

Klinik Araştırma

İntravitreal Uygulanan Bevasizumab, Ranibizumab ve Triamsinolon Asetonid Enjeksiyonlarının Göziçi Basıncına Etkileri

The Effects of Intravitreal use of Bevacizumab, Ranibizumab and Triamcinolone Acetonide Injections on Intraocular Pressure

Tayfun ŞAHİN ¹, Yelda Buyru ÖZKURT ², Mustafa DEMİR ³
Tuğba Genççağ AKAĞAN ⁴, Gökçen Baş ERATLI ⁵

1. Buldan Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göz Kliniği, Denizli
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz kliniği, İstanbul
3. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul
4. Aksaray Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Aksaray
5. Bakırköy Ali Rıza Mete-Niyazi Mete Kızılay Tıp Merkezi, Göz Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: İntravitreal uygulanan bevasizumab, ranibizumab ve triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının hastaların göz içi basıncı (GİB)'na olan etkilerini araştırmak.

Yöntem ve Gereçler: Şubat 2011-Mayıs 2011 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz kliniğine çeşitli retinal patolojiler (diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, koroidal neovaskularizasyon vs.) nedeniyle başvuran ve sonrasında intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya 20 bevasizumab (Grup 1), 20 ranibizumab (Grup 2) ve 20 triamsinolon (Grup 3) ilaç enjeksiyonu yapılan toplam 60 hasta dahil edildi. Olgular enjeksiyon öncesinde, enjeksiyon uygulandıktan sonra 1. günde, 1. haftada, 1. ve 3. aylarda değerlendirildi.

Bulgular: Olguların takip süresinde 3 grup arasında GİB'da preop, 1.gün, 1.hafta değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanmazken grup 3'te grup 1'e göre 1.ay GİB ortalaması (sırasıyla 18,85 mmHg, 14,25 mmHg) ve 3.ay GİB ortalaması (sırasıyla 19,20 mmHg, 14,45 mmHg) anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,01$). Göz içi basıncın zamana göre değişiminde sadece grup 3'de GİB'da zamanla anlamlı olarak artış olduğu saptandı ($p<0,01$); diğer 2 grupta göz içi basıncındaki değişiklik anlamlı bulunmadı.

Sonuç: İntravitreal uygulanan bevasizumab, ranibizumab ve triamsinolon asetonid çeşitli retinal patolojilerde kullanılan etkili ajanlar olmalarına rağmen triamsinolon asetonid GİB'ni yükseltebilmektedir. Bu yüzden intravitreal triamsinolon (İVTA) yapılan hastalar enjeksiyon sonrası dönemde yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: intravitreal enjeksiyon; göz içi basıncı (GİB); glaukom

ABSTRACT

Objective: To examine the effects of intravitreal use of bevacizumab, ranibizumab and triamcinolone acetonide injections on intraocular pressure.

Materials and Method: This study was conducted among the patients who applied intravitreal injection for various retinal pathologies (diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, choroidal neovascularization etc.) in Ophthalmology Clinics of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between February and May 2011. 20 bevacizumab (Group 1), 20 ranibizumab (Group 2) and 20 triamcinolone injected (Group 3) patients, 60 in total, were included in this study. The cases were examined before and after injections within the period of the first day, first week, first and third months.

Results: During the follow up period of cases, no significant change was found among three groups in terms of mean intraocular pressure average before the operation, within the first day and first week but in comparison to group 1, the average of intraocular pressure is found significant ($p<0,01$) in group 3 within the first (18,85 mmHg-14,25 mmHg) and third month (19,20 mmHg-14,45 mmHg). Depending on time, a significant intraocular pressure difference was found solely in group 3. A significant intraocular pressure increase was found in group 3 in course of time but no significant difference was found in other groups.

Conclusion: Although intravitreal use of bevacizumab, ranibizumab and triamcinolone acetonide are effective agents in various retinal pathologies, triamcinolone acetonide may increase intraocular pressure. Thus, patients who are treated with intravitreal triamcinolone should be followed up closely after injection.

Keywords: intravitreal injection; intraocular pressure; glaucoma

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Tayfun ŞAHİN

Yazışma Adresi: Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göz Kliniği, Denizli

Tel: +90 (506) 328 43 38

E-Posta: drtayfunsahin82@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 10.10.2016

Makalenin Kabul Tarihi: 14.10.2016

GİRİŞ

Kortikosteroidler prostoglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araziidonik asit yolunu inhibe ederek antienflamatuvar etki göstermektedirler. Ayrıca vasküler permabilite faktörü olarak bilinen VEGF üretimini de azaltmaktadır (1). Triamsinolon asetonidin deneysel olarak retinal damarlar ve kan-retina bariyerinin stabilizasyonunu sağladığı, kapiller geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (2). İVTA; proliferatif diyabetik retinopati, proliferatif vitreoretinopati, üveitte, koroidal neovaskularizasyonlarda (KNV), maküla ödeminde (retinal vasküler oklüzif hastalık, psödo-fakik kistoid maküla ödemi, diyabetik maküla ödemi (DMÖ)) tedavisinde ve neovasküler glokomda kullanılmıştır (3, 5). İVTA uygulamasının sık karşılaşılan komplikasyonları arasında glokom, endoftalmi, travmatik katarakt ve varolan kataraktın ilerlemesi, retinal yırtık, intravitreal hemoraji, psödohipopiyon, steril vitrit vardır (6).

Bevacizumab (Avastin/Altuzan, Genentech) insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış ve fare epitoplarının insanlara uygulanması ile fareden VEGF'ye karşı elde edilmiş monoklonal antikordur. İntravitreal uygulandığında yarılama ömrü 20 saattir. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotelial hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder (7). Bevasizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiyojenik ajandır (8).

Bevasizumab yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD)'li olgularda KNV'yi geri letmek amacıyla ruhsatsız olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bevasizumab'ın molekül ağırlığı 150 kDa olduğundan iç limitan membrandan retinaya, retina altı boşluğa ve retina pigment epiteline geçmesinde sorun olacağı düşünülmüştür. Fakat yaş tip YBMD'li bir olgunun intravitreal bevasizumab kullanımına cevap vermesinden sonra intravitreal kullanımı artmıştır (9). Bevasizumabın retinaya toksik olmadığına gösterilmesiyle intravitreal uygulama ile eksudatif YBMD, proliferatif diyabetik retinopati, DMÖ, ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi, psödo-fakik kistoid maküla ödemi, neovasküler glokom gibi patogenezinde VEGF'nin sorumlu olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (10). İntravitreal uygulamada üveitik reaksiyon, endoftalmi, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, vitre içi hemoraji gibi komplikasyonlar oluşabilir.

Ranibizumab (Lucentis, Genentech) 2006 yılında tüm neovasküler YBMD lezyonları için FDA onayı almış humanize rekombinant antikor parçasıdır ve tüm VEGFA izoformlarını inhibe etmektedir. Ranibizumab 48 kilodalton ağırlığındadır ve yarı ömrü 4 saattir (11). Teorik olarak intravitreal enjeksiyondan sonra ranibizumabın retinaya bevasizumabdan daha iyi penetre olduğu düşünülmektedir. Ranibizumabın VEGF bağlama afinitesi bevasizumabdan daha yüksek olmakla beraber bevacizumab 2 kat fazla VEGF bağlayabilmektedir (12).

İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu yan etki açısından güvenli bulunmakla birlikte, intraoküler enflamasyon sıklığı dikkat çekicidir. İridosiklit, vitritis ve üveit gibi yan etkiler %10-15 oranında ortaya çıkmaktadır (13).

Biz bu çalışmayı göz içine yapılan 3 ayrı ilacın karşılaştırmalı olarak GİB'na olan etkilerini kıyaslamak amacıyla yaptık

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu prospektif çalışmaya şubat 2011-Mayıs 2011 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz kliniğine çeşitli retinal patolojiler (diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklığı, koroidal neovaskularizasyon vs.) nedeniyle başvuran ve sonrasında intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar alınmıştır.

Çalışmaya 60 hastanın 60 gözü dahil edildi. 20 hastaya intravitreal bevasizumab (Grup 1), 20 hastaya intravitreal ranibizumab (Grup 2) ve 20 hastaya da intravitreal triamsinolon asetonid (Grup 3) uygulandı. Olgular enjeksiyon öncesinde, enjeksiyon uygulandıktan sonra 1. günde, 1. haftada, 1. ve 3. aylarda değerlendirildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikrobik muayene bulguları, göz tansiyonları (aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü), dilate göz dibi bulguları kaydedildi. Preoperatif dönemde hastaların her birinin renkli fundus fotoğrafları ve fundus anjiyografileri çekildi. Ayrıca hastalar sistemik hastalıklar yönünden sorgulandı (diyabetes mellitus, hipertansiyon vs.).

Çalışma öncesinde dış merkezde intravitreal tedavi uygulanan hastalar, enjeksiyon yapılacak gözde kontrolsüz oküler hipertansiyon veya glokom varlığı, floresein, triamsinolon, ranibizumab ve bevacizumab alerjisi mevcudiyeti, takibi zorlaştıran medikal problemlerin olması (felç, ciddi myokard enfarktüsü), idrarda gebelik testi pozitifliği, emziren bayan ve şiddetli kalp hastalığına ilişkin öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Hastaların intravitreal enjeksiyonları ameliyathane şartlarında yapıldı.

Pupilla dilate edildikten sonra hastaya topikal anestetik (propacain) damlatıldı. Hastaların kirpik, göz kapakları ve çevre dokular %10'luk povidon-iyodin ile boyandı. Sonrasında göz deliklisi ile örtülen her göz %5'lik povidon-iyodin ile ikişer dakika aralıklarla iki kez yıkandı. Kapaklar kapak ekartörü ile ekarte edildi sonrasında limbusun 3,5-4 mm gerisinden, alt temporal kadrandan vitreusa intravitreal Triamsinolon asetonid 4mg/0,1 ml (Sinakort-A 40mg/ml, İ.E Ulagay) veya Ranibizumab 0,5 mg /0,05 ml (Lucentis, Novartis, Genentech, San Francisco, CA) veya Bevasizumab 1,25mg/0,05 ml (Altuzan/Avastin, Roche, Genentech, San Francisco, CA) uygulanarak yapıldı. İşlem sonrası göz antibiyotikli damlayla (tobramisin) kapatıldı. Hastalar ertesi gün 1. haftada, 1. ve 3. aylarda çağrıldı. Takiplerden herhangi birinde GİB 21 mmHg üzerinde olan hastalara medikal tedavi başlandı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 15.0 versiyonu ve GraphPad InStat demo versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (minimum, maksimum, median gibi) yanı sıra kategorik değişken için Ki-kare test, üç grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalar için Dunn's test, beş farklı zamandaki ortalamaların karşılaştırılmasında Friedman test ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon rank test kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ (Wilcoxon rank test için 5'li karşılaştırmalarda $p<0,01$) düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

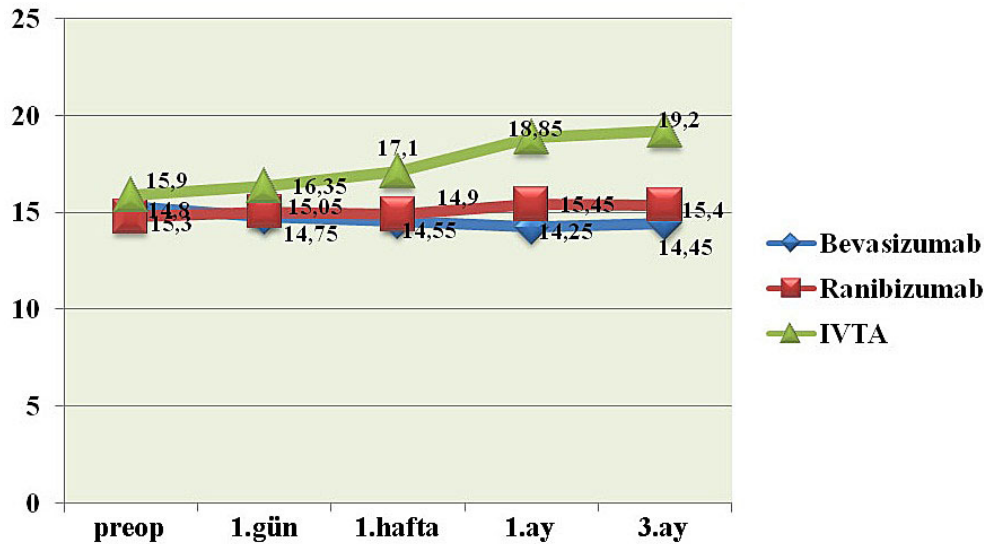
BULGULAR

Grup 1 hastalarının 13'üne koroidal neovasküler membran (KNVM), 4'üne maküler ödemin eşlik ettiği retinal ven dal tıkanıklığı, 1'ine maküler ödemin eşlik ettiği santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) ve 2'sine DMÖ nedeniyle intravitreal bevasizumab uygulanmıştır. Grup 2 hastalarının tamamına KNVM nedeniyle intravitreal ranibizumab uygulanmıştır. Grup 3 hastalarının 17'sine DMÖ, 3'üne ise maküler ödemin eşlik ettiği ven dal tıkanıklığı nedeniyle IVTA enjeksiyonu yapılmıştır. Üç grup arasında GİB'da preop, 1.gün, 1.hafta değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanmazken grup 3'de grup 1'e göre 1.ay GİB ortalaması ve 3.ay GİB ortalaması anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,01$). Grup 1 ile grup 3 arasında ve Grup 2 ile Grup 3 arasında GİB ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Göz içi basıncın zamana göre değişiminde sadece grup 3'de anlamlı farklılık bulundu. Grup 3'de göz içi basıncında zamanla anlamlı olarak artış olduğu saptandı; diğer 2 grupta göz içi basıncındaki değişiklik anlamlı bulunmadı (Tablo 1 ve Şekil 1).

Tablo 1: Gruplara göre göz içi basıncı.

	Grup 1 ort ss median			Grup 2 ort ss median			Grup 3 ort ss median			p
GİB preop	15,30	3,21	16,00	14,80	1,70	14,00	15,90	2,92	16,00	0,433
GİB 1.gün	14,75	3,70	14,00	15,05	1,64	15,00	16,35	2,93	16,00	0,225
GİB 1.hafta	14,55	3,66	14,50	14,90	2,20	15,00	17,10	3,34	16,50	0,058
GİB 1.ay	14,25	3,42	14,50	15,45	2,84	16,00	18,85	4,67	17,50	0,003*
GİB 3.ay	14,45	3,44	14,50	15,40	2,72	15,50	19,20	5,17	18,50	0,005*
P	0,547			0,502			0,0001**			

* $p<0,01$ ** $p<0,001$



Şekil 1: Gruplara göre göz içi basıncı ortalama değerler.

Grup 1 ve grup 2 hastalarının GİB seviyesi hiçbir zaman 21 mmHg'nin üzerine çıkmamış ve tedaviye gereksinimleri olmamıştır.

Grup 3 hastalarının 7'sinin takip süresinde GİB 21 mmHg'nin üzerinde seyretmiştir. 3 hastaya dorzolamid+timolol maleat kombinasyonlu ilaç başlanmış ve bu ilaçla hastaların GİB'leri kontrol altına alınmıştır. 4 hasta da ise dorzolamid+timolol maleatla hastaların GİB'inde yeterince düşüş olmamış ve hastalara bromonidine tartrat ikinci bir ilaç olarak başlanmıştır. Bu ilaçla hastaların GİB'leri kontrol altına alınmıştır. Medikal tedavi ile GİB yüksek olan tüm hastaların oküler tansiyonları kontrol altına alınabildi, hiçbir hastaya trabekülektomi uygulanmadı.

TARTIŞMA

Kortikosteroidler intraoküler inflamasyonu baskılamak ve damarlardan ektravazasyonu engellemek için kullanılmaktadır. Olası sistemik yan etkilerden kaçınmak ve etki etmesi istenen alanda maksimum konsantrasyonu sağlamak amacıyla subkonjoktival, subtenon ve intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmışlardır.

Kortikosteroidlere bağlı GİB artışı intravitreal uygulamalarda en sık görülen komplikasyondur. Trabeküler ağda glikozaminoglikan birikiminin GİB'nin artmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Daha alkali bir aköz üretimi, askorbik asit miktarında azalma ve dışa akımda önemli rol oynayan prostaglandin sentezinde azalma steroidlere bağlı glokom gelişimine katkıda bulunmaktadır (14, 15). GİB artışı literatürde %20-80 aralığında değişmektedir (16).

Bakri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GİB, iki ayda pik yapmakta olup ortalama artış 8.3 mmHg'dir. Hastaların birine trabekülektomi yapılması gerekmiştir. İlk enjeksiyonda GİB yükselmişse, tekrar yapılan enjeksiyonda GİB yine yükselir. Bir diğer çalışmada ise 4 mg'lık uygulama ile 12. haftada 43 gözün 12'sinde (%28) GİB ortalama 10mmHg yükselmiştir (17).

Adelman ve arkadaşları bevasizumab ve ranibizumab enjeksiyonundan sonra kalıcı GİB yüksekliği gelişimi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Retrospektif yapılan çalışmaya 116 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 57'sine ranibizumab, 40'ına bevasizumab ve 19'una ise hem bevasizumab hem de ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar ortalama 3 ay takip edilmiştir. İki ayrı ölçümde GİB 21 mmHg

üzerinde olan hastalara tedavi başlanmıştır. 4 hastada kalıcı GİB yüksekliği gelişmiş ve hastalara medikal tedavi başlanmıştır. Başlanan bu tedavi ile hastaların GİB yüksekliği kontrol altına alınmıştır. Enjeksiyonlar sonrası GİB'nin yükselmesi inflamasyona, ilaca bağlı trabekülite, üveite ve endoftalmiye bağlı gelişebilir (18).

Good ve ark. yaptığı bir çalışmada intravitreal antiVEGF enjeksiyonları sonrası kalıcı GİB yüksekliği gelişimini araştırmışlardır. Çalışmada 195 hastanın 225 gözü inceleme altına alınmış, 101 hastaya bevasizumab, 96'sına ranibizumab ve 18'ine ise hem bevasizumab hem de ranibizumab enjeksiyonu yapılmış, 30 gün boyunca 2 kere GİB 21mmHg üzerinde seyreden hastalara medikal tedavi başlanmış. Hastalardan 12'sine medikal tedavi başlanmış, 1 hastaya selektif lazer trabeküloplastisi yapılmış. (fakat bu hastanın GİB tekrardan yükselmiş ve medikal tedavi başlanmış). Daha önceden glokomu mevcut olan 2 hastanın GİB yükselmesi diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bevasizumab yapılanların %9,9'unda, ranibizumab yapılanların %3,1'inde GİB'nde yükseklik gelişmiş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Enjeksiyon sayısı arttıkça ve enjeksiyonlar arası süre kıaldıkça antiVEGF proteinlerinin aközde birikimi neticesinde GİB yükselmesi beklenmektedir. GİB'ni yükselten bir başka mekanizma da ilaçlara karşı gelişen immün reaksiyona bağlı olabilir, ancak hastalarda inflamasyona ait bir bulgunun olmadığını ve gonyoskopilerinde açılarının normal olduğunu belirtmişler. Bevasizumab yapılan 2 ayrı merkezde GİB'leri arasında anlamlı farklılık bulunmuş, bu da antiVEGF'lerin kendisinin değil yapılış tekniğinin ve bazı diğer faktörlerin GİB yüksekliğinde önemli olduğunu gösteriyor. İlacın saklanma şekli, taşınması, plastik enjektörler, zaman aşımı, proteinlerin agregasyonu önemli olabilir. Bu sebeplerden dolayı bevasizumabın taşınma, saklanma işlemleri daha dikkatli yapılmalıdır (19).

Bizim çalışmamızda ise İVTA yapılan hastaların GİB ortalaması sırasıyla enjeksiyon öncesi, enjeksiyondan sonra birinci gün, birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ay değerleri; 15,90 mmHg, 16,35 mmHg, 17,10 mmHg, 18,85 mmHg ve 19,20 mmHg olarak ölçüldü. Bu da istatistik olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Hastalarımızın %35'inde GİB 21 mmHg üzerinde seyretti. Bu hastalarımızın GİB'leri medikal tedavi ile kontrol altına alınabildi. İntravitreal ranibizumab yapılan hastaların GİB değerleri ortalaması sırasıyla; 14,80 mmHg, 15,05 mmHg, 14,90 mmHg, 15,45 mmHg ve 15,40 mmHg olarak ölçüldü.

İntravitreal bevasizumab yapılan hastaların GİB değerleri ortalaması sırasıyla; 15,30 mmHg, 14,75 mmHg, 14,55 mmHg, 14,25 mmHg, ve 14,45 mmHg olarak ölçüldü. Hastaların GİB'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

İVTA enjeksiyonu yapılan grupta diğer iki gruba göre 1.ay GİB ortalaması ve 3.ay GİB ortalaması anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu grupta %35 oranında GİB yüksekliği tespit edildi. Yükselen GİB medikal tedavi ile kontrol altına alınabildi.

Triamsinolon asetonid etkinliği yüksek olan ve oftalmolojide oldukça sık kullanılan bir ajandır. Bunun yanında potansiyel komplikasyonlara da sahiptir. Bunların başında hastaların GİB'ni yükseltmesi gelir. Bu yüzden İVTA yapılan hastalar enjeksiyondan sonraki dönemde yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vaskular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Research*. 2005;80:249-58.
2. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 1992;100:1155-1159.
3. 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;131:468-471.
4. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A Panda-Jonas S. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma*. 2001;10:284-287.
5. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-927.
6. Mosfeghi D. Complications of intravitreal steroids. *AAO Subspecialty Day Anaheim, California* 2003;14-15.
7. Package insert. Avastin (bevacizumab). San Francisco, CA: Genentech Inc., September 2006.
8. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:391-400.
9. Spaide RF, Laud K, Fine HF. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26: 383-90.
10. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:270-274.
11. Package insert. Lucentis (ranibizumab injection). San Francisco, CA: Genentech Inc., June 2006.
12. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol*. 293:865-881,1999.
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1432-1444,2006.
14. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, periocular and systemic corticosteroids. *Current Opinion Ophthalmology* 2000;11:478-483.
15. Skuta GL, Morgan RK. Corticosteroid-induced glaucomas. Ritch Shields Kurupin The Glaucomas: Glaucoma Therapy. Second edition; Volume II; Chapter 55: 1177-1188.
16. Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M, Sönmez M, Karadayı K, Gülecek O. Klasik Tedaviye Dirençli Diffüz Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Etkinliği. *Ret-Vit* 2005;13:261-266.
17. Bakri JS, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetate on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Las Imag*. 2003;34:386-390.
18. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Feb;26(1):105-10.
19. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. *Br J Ophthalmol*. 2011 Aug;95(8):1111-4. 2010 Aug 11.