuçlarını bildirmişlerdir.<sup>36</sup> Yirmi sekiz hastanın 30 gözüne 4 mg uygulanmıştır. Görmede 18 gözde (%60) değişiklik olmadığı, 6 gözde (%20) 6 sıra ve üzeri kayıp gözlendiği, 6 gözde (%20) de 3 sıra ve üzeri artış olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada tekrar enjeksiyon oranı %13, GİB artışı için tedavi gereksinimi oranı %13 ve katarakt gelişimi de %23 olarak bildirilmiştir.

Takip eden yıllarda eksudatif YBMH'da İVTA uygulaması ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Ranson ve ark.<sup>37</sup> ektrafoveal KNVM için klasik lazer fotokoagülasyon sonrası subfoveal olarak nüks eden 14 göze 4 mg İVTA uygulamış ve en az 1 yıllık izlem sonrasında ortalama görme keskinliğinin (GK) 20/180'den 20/200'e gerilediğini bildirmiştir. Jonas ve ark.<sup>38</sup> 68'i gizli ve 3'ü klasik olan toplam 71 KNVM'li olguya 25 mg İVTA uygulamış ve ortalama 7.5 ay (3-20 ay) izlemişlerdir. Çalışmacılar 0.16 olan ilk GK'nin 1-2i ayda 0.20 ile maksimuma ulaştığı (p=0.04), bununla birlikte son kontrolde

tekrar 0.17'ye gerilediğini ( $p=0.17$ ) bildirmişlerdir. İkinci eneksiyon uygulanan 6 gözden 3'ünde (%50) görmede tekrar artış gözlenmiştir. Yine Jonas ve ark.<sup>39</sup> eksudatif YBMH olan 99 gözde uygulanan 25 mg İVTA sonrasında görme artışını etkileyen unsurları incelemişlerdir. Yazarlar ilk GK'nin daha düşük ( $<0.08$ ) olduğu ve pigment epitel dekolmanının eşlik ettiği gözlerde görme artışının diğer eksudatif YBMH şekillerine göre daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir (srasıyla  $p<0.001$  ve  $p=0.035$ ). Jonas ve ark.<sup>40</sup> gizli KNVM olan 13 göze 3 ile 18 ay arında değişen aralıklarla toplam ikişer kez 25 mg İVTA uygulamıştır. İlk GK birinci eneksiyondan sonra 0.17'den 0.32'ye yükselirken ( $p=0.05$ ), ikinci eneksiyondan sonra 0.15'den 0.23'e yükselmiştir ( $p=0.03$ ). Her iki eneksiyondan sonra görmesi artan olgu oranı ise 10 (%77) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmada 2. eneksiyondan sonraki ortalama izlem süresi sadece 5.2 ay olduğundan, uzun dönemde tekrarlayan eneksiyonun sonuçları hakkında aydınlatıcı fikir vermekten uzaktır.

Gillies ve ark.<sup>41</sup> yayınladığı prospektif, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları eksudatif YBMH'da İVTA kullanımı ile ilgili kısa süreli ve kontrolsüz çalışmaların ortaya koyduğu verilerle çelişen bilgiler vermiştir. Bu çalışmada  $GK \geq 0.1$  olan klasik KNVM'li 75 göze 4 mg İVTA uygulanmış, 76 kontrol göz ise plasebo tedavisi almıştır. En az 1 yıllık izlem sonrasında her iki grubun anatomik ve fonksiyonel sonuçları karşılaştırılmıştır. İlk 3 ayda İVTA alan grupta lezyon büyümesi kontrol gruba göre anlamlı olarak daha az bulunurken, 1. yılda iki grup arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca her iki grupta şiddetli görme kaybı oranı (6 sıra ve üzeri kayıp) %35 olarak bulunmuştur. Eneksiyon uygulanan grupta %41 oranında GİB yüksekliği ilave bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. Benzer bir şekilde Jonas ve ark.<sup>42</sup> nispeten olumlu sonuçlar bildiren ilk kısa izlem süreli serilerden sonra, 222 gözü kapsayan bir çalışmanın sonuçlarını bildirmişlerdir. Olgular 20 mg İVTA ile tedavi edilmiş ve ortalama 10.4 ay (3-35 ay) izlenmiştir. İlk 3 ayda ilk GK'ne göre görmede anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, 6., 9. ve 12. aylarda görmede sırasıyla 1.4, 2.5 ve 2.6 sıra kayıp geliştiği bildirilmiştir ( $p<0.001$ ). Eksudatif YBMH'da İVTA tedavisinin sonuçları beklenen olumlu etkileri vermemesi üzerine araştırmacılar İVTA'nın da içinde yer aldığı kombine tedavilere yönelmiştir.

### INTRAVİTREAL TRIAMİSİNOLOL VE KOMBİNE TEDAVİLER

Bu yazının konusu olmakla birlikte, kombine tedavilerden kısaca bahsedilecektir. İlk kez 2003 yılında Spaide ve ark.<sup>43</sup> İVTA'nın fotodinamik tedaviden sonra görülen eksudasyon ve enflamasyon artışını bertaraf edebileceği fikrinden yola çıkarak daha önceden tedavi uygulanmayan 13 göze ve daha önceden aldığı fotodinamik tedaviye (FDT) rağmen görme kaybı gelişen 13

göze olmak üzere toplam 26 göze kombine FDT ve 4 mg İVTA tedavisi uygulamış ve 6 aylık sonuçlarını bildirmiştir. Aynı yazarlar 2005 yılında çalışmanın 1 yıllık sonuçlarını yayınlamıştır.<sup>44</sup> Daha önceden tedavi almayan grupta 1. yılda GK'nde 2.4 sıralık görme artışı tespit edilirken, daha önceden FDT uygulanan grupta 0.44 sıra artış görülmüştür. Daha önceden tedavi almayan grupta ortalama tedavi sayısı 1.24, tedavi alan grupta ise 1.2 olarak bulunmuştur. Yazarlar olgu sayısının kısıtlı olmasına rağmen, kombine tedavinin özellikle ilk tedavi olarak tek başına FDT'ye göre daha başarılı sonuçlar verebileceğini ifade etmişlerdir. Takip eden çalışmalar kombine FDT ve İVTA tedavisi ile tek başına FDT'ye göre daha başarılı anatomik ve fonksiyonel sonuçlar bildirmiştir.<sup>45,46</sup> Daha iyi fikir vermesi açısından sadece son yayınlanan birkaç seriden bahsedilecektir.

Augustin ve ark.<sup>47</sup> 184 göze FDT ve 16 saat sonra da 25 mg İVTA uygulamışlardır. Ortalama 38 hafta (12-103 hafta) izlem sonrasında, GK'nin ortalama 1.22 sıra arttığı ve ortalama FDT sayısının 1.21 olduğu bildirilmiştir. Yine Augustin ve ark.<sup>48</sup> gizli KNVM olan 41 göze FDT ve 16 saat sonra da 25 mg İVTA uygulamışlardır. İki yıllık izlem sonrasında ortalama tedavi sayısı 1.8 olarak tespit edilmiştir. Ortalama GK 20/133'den 20/85'e yükselirken, olguların %32'sinde 3 sıra ve üzeri artış olduğu, %42'sinde değişiklik olmadığı ve %26'sında da 2 sıra ve üzeri kayıp geliştiği gözlenmiştir. Arias ve ark.<sup>49</sup> ise klasik KNVM olan 30 göze FDT, 31 göze ise kombine FDT ve 11 mg İVTA uygulamıştır. Yaklaşık 1 yıllık izlemin sonunda GK değişimi FDT grubunda 0.51 sıra kayıp, kombine grupta ise 0.09 sıra kayıp olarak bildirilmiştir ( $p=0.001$ ). Tedavi sayısı FDT grubunda 2.9, kombine grupta ise 1.8 olarak gerçekleşmiştir ( $p=0.04$ ). Kombine grupta olguların %32'sinde tedavi gerektiren GİB artışı bildirilirken, FDT grubunda GİB artışı gözlenmemiştir. Tek başına FDT'nin uygulandığı TAP ve VIP çalışmalarında birinci yılda ortalama GK değişikliği 2.2 ve 3.1 sıra kayıp olarak gerçekleşirken, ortalama tedavi sayısı ise sırasıyla 3.3 ve 3.2 olarak bulunmuştur.<sup>50,51</sup> Bu sonuçlar, FDT ile kombine edilen İVTA'nın tedavi sayısını azalttığı ve tek başına FDT'ye göre daha iyi görme sonuçları verdiği görülmektedir.

Augusto-Rivera ve ark.<sup>52</sup> eksudatif YBMH olan 14 göze sadece transpupiller terapi, 12 göze ise kombine transpupiller tedavi ve İVTA uygulamışlardır. Yazarlar, 6 aylık izlem sonunda her iki grupta da görme ve santral maküler kalınlıkta anlamlı bir iyileşme olmadığını ifade etmişlerdir.

Diğer bir kombine tedavi şekli de indosiyenin yeşili ile yapılan fototrombozis ve İVTA uygulamasıdır.<sup>53,54</sup> Araştırmacılar bu tedavi şeklinin diğer tedavilere alternatif olabileceğini ifade etmekle birlikte, bu çalışmalar randomize ve kontrollü değildir.

## İNTRAVİTREAL STERÖİD TEDAVİLERİNDE SON GELİŞMELER

Ciulla ve ark.<sup>55</sup> ilk kez lazerle oluşturulan rat KNVM modelinde farklı dozlarda triamsinolon içeren uzun salınımlı implantın başarılı sonuçlarını bildirmişlerdir. Control Delivery Systems Incorporation tarafından eksudatif YBMH olan olgularda yapılan çalışmalarda fluosinolon içeren implant 3 yıl göz içinde bırakılmaktadır. Bu çalışmalarda hastalar implant, FDT ve implant + FDT olmak üzere 3 gruba randomize edilmektedirler. CDS-FL-003 kodlu çalışmada baskın klasik KNVM'ler, CDS-FL-004 kodlu çalışmada ise gizli lezyonlar incelenmektedir. Diğer güncel çalışmalar ise VISTA ve VERTACL çalışmalarıdır. Bir faz II çok merkezli ve randomize çalışma olan VISTA'da, gizli ve minimal klasik KNVM'lerde FDT ile kombine FDT ve 0 mg, 1 mg ve 4 mg İVTA'nın etkinliği karşılaştırılmaktadır. Benzer bir çalışma olan VERTACL çalışmasında ise koruyucu madde içermeyen triamsinolon asetonid kullanılmaktadır.

Günümüzde FDT uygulanan kliniklerin %70-90'ında FDT, İVTA ile kombine edilmektedir.<sup>24</sup> Bunun nedeni kombine tedavinin hem tek başına FDT'den, hem de tek başına İVTA'dan daha iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar vermesidir. Bununla birlikte, İVTA'nın sıklıkla glokom ve katarakt insidansının zaten yüksek olduğu yaşlı nüfusta uygulanması bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, gelecekte tedavinin daha çok FDT ile kombine veya tek başına daha selim steroid analogları veya VEGF baskılayıcıları etrafında şekilleneceği anlaşılmaktadır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Machemer R.: Five cases in which a depot steroid (hydrocortisone acetate and methylprednisolone acetate) was injected into the eye. *Retina*. 1996;16:166-167.
- Wang YS, Friedrichs U, Eichler W, et al.: Inhibitory effects of triamcinolone acetonide on bFGF-induced migration and tube formation in choroidal microvascular endothelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:42-48.
- Penfold PL, Wen L, Madigan MC, et al.: Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3125-3130.
- Kompella UB, Bandi N, Ayalamayajula SP.: Subconjunctival nano- and microparticles sustain retinal delivery of budesonide, a corticosteroid capable of inhibiting VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1192-1201.
- Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, et al.: Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1801-1807.
- Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:399-404.
- Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, et al.: Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology*. 1996;103:2099-2104.
- Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ, et al.: The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:283-290.
- Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al.: Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2003;110:681-686.
- Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ.: Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina*. 2004;24:900-904.
- Jonas JB.: Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:560-562.
- Chin HS, Park TS, Moon YS, et al.: Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25:556-560.
- Yeung CK, Chan KP, Chiang SW, et al.: The toxic and stress responses of cultured human retinal pigment epithelium (ARPE19) and human glial cells (SVG) in the presence of triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:5293-5300.
- Yeung CK, Chan KP, Chan CK, et al.: Cytotoxicity of triamcinolone on cultured human retinal pigment epithelial cells: comparison with dexamethasone and hydrocortisone. *Jpn J Ophthalmol*. 2004;48:236-242.
- Chandler DB, Rozakis G, de Juan E Jr, et al.: The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:686-690.
- McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, et al.: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1981;91:785-788.
- Hida T, Chandler D, Arena JE, et al.: Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol*. 1986;101:190-195.
- Young S, Larkin G, Branley M, et al.: Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29:2-6.
- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al.: Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:336-340.
- Degenring RF, Jonas JB.: Serum levels of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:1142-1143.
- Avci R, Kaderli B, Akalp FD.: Intravitreal triamcinolone injection for chronic diffuse diabetic macular oedema. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:27-32.
- Massin P, Audren F, Haouchine B, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*. 2004;111:218-224.
- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-927.
- Jonas JB.: Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:645-663.
- Jonas JB, Degenring R, Kreissig I, et al.: Safety of intravitreal high-dose reinjections of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:1054-1055.
- Smithen LM, Ober MD, Maranan L, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:740-743.
- Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al.: Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:993-998.
- Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, et al.: Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology*. 2005;112:139-143.

29. Westfall AC, Osborn A, Kuhl D, et al.: Acute endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1075-1077.
30. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al.: Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Retina.* 2003;23:686-691.
31. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al.: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:791-796.
32. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al.: Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1279-1282.
33. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S.: Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1064-1067.
34. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, et al.: Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology.* 2004;111:244-249.
35. Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, et al.: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1995;23:293-298.
36. Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, et al.: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1998;26:277-281.
37. Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, et al.: Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularization after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:527-529.
38. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, et al.: Intravitreal triamcinolone acetate for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:462-468.
39. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF.: Factors influencing visual acuity after intravitreal triamcinolone acetate as treatment of exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1557-1562.
40. Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, et al.: Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:218-222.
41. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al.: A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetate for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:667-673.
42. Jonas JB, Spandau UH, Kamppe BA, et al.: Follow-up after intravitreal triamcinolone acetate for exudative age-related macular degeneration. *Eye.* 2007;21:387-394.
43. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2003;110:1517-1525.
44. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L.: Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2005;112:301-304.
45. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, et al.: Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:344-347.
46. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Barile S, et al.: Photodynamic therapy and high-dose intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: 1-year outcome. *Retina.* 2006;26:602-612.
47. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U.: Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:14-22.
48. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U.: Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:638-645.
49. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, et al.: Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology.* 2006;113:2243-2250.
50. Bressler NM: Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group . Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:198-207.
51. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:541-560.
52. Agurto-Rivera R, Diaz-Rubio J, Torres-Bernal L, et al.: Intravitreal triamcinolone with transpupillary therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. A randomized controlled pilot study [ISRCTN74123635]. *BMC Ophthalmol.* 2005;255:27-33.
53. Arevalo JF, Garcia RA, Mendoza AJ.: Indocyanine green-mediated photothrombosis with intravitreal triamcinolone acetate for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:1180-1185.
54. Arevalo JF, Mendoza AJ, Fernandez CF.: Indocyanine green-mediated photothrombosis with and without intravitreal triamcinolone acetate for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a pilot study. *Retina.* 2005;25:719-726.
55. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, et al.: Choroidal neovascular membrane inhibition in a laser treated rat model with intraocular sustained release triamcinolone acetate microimplants. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1032-1037.