

Oftalmolojide İntravitreal Triamsinolon Asetonid Kullanımı

Fatih Özcura (*)

ÖZET

Triamsinolon asetonid (TA) süspansiyon formunda bir kortikosteroid olup oftalmolojide özellikle son 4-5 yıldır retinanın neovasküler, ödematöz ve proliferatif hastalıklarında intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Eksüdatif tipteki yaşa bağlı maküler dejenerasyon, diabetik maküler ödem ve retinal ven tıkanıklıkları başta olmak üzere birçok hastalıkta uygulanmaktadır. Kortikosteroide bağlı olarak gelişen geçici göz içi basınç yükselmeleri ve katarakt oluşması gibi yan etkilerin yanında enjeksiyona bağlı olarak gelişen endoftalmi, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Elde edilen olumlu sonuçların ortalama olarak 3-6 ayda kaybedilmesi yöntemin en büyük dezavantajı olarak görülmektedir. İntravitreal TA enjeksiyonunun etkinliğini artırmak için vitreustaki yarılanma ömrünü uzatacak ve stabil TA konsantrasyonu sağlayacak implantlar üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Triamsinolon asetonid, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, diabetik maküler ödem, santral retinal ven tıkanıklığı, retina ven dal tıkanıklığı.

SUMMARY

Intravitreal Triamcinolone Acetonide Usage in Ophthalmology

Triamcinolone acetonide (TA) is a corticosteroid of suspension form that has been used in intravitreal injection for neovascular, edematous and proliferative disorders of retina especially for the past 4 to 5 years in ophthalmology. It has been used in many disorders especially exudative age related macular degeneration, diabetic macular edema and retinal vein occlusions. Besides the side effects such as transient intraocular pressure elevation and cataract formation, such complications as endophthalmitis which stems from infection, vitreous hemorrhage and retinal detachment associated with injection may appear. Loss of positive results in nearly 3 or 6 months seems the most important disadvantage of procedure. To increase effectiveness of intravitreal TA injection, studies which will prolong half-life and provide stable TA concentration in vitreous are continuing on implants.

Key Words: Triamcinolone acetonide, age related macular degeneration, diabetic macular edema, central retinal vein occlusion, branch retinal vein occlusion.

(*) Yrd. Doç. Dr., Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi, 43100 Kütahya
E-posta: fatihozcura@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 02.02.2006
Kabul Tarihi: 13.07.2006

Kortikosteroidler (glükokortikoidler ve mineralokortikoidler) insan vücudunda adrenokortikotropik hormon (ACTH) kontrol mekanizmasıyla adrenal glanddan sentezlenen hormonlardır. Adrenal glandın hayat için temel organlardan biri olduğu 1850'lerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Zimmermann' a göre 1856'da Brown-Sequard'ın yaptığı çalışmada adrenalektomi yapılan hayvanların hayatını sürdüremediği görülmüştür (1).

Kortikosteroidler 1930'lu yıllarda vücut sıvıları ve dokularda elde edilmiştir. Klinik olarak tedavi amaçlı kullanımında ilk yararlı sonuçlar 1949'da romatoid artritli hastalarda görülmüş ve bundan sonra diğer birçok hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır (1).

Kortikosteroidlerin göz hastalıklarında ilk kullanımı 1950 yılında olmuştur. Diğer antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan tedaviye dirençli inflamatuvar göz hastalıklarında kortikosteroidler ile tedaviye dramatik cevaplar elde edilmiştir (1).

Kortikosteroidler kortizol, kortizon ve kortikosteron gibi adrenal glandda yapılan doğal kortikosteroidler ve bunların kimyasal halka yapısında yapılan modifikasyonla elde edilen prednison, prednisolon, deksametazon, betametazon, triamsinolon, florometalon gibi sentetik kortikosteroidler olarak iki gruba ayrılabilirler. Kimyasal halka yapısının değiştirilerek sentetik kortikosteroidlerin elde edilmesindeki amaç, antiinflamatuvar etkinliklerinin artırılması, istenmeyen yan etkilerin azaltılması ve bunun yanında değişik hastalıklarda fayda sağlayabilecek çeşitli farmakokinetik tercihleri kazandırmaktır (1).

Kortikosteroidler hedef dokularda sitoplazma içindeki steroid reseptörlerine bağlanmakta ve sonuçta sentezlenen spesifik proteinler ile etkilerini göstermektedirler. Antiinflamatuvar etkilerini şu mekanizmalarla yapmaktadır:

1. Kan damarlarında daralma ve vasküler geçirgenliğin azalmasıyla hedef bölgede sıvı, protein ve inflamatuvar hücrelerin geçişinin azalması
2. Polimorfonükleer lökosit, mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonunu inhibe etmesi
3. T lenfosit (doz arttıkça B lenfositlerde), eozinofil ve monositlerin dolaşımdaki sayısını azaltması
4. Makrofaj migrasyonunu inhibe etmesi
5. Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek fosfolipidlerden araşidonik asit ve bundan da prostoglandin ve lökotrienlerin oluşumunu engellemesi (1).

Glükokortikoid reseptörleri iris, siliyer cisim, kornea, sklera, trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve retinada bulunmuştur (1).

Kortikosteroidlerin göz hastalıklarında ihtiyaca göre topikal, subkonjonktival, subtenon, intravitreal enjeksiyon, oral ve parenteral uygulanma yolları vardır. Topikal uygulamada solüsyon, süspansiyon ve merhem formları vardır. Kortikosteroidlerin fosfat ve hidroklorid şeklinde preparasyonları nispeten hidrofildir ve suda çözünürlüğü fazladır, bununla birlikte asetat ve alkol formları daha hidrofobik ve yağda çözünürlüğü fazladır (1).

Kortikosteroidlerin topikal uygulanması ön segment hastalıklarında etkilidir ancak ciddi inflamasyon durumlarında etkiyi artırmak için subkonjonktival enjeksiyon yapılabilir. Ön ve arka üveitler gibi daha ciddi inflamasyonlarda subtenon enjeksiyonlar uygulanabilir. Bazı optik nöritler ve arka üveitlerde ise sistemik olarak verilebilirler (1).

Triamsinolon asetonid (TA) tıpkı diğer steroidler gibi inflamasyonu, vasküler geçirgenliği ve fibrovasküler proliferasyonu azaltır. Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostoglandin ve lökotrienler için prekürsör olan araşidonik asit salınımını önler. Aynı zamanda vasküler endotelial growth faktör (VEGF) üretimini de azaltır (2).

TA süspansiyon formunda bir kortikosteroid olup üveitlerde ve postoperatif kistoid maküler ödemde periorbital enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır (3). İlk olarak Machemer deneysel olarak intravitreal TA'nın (IV-TA) intraoküler proliferasyon üzerine faydalı etkisini göstermiş ve bundan sonra IVTA uygulaması deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır (4). IV-TA'nın proliferatif vitreoretinopati, retinal neovaskülarizasyon, eksüdatif yaşa bağlı maküler dejenerasyon (YBMD), santral retinal ven ve ven dal tıkanıklığına bağlı maküler ödem, postoperatif kistoid maküler ödem, diabetik maküler ödem (DMÖ), sempatik oftalmi, oküler histoplazmosis sendromu, üveitler, proliferatif diabetik retinopati (PDR), idyopatik jukstafoveal telenjektazi, birdshot retinokoroidopati, Vogt-Koyanagi-Harada Sendromuna bağlı seröz retina dekolmanı tedavisinde kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur (5-17). IVTA kullanım alanı bu kadar geniş olmakla birlikte temel olarak eksüdatif YBMD, diabetik retinopati (DR) ve retinal ven tıkanıklıkları en sık olarak uygulandığı hastalıklardır.

Yaş Bağlı Maküler Dejenerasyon

YBMD batı ülkelerinde ve özellikle 65 yaş üzeri toplumda legal körlüklerin önde gelen sebebidir. Hastalığın drusenler ve retina pigment epitel değişiklikleriyle karakterize noneksüdatif ile yeni damar oluşumlarıyla karakterize eksüdatif olmak üzere iki formu vardır. Eksüdatif form diğerine nazaran daha az sıklıkta görülme-

sine rağmen daha ciddi görme kayıplarıyla seyretmektedir (18).

Ciddi görme kayıplarına yol açan ekssüdatif YBMD tedavisinde çok merkezli, randomize klinik çalışmalar argon veya kripton laser ile fotokoagülasyonun faydasını göstermiş olmakla birlikte bu tedavi ancak vakaların küçük bir yüzdesinde (%5-14) uygun kullanım alanı bulabilmektedir. Hastaların daha büyük yüzdesindeki koroidal neovaskülarizasyonlar (CNV) sınırları tam olarak çizilemeyecek (gizli-occult) şekilde veya subfoveal yerleşimli olup laser fotokoagülasyona uygun değildir (19). IVTA vakaların bu büyük çoğunluğu hedef alınarak ekssüdatif YBMD'li hastalarda uygulanmaya başlamış ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Challa ve ark. laser fotokoagülasyona uygun olmayan 30 jukstafoveal ve subfoveal CNV'si olan hastaya IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve görme keskinlikleri üzerinde faydalı etki elde ettiklerini bildirmişlerdir (20). Danis ve ark. laser fotokoagülasyona uygun olmayan 27 subfoveal veya okült CNV'li hastanın 16'sına IVTA enjeksiyonu yapmışlar, 11 hastayı ise gözlem altında tutarak kontrol olarak kullanmışlardır. Altı aylık gözlem sürecinde IVTA enjeksiyonu yapılan gözlerde kontrollere oranla anlamlı olarak görme keskinliğinin daha iyi olduğunu ve fundus fotoğrafı ve anjiografilerinin daha stabil seyrettiğini bildirmişlerdir (19). Jonas ve ark. da ekssüdatif YBMD'li 71 gözde IVTA enjeksiyonu ile ilk 3 ayda görme keskinliğinin enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (21). Bununla birlikte Gillies ve ark.nın yaptığı çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada bir yıllık gözlem sonucu IVTA enjeksiyonu yapılan ve kontrol grup gözler arasında görme kaybı riski yönünden anlamlı fark bulunamamıştır (22).

Ekssüdatif YBMD'de IVTA enjeksiyonu tek başına kullanılabildiği gibi diğer tedavilerle kombine olarak da kullanım alanı bulmuştur. Spaide ve ark. ekssüdatif YBMD'li gözlerde başlangıçta vertoporfirin ile yapılan fotodinamik tedavinin IVTA enjeksiyonu ile kombine edilmesinin görme keskinliğinde anlamlı artış sağlaması yanında fotodinamik tedaviyi tekrarlama sayısını da belirgin olarak azalttığını bildirmişlerdir (23,24). Augustin ve Schmidt-Erfurth'da 184 ekssüdatif YBMD'li daha geniş bir seride vertoporfirin ile yapılan fotodinamik tedaviyi IVTA enjeksiyonu ile kombine etmiş ve Spadie ve ark.nın bulgularına benzer şekilde IVTA enjeksiyonu ile fotodinamik tedavi sonuçlarının daha iyiye gideceğini ve fotodinamik tedavi tekrarlanma sayısının azalacağını belirtmiştir (25).

Agurto-Rivera ve ark. ise ekssüdatif YBMD'li hastalarda transpupiller termal tedaviyi IVTA enjeksiyonu ile kombine edip sadece transpupiller termal tedaviyi alan

hastalarla karşılaştırmışlar ve sonuç olarak kombine tedavi ile daha iyi sonuç alındığını bildirmişlerdir (26).

Diabetik Retinopati

DR'de IVTA enjeksiyonu hem neovasküler oluşumları geriletmede hem de DMÖ tedavisinde kullanılmakla birlikte ağırlıklı olarak DMÖ tedavisi için kullanılmaktadır.

İlk olarak 2001 yılında Jonas ve ark. 29 makülayı içine alan traksiyonel retina dekolmanlı PDR hastasına pars plana vitrektomi (17'sine sliken enjeksiyonu da yapılmış) ameliyatı bitiminde IVTA uygulamışlar ve ortalama olarak 1.4 aylık gözlem döneminden sonra bu vakaların 26'sının (%89.7) yatışık olarak kaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastaların 12'sinde ameliyat öncesi iris neovaskülarizasyonu varken takip dönemi sonunda bunların hepsinde gerileme olduğunu söylemişlerdir. Jonas ve ark. bu sonuçlara dayanarak PDR tedavisinde IVTA'nın faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (27). Jonas ve ark. benzer çalışmayı kontrol gurubu ile karşılaştırarak yaptıklarında ise pars plana vitrektomi bitiminde IVTA uygulaması yapılan hastaların yapılmayanlara göre postoperatif retina dekomani, tekrar pars plana vitrektomi geçirme oranları, postoperatif ftizis bulbi gelişmesi ve postoperatif görme keskinlikleri yönünden anlamlı fark olmadığını söylemişlerdir (14). Karaçorlu ve ark. ise 52 yaşında optik disk neovaskülarizasyonu bulunan PDR'li bir hastada IVTA enjeksiyonu sonrası optik disk neovaskülarizasyonunun belirgin olarak gerilediğini bildirmişlerdir (28).

DMÖ tedavisinde IVTA enjeksiyonu da ilk olarak 2001 yılında uygulanmıştır. Jonas ve Söfker 73 yaşında, grid laser fotokoagülasyon yapılmasına rağmen diffüz DMÖ hali devam eden ve görme keskinliği 0.25 ten 0.10'a düşen hastaya IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve beş aylık takip döneminde görme keskinliğinin 0.10'dan 0.40'a çıktığını göstermişlerdir. Bu sonuca dayanarak konvansiyonel laser tedavisine cevapsız DMÖ olgularında IVTA enjeksiyonunun yeni bir tedavi modalitesi olabileceğini söylemişlerdir (29). Martidis ve ark. öncesinde en az iki seans yapılan laser fotokoagülasyon tedavisine cevap vermeyen klinik anlamlı maküla ödemli 16 olguya IVTA uygulamışlar ve 1 ile 3. ay sonunda olguların ortalama görme keskinliklerinin 2.4 Snellen sırası arttığını saptamışlardır. Altıncı ay takibini tamamlayan 8 olgunun ortalama görme keskinliklerindeki düzelme ise 1.3 Snellen sırası olarak bildirilmiştir (30). Jonas ve ark. diffüz DMÖ'sü olan 20 olgunun 26 gözüne IVTA uygulamışlar ve bu olguları retrospektif olarak oluşturulan, maküler grid laser fotokoagülasyon geçiren 16 olgu ile karşılaştırmışlardır. Maküler grid laser fotokoagülasyon

geçiren kontrol grubunun görme keskinliklerinde anlamlı değişiklik olmazken IVTA uygulanan olguların ortalama görme keskinliklerinde 6. 10. hafta ile 5. 6. ayda anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (31). Sutter ve ark.nın yaptığı prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 43 olgunun 69 gözü iki gruba ayrılmış ve 34 göze IVTA uygulaması yapılırken kontrol grubu olarak alınan 35 göze ise subkonjonktival salin enjeksiyonu yapılmıştır. Üç aylık takip sonunda IVTA uygulaması yapılan olguların görme keskinlikleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (32).

Massin ve ark.nın yaptığı benzer bir çalışmada ise IVTA uygulaması ile görme keskinliğinde artış görülmemiş ancak 4 ve 12. hafta kontrolünde "optical coherence tomography (OCT)" ile yapılan maküla kalınlığı ölçümlerinde enjeksiyon öncesine göre anlamlı oranda düşme saptanmıştır. Massin ve ark. görme keskinliğinde artış olmamasında DMÖ süresinin ve maküladaki kapiller oklüzyonun etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada olguların DMÖ süreleri 23-72 ay arasında değişmekteymiş. Kapiller oklüzyonun tedavi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiş ancak kapiller oklüzyonun derecesi belirtilmemiştir (33). Mansour ve ark.nın diabetes mellituslu hastalarda yaptığı çalışmada foveal avasküler zon çapının 1000 mikrometrenin üzerinde olduğu gözlerde görme prognozunun anlamlı ölçüde kötü olduğu gösterilmiştir (34).

DMÖ tedavisinde IVTA enjeksiyonu lasere dirençli olgularda uygulanabildiği gibi primer olarak da uygulanabilmektedir. Karaçorlu ve ark. öncesinde laser fotokoagülasyonu uygulanmamış DMÖ'lü 12 hastaya primer olarak IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve 6 ay sonunda 10 hastanın enjeksiyon öncesine göre düzelmiş görme keskinliğini idame ettirdiğini bildirmişlerdir (35). Özkırış ve ark. da benzer şekilde öncesinde laser fotokoagülasyonu uygulanmamış DMÖ'lü 48 hastaya primer IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve 7,5 aylık ortalama takip süresinde 41 hastanın görme keskinliğinin enjeksiyon öncesine göre artmış olduğunu söylemişlerdir (36).

IVTA enjeksiyonu ile tedavi edilen olgularda yaşanan en önemli dezavantaj etkinin geçici olması ve sonunda nükslerle karşılaşılmasıdır. Olguların ortalama görme keskinlikleri genellikle 1 ve 3. ayda artmakta, daha sonra ise azalma eğilimine girmektedir. Görme keskinliğindeki bu azalmaya paralel olarak, OCT ölçümlerinde elde edilen düşüşler enjeksiyon öncesi değerlere doğru yönelmekte, fundus flöresein anjiyografide (FFA) ise ödem tablosu geri gelmektedir (29, 30-32).

Lam ve ark.nın DMÖ'lü 17 olgunun 18 gözüne IVTA uyguladıkları çalışmada, olguların enjeksiyon öncesi OCT ile ortalama santral maküler kalınlıkları 552 mikrometre olarak saptanmış ve enjeksiyon sonrası olguların ortalama santral maküler kalınlıklarındaki en fazla azalma 3. ayda ortalama 326 mikrometre olarak bildirilmiştir. Üçüncü aydan sonra ortalama santral maküler kalınlık artmaya başlamış ve 6. ayda 427 mikrometre olduğu görülmüştür (37). Ciardella ve ark.nın 22 olgunun 30 gözü üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada da enjeksiyon öncesi ortalama santral maküler kalınlık 476 mikrometre iken enjeksiyon sonrası 1. ayda 277 mikrometre, 3. ayda 255 mikrometre olarak saptanmış, altıncı ayda ise artma eğilimine girerek 331 mikrometre olduğu bildirilmiştir (38). Jonas ve ark.nın yaptığı çalışmada ise olguların IVTA uygulaması sonrası FFA'da saptanan flöresein sızıntısının enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmektedir (31).

IVTA uygulamasıyla maküler ödemin gerilemesi yanında sert eksudaların da azaldığı bildirilmektedir. Ciardella ve ark. DMÖ nedeniyle IVTA enjeksiyonu yaptıkları 30 gözün hepsinde sert eksuda sayısı ve boyutlarının azaldığı bildirilmektedir (38). Khairallah ve ark. ise öncesinde laser fotokoagülasyon tedavisi görmemiş ve foveası masif sert eksudalarla kaplı 12 diabetik hastaya primer olarak IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve ortalama 8 aylık takip sonunda 6 hastadaki sert eksudaların tamamen, 6'sında ise kısmen gerileme olduğunu bildirmişlerdir (39).

Retinal Ven Tıkanıklıkları

Literatürde hem santral retinal ven tıkanıklarında (SRVT) hem de retinal ven dal tıkanıklıklarında (RVDT) IVTA enjeksiyonu yapıldığı bildirilmektedir.

SRVT'de IVTA enjeksiyonu ilk olarak 2002 yılında Greenberg ve ark. tarafından bildirilmiştir. Greenberg ve ark. iki hafta önce SRVT geçiren ve görmesi 20/400 olan hastaya IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve enjeksiyon sonrası 3. ayda görmenin 20/30'a kadar çıktığını ve başlangıçta OCT ile ölçülen maküler kalınlığın 589 mikrometreden normal sınırlara gerilediğini söylemişlerdir. Bununla birlikte 6. ay sonunda hastanın tablosu nüks etmiş, görme ve maküler kalınlık enjeksiyon öncesi değerlere geri dönmüştür (40). Aynı yıl Jonas ve ark. da bilateral SRVT'si olan hastanın her iki gözüne 10 haftalık aralarla IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve görme keskinliğinde artış ve maküler ödemde gerileme olduğunu bildirmişlerdir (41). Park ve ark.nın yaptığı çalışmada da ortalama SRVT gelişme süreleri 15.4 ay olan 10 göze IVTA enjeksiyonu ile ortalama 4.8 aylık takip sonunda enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak görme keskinliğinde artış ve OCT değerlerinde gerileme bildirilmiştir (42). Ip ve ark. ise IVTA enjeksiyonu yapılan 8'i iskemik, 5'i noniskemik SRVT'li hastanın 6 aylık takibi so-

nunda noniskemik hastaların görme keskinliğinde anlamlı artış görürken iskemik SRVT'li hastalarda anlamlı fark olmadığını söylemişlerdir (43).

Bashshur ve ark. ise IVTA enjeksiyonu yapılan 20 noniskemik SRVT'li hastayı retrospektif olarak oluşturulmuş sadece gözlem yapılan kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve 10-12 aylık takip sonunda görme keskinliklerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düzelme gösterdiğini bildirmişlerdir (44). Sonuçta noniskemik SRVT'li hastalarda IVTA enjeksiyonu ile faydalı sonuçlar alınmakta olup bu konuda henüz yayınlanmış prospektif, kontrollü, geniş seriler yoktur.

RVDT'de IVTA enjeksiyonu ise 2004 yılında Chen ve ark. tarafından yapılmıştır. Chen ve ark. RVDT'ye bağlı iskemik maküler ödemi olan hastaya IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve 3 ay sonunda görme keskinliğinin arttığını, maküler ödemin gerilediğini bildirmişlerdir (45). Jonas ve ark. IVTA enjeksiyonu yapılan 10 RVDT'li hastayı 18 kontrol hasta ile karşılaştırmışlar ve 2 ay sonunda IVTA enjeksiyonu yapılanların görme keskinliğinde anlamlı artış bildirmişlerdir (46). Özkırış ve ark. ise RVDT'ye bağlı maküler ödemi olan 15 hastaya primer olarak IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve bu hastaları laser fotokoagülasyonu geçiren hastalarla karşılaştırmışlardır. Sonuçta görme keskinliklerinin 1, 3 ve 6 ay sonunda IVTA enjeksiyonu yapılan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu söylemişlerdir (47). RVDT'de IVTA enjeksiyonunun faydası ile ilgili olarak bu örneklerde olduğu gibi küçük vaka serileri olmakla birlikte prospektif, kontrollü, geniş seriler yoktur (48, 49).

Doz ve Etki Süresi

Literatürdeki yayınlar incelendiğinde IVTA enjeksiyonunda kullanılan dozun 1-25 mg arasında değiştiği görülmekle birlikte en sık uygulanan doz 4 mg'dır. Dört mg'lık doz ticari 40 mg/1 ml'lik TA ampüllerinden 0.1 ml alınmasıyla kolayca elde edilebilmektedir. Yayınlarında 20-25 mg/0.2 ml olarak maksimum doz uygulayan Jonas ve ark. ise bu dozu TA ampülünü sedimente ederek elde ettiğini söylemektedirler (5).

Son 4-5 yıldır özellikle klasik tedavilere dirençli neovasküler, ödematöz hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaya başlayan IVTA enjeksiyon yöntemi oldukça yüz güldürücü sonuçlar ortaya koymasına rağmen yaklaşık olarak 3-6 ay sonra olguların önemli bir kısmında nükslerin görülmesi bu yöntemin en önemli dezavantajı olarak görünmektedir.

Etkinin geçici olması ve nükslerin ortaya çıkması TA'nın vitreustan elimine olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Schindler ve ark.nın 0.5 mg, Scholes ve ark.nın 0.4

mg TA'yı vitrektomi yapılmayan tavşan gözlerine enjekte ederek yaptıkları çalışmalarda vitreusta TA kristallerinin saptanma süresi sırasıyla ortalama 41 ve 23.3 gün olarak bildirilmiştir. Schindler ve ark.nın çalışmasında kolorimetrik yöntemle, Scholes ve ark.nın çalışmasında ise "high-performance liquid chromatography (HPLC)" yöntemiyle deneklerin gözlerinden alınan örnekler üzerinde yapılan incelemede, Schindler ve ark. direk gözlemlerle elde ettiği sonuçlara paralel sonuçlar bulurken, Scholes ve ark. HPLC ile yaptığı analizde IVTA'nın yarılanma ömrünü 1.6 gün olarak bulmuş ve ilginç olarak kromatografik olarak TA'nın vitreustan temizlenmesinin klinik olarak gözlemlenmesinden daha hızlı olduğu gibi bir sonuç ortaya koymuşlardır. Schindler ve ark.nın çalışmasında ayrıca IVTA eliminasyonu vitrektomili ve vitrektomi+lensektomili gözlerde değerlendirilmiş ve TA'nın klinik olarak gözlemlenmesi sırasıyla 16.8, 6.5 gün olarak saptanmıştır. Bu sonucu vitrektomili gözlerde normal gözlere göre vitreus vizkozitenin azalmasına ve kortikosteroid kristallerinin daha fazla sirkülasyona uğramasıyla açıklamışlardır. Vitrektomiye ilaveten lensektomi yapılmasıyla da kristallerin eliminasyonunun ön kamara açısı yoluyla daha da fazla artacağını söylemişlerdir (50, 51).

Beer ve ark.nın biri vitrektomili toplam beş olgu üzerinde 4 mg IVTA uygulaması ile ilgili yaptığı çalışmada, ön kamara örnekleri olarak TA eliminasyonunu araştırmışlar ve sonuçta vitrektomi yapılmayan gözlerde IVTA'nın yarılanma ömrünü 18.6 gün, vitrektomili gözde ise 3.2 gün olarak bulmuşlardır. TA konsantrasyonunun beş yarılanma ömrü sürdürülebileceği varsayımıyla da TA'nın vitreusta 93 gün kalacağını söylemişlerdir (52). Mason ve ark.nın altı vitrektomi yapılmayan gözde 4 mg IVTA enjeksiyonu ile intravitreal konsantrasyonu ölçmeye çalıştıkları çalışmada, enjeksiyon sonrası dönemde olgulara yapılan terapötik pars plana vitrektomi esnasında vitreus ve aköz humor örneği alınarak HPLC yöntemiyle analiz yapılmış ve 2.75 aya kadar vitreusta TA saptanabileceği bildirilmiştir (53). Bu iki çalışmada çok küçük hasta grupları üzerinde yapılmakla birlikte elde ettiği sonuçlar klinik olarak ortalama görme keskinliklerinin azalmaya başladığı dönemle uyumluluk göstermektedir.

Audren ve ark.nın 33 hasta üzerinde yaptığı noninvaziv 4 mg IVTA'nın farmokokinetik-farmakodinamik çalışmasında, olguların OCT ile santral maküler kalınlık değerlendirilmeleri göz önüne alınmıştır. Bu çalışmada 4 mg IVTA'nın yarı ömrü 15.4 gün ve ortalama maksimum etki süresi 140 gün olarak bildirilmiştir (54). Jonas ve ark.nın yaptığı çalışmalar da ise 20-25 mg IVTA uygulaması ile 7-8 aya kadar etki elde edilebildiği ve 1.5 yıla kadar da alınan aköz humor örneğinde TA saptandı-

ğı bildirilmiştir. Jonas bu bulgulara dayanarak yüksek doz ile daha uzun süre etki sağlanabileceğini söylemektedir (55, 56).

Uzun süre vitreusa stabil ilaç konsantrasyonu sağlayacak implantlar ile elde edilen etkinin sürdürülmesi mümkün olabilir. Sentetik bir kortikosteroid olan flusisonon asetomidin şiddetli üveitlerin tedavisinde, vitreusa yavaş salınım yapan implantının yerleştirilmesiyle ortalama 10 ay (5-19 ay) inflamasyon bulgularının gerilediği, görme keskinliğinin arttığı ve aynı seviyede kaldığı bildirilmiştir (57). TA implantları ile ilgili olarak yayınlanmış tek çalışmada, Ciulla ve ark. rat gözlerinde oluşturdukları deneysel CNV modelinde, polivinil alkolle oluşturulan TA konsantrasyonları farklı üç tip mikroimplantın etkinliğini değerlendirmişlerdir. Otuzbeş günlük izlem sonunda üç tip mikroimplant ile de kontrol grubuna göre anlamlı olarak fibrovasküler proliferasyonun inhibe olduğunu görmüşler, mikroimplantlar arasında ise anlamlı fark saptamamışlardır (58). Tek doz IVTA enjeksiyonu ile 140 güne kadar etkinliğin sürdüğü gösterilmiş iken Ciulla ve ark.nın 35 günlük süreci kapsayan çalışmada daha invaziv olan implantları kullanmasının amacı tam olarak açık değildir. Aynı araştırmacı tarafından daha önce yapılan çalışmada, tek doz IVTA uygulaması ile deneysel CNV modelinde, fibrovasküler proliferasyonun inhibe olduğu gösterilmiş olup aynı sonucun daha invaziv olan mikroimplantlarla alınması, mikroimplantlara ait herhangi bir avantajı bize sunmamaktadır (59). Günümüzde TA implantları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

DMÖ tedavisinde, IVTA uygulamasıyla elde edilen başarıyı devam ettirmenin bir yolu da belirli aralıklarla yapılan enjeksiyonlardır. Literatürde aynı göze altı kereye kadar enjeksiyon yapıldığı bildirilmiştir (60). Tekrarlayan enjeksiyonlarda fayda-zarar ilişkisini göz önüne alarak yapılan her enjeksiyonda gelişebilecek komplikasyonları da gözardı etmemek gerekir.

Komplikasyonlar

IVTA uygulaması ile gelişebilecek komplikasyonları enjeksiyona bağlı ve kortikosteroide bağlı komplikasyonlar olarak ele alabiliriz. Enjeksiyon esnasında göze girebilecek mikroorganizmalara bağlı endoftalmi, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı intravitreal enjeksiyona bağlı olarak gelişebilecek muhtemel komplikasyonlardır. Göz içi basınç (GİB) artışı ve katarakt ilerlemesi ise kortikosteroidlere bağlı olarak gelişebilecek yan etkilerdir (60).

Moshfeghi ve ark.nın yaptığı çok merkezli, retrospektif çalışmada 922 IVTA enjeksiyonu sonrası 8 (%0.87) akut endoftalmi olgusu bildirilmiştir. Sekiz ol-

gunun üçü uygulanan tedavilere rağmen görmelerini kaybetmiştir. Olguların endoftalmi tedavisi öncesi ortalama görme keskinlikleri 20/1127 (20/60-ışık hissi) iken tedavi sonrası 20/400 (20/40-ışık hissi kaybı) olarak saptanmıştır. Endoftalmi gelişen 8 olgu risk faktörleri yönünden incelendiğinde beşinde DM olduğu, ikisinde TA enjeksiyonu için çok kullanımlık flakon kullanıldığı, birinde filtrasyon blebi olduğu ve birinde de blefarit olduğu görülmüş. DM hastalarında immunsupresyon olduğu ve hastalıklara duyarlılığın arttığı bilinmektedir. Çok kullanımlık TA flakonunun kullanıldığı iki endoftalmi olgusuna aynı gün, aynı flakondan enjeksiyon yapıldığı belirtilmiş ve daha sonra yapılan incelemede flakonun kontamine olduğu saptanmıştır. Bu nedenle enjeksiyonlarda flakonlar yerine tek kullanımlık ampüllerin kullanılması önerilmektedir. Filtrasyon blebi olan olgu için IVTA uygulaması sonrası artan basıncın blebte mikroperforasyonlara yolaçabileceği ve buralardan göz içine mikroorganizmaların girebileceği söylenmiş ayrıca bunun blebe bağlı gelişen geç başlangıçlı bir endoftalmi olabileceği de belirtilmiştir (61). Jonas'ın 520 IVTA enjeksiyonu yaptığı kendi vaka serilerinde ise bir olguda enfeksiyöz endoftalmi olduğu bildirilmiş ancak bu olgudaki endoftalmi IVTA uygulamasına bağlanmamış çünkü olgunun öncesinde geçirdiği katarakt cerrahisine ait paralimbal kornea kesisinin açık olduğu görülmüştür. Açık olan kesiden glob içine mikroorganizma inokülasyonu olabileceği göz önüne alınarak endoftalmi, IVTA uygulamasından daha çok bu nedene bağlanmıştır (62). Sutter ve ark.nın randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında IVTA enjeksiyonu yapılan 34 olgunun birinde enfeksiyöz endoftalmi geliştiği bildirilmiştir. Bu olguya uygulanan tedaviye olumlu yanıt alınmış ve sonrasında görme kaybı olmadığı bildirilmiştir (32).

Sutter ve Gilles ile Roth ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda IVTA enjeksiyonu sonrası nonenfeksiyöz endoftalmi (pseudoendoftalmi) tablosunun da görülebileceği bildirilmiştir. Nonenfeksiyöz endoftalmi tablosu enjeksiyonu takiben otuz dakika ile bir haftalık zaman süreci içinde gelişmekte ve tablo; vitreusta fundusun görülmesini engelleyecek bulanıklık olması, ön kamarada büyük çoğunlukla reaksiyon görülmemesi, ağrı ve şişlik olmaması, kültürlerin negatif olması ve antibiyotik tedavisi verilmeden kendiliğinden düzelme şeklinde tariflenmiştir. Böyle bir reaksiyonun nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber enjeksiyon maddesine bağlı toksik bir yanıt olabileceği düşünülmüştür (63,64).

DM vücutta immunsupresyona sebep olan bir hastalıktır ve bu nedenle DM hastalarında enfeksiyonlara duyarlılık artmıştır (65). Kortikosteroidlerin de immunsupresyon yapıcı etkileri bilinmektedir. Benz ve ark.ları DMÖ nedeniyle IVTA enjeksiyonu yapılan bir hastada

mycobacterium chelonae abscessus gibi nadiren oküler enfeksiyona neden olan bir mikroorganizmayla oluşan endoftalmi bildirmişlerdir. Bu hastaya uygulanan tüm tedavilere rağmen olumlu sonuç alınamamış ve enjeksiyondan üç ay sonra enükleasyon yapılmıştır. Bu mikroorganizmanın enjeksiyon esnasında göze inoküle olabileceği gibi daha çok oluşan immunsupresyona bağlı olarak endojen endoftalmi tablosu şeklinde ortaya çıktığı düşünülmüştür (66).

IVTA enjeksiyonu sonrası retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi nadir de olsa görülen komplikasyonlardır. Ciardella ve ark. DMÖ nedeniyle IVTA enjeksiyonu yaptığı 30 gözün iki tanesinde vitreus hemorajisi, Androudi ve ark. ise üveite bağlı maküla ödemi için IVTA enjeksiyonu yaptığı 20 gözün bir tanesinde retina dekolmanı bildirmiştir (38, 67). Degenring ve Sauder ise çeşitli endikasyonlarla IVTA enjeksiyonu yapılan 614 gözün üç tanesinde ön kamaraya vitreus prolapsusu olduğunu bildirmişlerdir. Bu gözlerin hepsi pseudofak olup birinde vitreus prolapsusu beraberinde intraoküler lens dislokasyonu da olmuş, bu nedenle pseudofak gözler vitreus prolapsusu ve intraoküler lens dislokasyonu riski de taşımaktadır (68).

IVTA enjeksiyonu sonrası enjeksiyona ait komplikasyonlar görülebileceği gibi daha sık karşılaşılan GİB artışı ve katarakt ilerleyişi gibi steroidle bağlı istenmeyen yan etkilerdir. Yapılan çalışmalarda IVTA enjeksiyonu sonrası %28-78 oranında GİB yükselme oranları bildirilmektedir. GİB yükselmelerinin hemen hemen tamamı optik sinir hasarı olmadan topikal antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alınabilmekte ancak nadir de olsa trabekülektomi gerektiren, dirençli GİB artışları da olabilmektedir. Dirençli GİB artışı olan olgularda trabekülektomiyle kombine olarak vitrektomi yapılabilenekte ve vitreustaki kortikosteroid kristalleri alınmaktadır (69, 70).

Jonas ve ark. IVTA uygulaması yaptıkları 71 olgunun 75 gözünde, 39 gözde (%52) GİB'in 21 mmHg üzerine çıktığını bildirmişlerdir. Bu olguların 6'sında enjeksiyon öncesi açık açılı glokom öyküsü olup 4'ünde (%66.6) GİB 21 mmHg üzerinde saptanmıştır. Bu oran glokomu olmayan olgularla karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunamamış ancak glokomlu olguların az sayıda olmasının, yanıtıcı sonuç verebileceği söylenmiştir. GİB yükselmesi görülen olgulardan biri hariç tümünde topikal antiglokomatöz tedavi ile normal değerlere ulaşılmıştır. Öncesinde açık açılı glokom hikayesi olan olgulardan birinde GİB 60 mmHg üzerine çıkmış ve verilen maksimum tıbbi tedaviye rağmen yeterli GİB düşüşü sağlanamamıştır. Bu olguya filtasyon cerrahisi uygulanmış ve GİB normal değere gerilemiştir. Aynı çalış-

mada olgulardan 4'üne 3.5-5 aylık aralarla ikinci IVTA uygulaması yapılmış. Bu olgulardan 3'ünde (%75) GİB yükselmesi görülmüş ve bu olguların hepsinde ilk enjeksiyon sonrası GİB yükselmesi görülen olgularmış. Jonas buna dayanarak eğer ilk enjeksiyonda GİB yükselmesi görülüyorsa sonraki enjeksiyonlarda da görülmesinin çok yüksek bir ihtimal olduğunu söylemektedir (71).

Steroidle bağlı bir diğer olumsuz etki katarakt ilerlemesidir. Gillies ve ark.nın randomize, plasebo kontrollü ve nispeten daha fazla hasta üzerinde yaptığı çalışmada, iki yıl sonunda %24.2 oranında katarakta ilerleme olduğu bildirilmiştir (72). Üç ile 6 ay gibi daha kısa takip süreleri ile yapılan çalışmalarda; Lam ve ark. 2/12 (%17), Ciardella ve ark. 2/30 (%15), Sutter ve ark. 1/27 (%4), Martidis ve ark. 1/8 (%13) katarakt ilerlemesi olduğunu bildirmişler, Massin ve ark. ise katarakt ilerlemesi olmadığını bildirmişlerdir (30,32,33,37,38). Takip süresinin uzamasıyla Gillies ve ark. çalışmasında olduğu gibi bu oranların artabileceği ve olgulara katarakt cerrahisi uygulanabileceği dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zimmerman TJ, Kooner K, Sharir M, Fechtner RD: Textbook of Ocular Pharmacology. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997, Chapter 6, 61-70.
2. Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini F, Ambesi M: Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. Semin Ophthalmol 2003;18(4):251-8.
3. Suckling RD, Maslin KF: Pseudophakic cystoid macular oedema and its treatment with local steroids. Aust N Z J Ophthalmol 1988;16(4):353-9.
4. Machemer R, Sugita G, Tano Y: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. Trans Am Ophthalmol Soc 1979;77:171-80.
5. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S: Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. Br J Ophthalmol 2000; 84(9): 1064-7.
6. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL: The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993;231(1):34-40.
7. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R: Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2003;87(4):462-8.
8. Ip MS, Kumar KS: Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2002;120(9):1217-9.
9. Chen SD, Lochhead J, Patel CK, Frith P: Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular oedema cau-

- sed by branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2004;88(1):154-5.
10. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF: Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):384-6.
 11. Jonas JB: Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of sympathetic ophthalmia. *Am J Ophthalmol* 2004;137(2):367-8.
 12. Rechtman E, Allen VD, Danis RP, Pratt LM, Harris A, Speicher MA: Intravitreal triamcinolone for choroidal neovascularization in ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):739-41.
 13. Degenring RF, Jonas JB: Intravitreal injection of triamcinolone acetonide as treatment for chronic uveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87(3):361.
 14. Jonas JB, Sofker A, Degenring R: Intravitreal triamcinolone acetonide as an additional tool in pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13(5):468-73.
 15. Alldredge CD, Garretson BR: Intravitreal triamcinolone for the treatment of idiopathic juxtafoveal telangiectasis. *Retina* 2003;23(1):113-6.
 16. Martidis A, Duker JS, Puliafito CA: Intravitreal triamcinolone for refractory cystoid macular edema secondary to birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol* 2001;119(9):1380-3.
 17. Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, Nussenblatt RB, Belfort R Jr: Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):572-4.
 18. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW: Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(1):311-7.
 19. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20(3):244-50.
 20. Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26(4):277-81.
 21. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R: Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87(4):462-8.
 22. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F: A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5):667-73.
 23. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L: Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110(8):1517-25.
 24. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L: Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112(2):301-4.
 25. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U: Verteporfin Therapy Combined with Intravitreal Triamcinolone in All Types of Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2005;14
 26. Agurto-Rivera R, Diaz-Rubio J, Torres-Bernal L, Macky TA, Colina-Luquez J, Papa-Oliva G, Jager RD, Martinez-Jardon S, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H: Intravitreal triamcinolone with transpupillary therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. A randomized controlled pilot study [ISRCTN74123635]. *BMC Ophthalmol* 2005;25;5:27.
 27. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S: Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;131(4):468-71.
 28. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, Alacali N: Regression of optic nerve head neovascularization in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone. Regression of diabetic optic disc neovascularization after intravitreal triamcinolone. *Int Ophthalmol* 2004; 25(2): 113-6.
 29. Jonas JB, Sofker A: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):425-7.
 30. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109(5):920-7.
 31. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):57-61.
 32. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC: Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;111(11):2044-9.
 33. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111(2):218-24.
 34. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R: Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina* 1993; 13(2): 125-8.
 35. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, Alacali N, Mudun B, Burumcek E: Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular oedema. *Eye* 2005; 19(4): 382-6.
 36. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, Tamcelik N, Mirza E: Intravitreal triamcinolone acetonide injection as primary treatment for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(6):543-9.
 37. Lam DS, Chan CK, Tang EW, Li KK, Fan DS, Chan

- WM: Intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema in Chinese patients: six-month prospective longitudinal pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32(6):569-72.
38. Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S: Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88(9):1131-6.
 39. Khairallah M, Zeghidi H, Ladjimi A, Yahia SB, Attia S, Zaouali S, Messaoud R: Primary intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic massive macular hard exudates. *Retina*. 2005;25(7):835-9.
 40. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E: Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):247-8.
 41. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF: Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(9):782-3.
 42. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S: Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(3):419-25.
 43. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, Scott IU, Altaweel MM, Blodi BA, Gangnon RE, Puliafito CA: Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(8):1131-6.
 44. Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, Jurdi FA, Haddad RS, Noureddin BN: Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(8):1137-40.
 45. Chen SD, Lochhead J, Patel CK, Frith P: Intravitreal triamcinolone acetonide for ischaemic macular oedema caused by branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(1):154-5.
 46. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF: Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye*. 2005;19(1):65-71.
 47. Ozkiris A, Evreklioglu C, Erkilic K, Ilhan O: The efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide on macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(1):96-101.
 48. Krepler K, Ergun E, Sacu S, Richter-Muksch S, Wagner J, Stur M, Wedrich A: Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(5):600-4.
 49. Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Sadaba-Echarri LM, Belzunce-Manterola A: Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2005;80(8):463-5.
 50. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93(4):415-7.
 51. Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF: Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol* 1985;103(10):1567-9.
 52. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M: Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110(4):681-6.
 53. Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ: Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina* 2004;24(6):900-4.
 54. Audren F, Tod M, Massin P, Benosman R, Haouchine B, Erginay A, Caulin C, Gaudric A, Bergmann JF: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(10):3435-41.
 55. Jonas JB: Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):560-2.
 56. Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, Kreissig I, Akkoyun I: Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):158-60.
 57. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P: Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000;107(11):2024-33.
 58. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Fronheiser M, Yuan P, Cox TA, Csaky KG, Robinson MR: Choroidal neovascular membrane inhibition in a laser treated rat model with intraocular sustained release triamcinolone acetonide microimplants. *Br J Ophthalmol* 2003;87(8):1032-7.
 59. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Hill TE: Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol* 2001;119(3):399-404.
 60. Ip MS: Intravitreal injection of triamcinolone: an emerging treatment for diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2004;27(7):1794-7.
 61. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, Kaiser RS, Bakri SJ, Maturi RK, Belmont J, Beer PM, Murray TG, Quiroz-Mercado H, Mieler WF: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(5): 791-6.
 62. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF: Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003;121(11):1663-4.
 63. Sutter FK, Gillies MC: Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003;87(8):972-4.
 64. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA: Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1279-82.
 65. Phillips WB 2nd, Tasman WS: Postoperative endophthalmitis in association with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1994;101(3):508-18.

66. Benz MS, Murray TG, Dubovy SR, Katz RS, Eifrig CW: Endophthalmitis caused by *Mycobacterium chelonae* abscessus after intravitreal injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2003;121(2):271-3.
67. Androudi S, Letko E, Meniconi M, Papadaki T, Ahmed M, Foster CS: Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005;13(2-3):205-12.
68. Degenring RF, Sauder G: Vitreous prolapse and IOL dislocation during intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 20:1-2
69. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R: Secondary chronic open-angle glaucoma after intravitreal triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5):729-30.
70. Kaushik S, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Singh R: Intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):758-60.
71. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R: Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):24-7.
72. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, Mitchell P, Zhu M, Hunyor AB: Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(3): 336-40.