

Makula Deliği Tedavisinde Brilliant Mavisi Yardımı ile İnternal Limitan Membran Soyulması

Abdullah Özkırış

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: İdyopatik makula deliği (İMD) olan olgularda brilliant mavisi yardımı ile internal limitan membran (ILM) soyulmasının anatomik ve görsel sonuçlarının değerlendirilmesi.

Metod: İdyopatik makula deliği nedeniyle PPV ile kombine brilliant mavisi yardımı ile ILM soyulması uygulanan 32 olgunun 32 gözüne ait veriler retrospektif olarak incelendi. Olguların 10'u erkek, 22'i bayan olup ortalama yaşları 64.4 yıl idi. Tüm olgularda cerrahi öncesi ve sonrası görme keskinliği, slit-lamp biomikroskopi, göz içi basıncı (GİB) ölçümü, fundus muayenesi, fundus florescein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı.

Bulgular: Cerrahi öncesi ortalama görme keskinliği 0.098 Snellen sırası idi. Ortalama takip süresi 9.2 ay olup cerrahi sonrası görme artışı veya aynı görme keskinliği olguların %93.7'inde saptandı. Ortalama görme artışı 3.2 Snellen sırası olarak saptandı. Cerrahi sonrası en sık gözlenen komplikasyon katarakt gelişimi idi (%59.0). Postoperatif dönemde iki gözde (%6.2) regmatojen retina dekolmanı gelişti. Ameliyat sonrası kapanmayan makula deliği oranı %12.5 olup tekrar cerrahi sonrası 2 olguda makula deliği kapandı. Nüks delik oranı ise %3.1 (1 göz) idi.

Sonuç: ERM'lı olgularda, PPV ile birlikte brilliant mavisi ile ILM soyulmasının etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu, görme keskinliğini arttırdığını gözlemledik.

Anahtar sözcükler: idyopatik makula deliği, brilliant mavisi, internal limitan membran soyulması.

BRILLIANT BLUE-ASSISTED PEELING OF THE INTERNAL LIMITING MEMBRANE IN THE TREATMENT OF MACULAR HOLE

ABSTRACT

Brilliant blue-assisted peeling of the internal limiting membrane in the treatment of macular hole

Purpose: To evaluate the anatomical and visual outcomes of brilliant blue-assisted peeling of the internal limiting membrane (ILM) in patients with idiopathic macular hole (IMH).

Materials and Methods: The charts of 32 patients (32 eyes) who had undergone PPV combined brilliant blue-assisted ILM peeling due to idiopathic macular hole were retrospectively reviewed. There were 10 men and 22 women, and the mean age of the patients was 64.4 years. In all patients, a complete ophthalmological examination including visual acuity determination, slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure (IOP) measurement, fundus examination, fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) was performed before and after surgery.

Results: Visual acuity averaged at 0.098 Snellen lines before surgery. The mean follow-up time was 9.2 months and vision acuity improved or unchanged in %93.7 of patients after surgery. The average improvement in visual acuity was 3.2 lines. The most common complication was cataract formation after surgery (59.0%). Postoperative rhegmatogenous retinal detachment was observed in two eyes (6.2%). After surgery, the rate of unclosed macular hole was 12.5%, and anatomically closed after reoperation. The rate of recurrence of macular hole was 3.1%.

Conclusion: We observed that PPV combined with brilliant blue-assisted ILM peeling is a safe and effective procedure and increases the visual acuity.

Key words: idiopathic macular hole, brilliant blue, internal limiting membran peeling.

Giriş

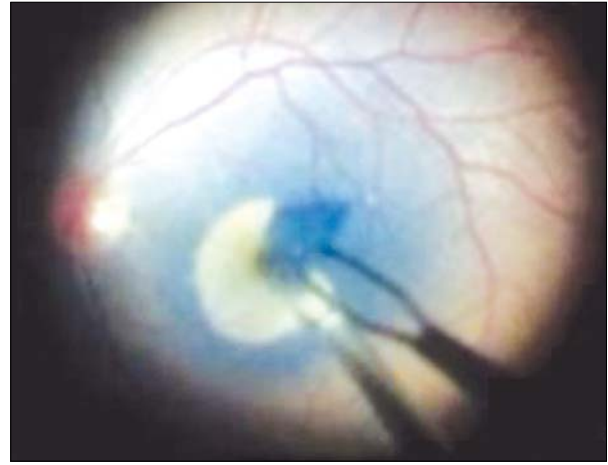
Makula deliği, fovea ve foveolayı tutan tanjansiyel vitreoretinal çekiş sonucunda meydana gelen lokalize tam kat retina doku kaybı olup elli beş yaşın üzerindeki toplumda %0.33 oranında görülür ve görmeyi ciddi şekilde tehdit eder. Çoğunluğu idiyopatik olmakla birlikte, travma ve bazı oküler patolojilere bağlı olarak da makula deliği gelişebilmektedir (1-3). Kelly ve Wendel (4) tarafından makula deliği tedavisinde pars plana vitrektomi ve arka hyaloid soyulması sonuçları 1990'ların başlarında yayınlanmış ve %58 oranında anatomik başarı bildirilmiştir. Vitreoretinal cerrahi tekniklerdeki ilerlemeye bağlı olarak makula deliği tedavisinde kayda değer ilerlemeler kaydedilmiştir. SF6 tamponadı uygulanması ile %60-70 olan anatomik başarı oranları (4,5), daha dikkatli membran soyulması ve C3F8 tamponadı ile %70-80'e çıkmış (6) ve günümüzde arka hyaloid ile birlikte internal limitan membran (ILM) soyulması ile başarı oranları %87-99'a kadar yükselmiştir (7-13). Bununla birlikte, cerrahi esnasında ILM'in görüntülenmesindeki ciddi sorun, ILM'in birtakım ajanlarla boyanması ve görünür hale getirilmesi ile büyük ölçüde aşılmıştır. ILM boyanması için kullanılan indosiyanın yeşili ve tripan mavisi soyma işlemini oldukça kolaylaştırmakla birlikte, klinik ve deneysel çalışmalarda retina hasarına yol açabileceği gösterilmiştir (14-22). Deneysel çalışmalarda kornea endotel ve lens kapsülü brilliant mavisi G (BMG) ile boyanmış ve belirgin bir komplikasyona yol açmadığı ve oldukça güvenli olduğu gösterilmiştir (23).

Bu çalışmada, idiyopatik makula deliği tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) ve BMG yardımı ile ILM soyulmasının anatomik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirilmiştir.

Materyel ve Metod

Kliniğimiz retina polikliniğinde idiyopatik makula deliği tanısı alan ve sonrası PPV+ BMG yardımı ile ILM soyulması uygulanan 32 hastanın 32 gözü çalışma kapsamına alındı. Travma veya diğer göz patolojilerine bağlı olarak gelişen makula deliği olguları çalışma kapsamına alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet ve daha önceden geçirdikleri göz operasyonları kaydedildi. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Snellen eşeli ile görme keskinliği, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümü, ön segment muayenesi ve +90 D nonkontakt lens ve Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile fundus muayenesini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Deliklerin evrelendirilmesi, fundus muayenesi ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçlarına göre Gass sınıflandırması esas alınarak yapıldı.

Olguların tümüne lokal anestezi altında aynı cerrah tarafından (AÖ) üçlü girişimle pars plana vitrektomi uygulandı. Arka hyaloidi dekole olmayan olgularda aktif aspirasyon veya membran pik yardımı ile mekanik olarak arka hyaloid ayrıldı. Varsa epiretinal membranlar forseps yardımı ile kaldırıldı. Hazır BMG solüsyonunun (0.5 mL) yavaş bir şekilde makula bölgesine enjekte edilmesini takiben 20 saniye sonra BSS solüsyonu ile boya materyeli uzaklaştırıldı. Daha sonra ILM forseps yardımı ile ILM soyuldu. Soyma işlemine foveanın 2 disk çapı üstünden başlandı ve makula bölgesinde 2-3 disk çapı genişliğindeki alanda ILM deliğe doğru soyuldu (Şekil 1). Profilaktik olarak tüm olgulara 360° endola-



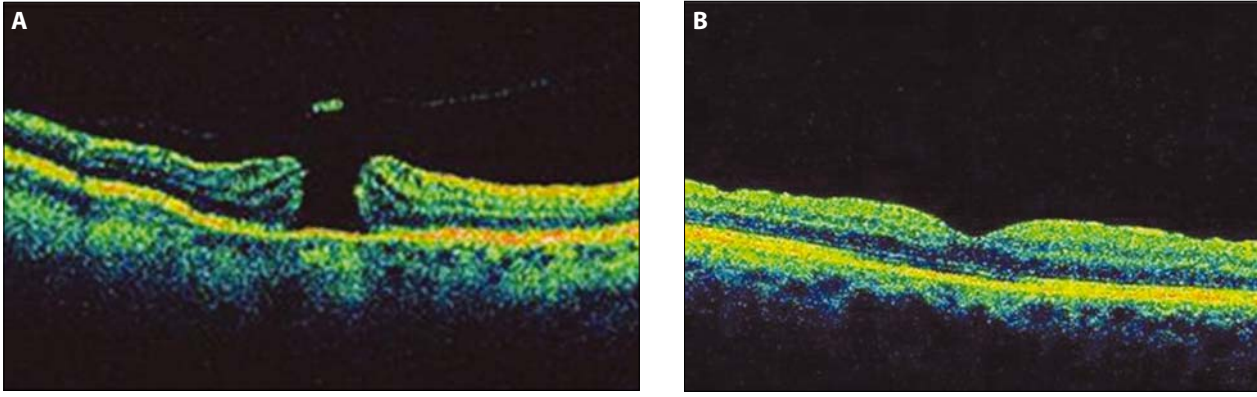
Şekil 1. BMG ile ILM boyanması sonrası soyma işlemi gözükürte.

ser yapıldı. Cerrahi sonunda sıvı/hava ve hava/gaz tamponad değişimi yapıldı. Ameliyat sonrası hastalar en az 1 gün, mümkünse 3-4 gün süre ile yüzüstü pozisyonunda tutuldu. Ameliyat sonrası, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar irdelendi.

Fonksiyonel başarı, iki ya da daha fazla sıra görme keskinliğinde artış olarak kabul edildi. Postoperatif topikal tedaviye günde 5 kez antibiyotikli ve steroidli damlalarla başlandı. Damlalar 1 ay içinde azaltılarak kesildi. Hasta takipleri postoperatif 1. ve 7. günlerde, 1.,3.,6. aylarda, daha sonra ise her 6 ayda bir yapıldı. Minimal takip süresi 3 ay olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya ortalama yaşları 64.4 yıl olan 22'i kadın, 10'u erkek toplam 32 hastanın 32 gözü alındı. Olgularda makula deliği süresi ortalama 4.3 ay olup (1-11 ay) 11 gözde evre 3 (%34.3), 21 gözde evre 4 (%65.6) makula deliği mevcut idi. Cerrahi öncesi olguların 10'u psödoftalm ve 22'i ise fakik idi. Olgular ortalama 9.2 ay süre ile takip edildi. Hastaların ameliyat öncesi görme keskinlikleri değerlendirildiğinde 15 gözde (%46.8) 1/10 altı, 17 gözde (%53.1) 1/10-3/10 arası idi. Ameliyat öncesi ortalama GİB'ı 14.49±2.76 mmHg (9-20 mmHg) idi. Olguların 4 tanesinde (%12.5) epiretinal membran mevcuttu ve ameliyat esnasında boyanarak soyuldu. Tamponad olarak 20 olguda %20'lik SF6 (%62.5), 12 olguda ise %14'lük C3F8 gazı (%37.5) kullanıldı. Cerrahi esnasında 6 gözde retinal mikrohemoraji, 3 gözde iatrojenik yırtık gözlemlendi. Ameliyat sonrası 6 hastada (%18.7) medikal tedavi ile kontrol altına alınan geçici GİB yükselmesi saptandı. İlk cerrahi sonrası 28 gözde (%87.5) makula deliği kapandı (Şekil 2). İlk ameliyatla anatomik başarı sağlanamayan 4 olgudan ikisi tekrar cerrahi kabul etmedi. Tekrar ameliyat yapılan 2 olguda ise delik anatomik olarak kapandı. Ameliyat sonrası dönemde 13 gözde (13/22, %59.0) katarakt gelişimi gözlemlendi. Bu olgulara fakoemülsifikasyon ve katlanabilir göziçi lensi (GİL) uygulanması yapıldı, cerrahi esnasında ve sonrasında komplikasyon saptanmadı. İki olguda ameliyat sonrası retina dekolmanı gelişti ve pnömotik retinopeksi ve argon laser fotokoagülasyon uygulaması sonrası retina yatıştı.



Şekil 2. Olgularımızdan birinin A. Cerrahi öncesi B. Cerrahi sonrası OKT görünümü.

Tablo 1. Ameliyat esnasında ve sonrasında gözlenen komplikasyonlar.

	Göz Sayısı	%
İntraoperatif		
İatrojenik yırtık	3/32	9.3
Retinal mikrohemoraji	6/32	18.7
Postoperatif		
Geçici GİB artışı	6/32	18.7
Arka sineşi	1/32	3.1
Katarakt gelişimi	13/22	59.0
Hipotoni	1/32	3.1
Retina dekolmanı	2/32	6.2
Nüks makula deliği	1/32	3.1

Ameliyat sonrası görme keskinliği değerlendirildiğinde 4 gözde (%12.5) 1/10 altı, 16 gözde 1/10-4/10 arası (%50), 12 gözde ise 4/10 (%37.5) üzerinde idi. Görme keskinliğinde 2 sıra ve daha fazla artış 23 gözde (%71.8) sağlandı. Cerrahi sonrası EDGK'ı; 25 gözde artar iken 5 gözde aynı seviyede kaldı, 2 gözde ise EDGK'inde azalma tespit edildi. Ameliyat öncesi ve sonrası EDGK'leri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$). Son muayenede ortalama GİB değeri 14.83 ± 2.81 mmHg saptanmış olup ameliyat öncesi ve sonrası GİB farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Ameliyat esnasında ve sonrası takipler boyunca saptanan komplikasyonlar Tablo 1'de sunulmuştur.

Tartışma

Makula deliği cerrahisinde günümüzde altın standart vitrektomi sonrası arka hyaloidin kaldırılmasını takiben ILM soyulması ve gaz tamponad uygulaması şeklindedir. Makula deliği tedavisinde ILM soyulmasının anatomik başarıyı arttırdığı; kronik olgularda tüm evrelerde, nüks eden ya da kapanmayan makula deliği olgularında ise ILM soyulmasının oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir. Literatürde ILM'nin soyulduğu ve soyulmadığı iki ayrı çalışma grubunun sonuçları karşılaştırıldığında ilk ameliyat sonrası ILM'nin so-

ylmadığı çalışmalarda (4,5,24,25) %58-91 arasında anatomik başarı ve %19-73 arasında 2 sıra ve üzeri görme artışı elde edilirken, ILM'nin soyulduğu çalışmalarda (26-28) bu oranlar sırasıyla %87-99 ve %74-85 olarak bildirilmektedir. ILM'nin şeffaf ve ince olmasından dolayı istenilen genişlikte ve tam olarak soyulabilmesi oldukça güçtür. Buna bağlı olarak, soyma işlemi sırasında sensoryal retinada mekanik travma ve cerrahi sürenin uzamasına bağlı fototoksikite riski ciddi olarak yükselmektedir. ILM'nin görülebilirliğini artırarak soyulmasını kolaylaştırmak amacı ile birtakım ajanlar ve ilk olarak da indosiyaniye yeşili (İSY) kullanıma girmiştir. İLM soyulmasında tripan mavisi, brilliant mavisi ve triamsinolon asetonidin de bu maksatla kullanımı daha sonraları bildirilmiş ve İSY'ne alternatif yöntemler olarak kullanılmıştır (29-31) İSY ve TM kullanımının görsel başarıyı olumsuz etkilediği, retina pigment epitel değişikliklerine ve apoptotik hücre ölümlerine yol açabildiği bildirilmiştir. Bu değişiklikler, boyaların toksik ve fotodinamik etkilerine bağlanmıştır (14,19,21,22).

BMG renk indeksi 42655, moleküler ağırlığı 854 ve formülü $C_{47}H_{48}N_{30}O_{75}S_2Na$ olan mavi bir boyadır. BMG protein boyama da ve aynı zamanda protein elektroforez boyası olarak da kullanılmaktadır. Boyanın medikal kullanımı sonrası belirgin toksisitesi şu ana kadar bildirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında, farklı dozlarda (0.01 mg/mL-10 mg/mL arası) intravitreal BMG ile ILM boyanması sonrası fare retina morfoloji ve fonksiyonlarında hiçbir grupta ışık mikroskobu ile belirgin patolojik değişiklikler gözlenmemiştir (23). Elektron mikroskobu ile yüksek doz gruplarında (1.0 mg/mL-10 mg/mL) iç retina hücrelerinde kist formasyonu gözlenmekle birlikte, belirgin apoptotik hücre ölümü ve elektroretinogram amplitüdlerinde 14. gün ve 2. aylarda belirgin azalma saptanmamıştır. Fare gözlerinde, standart boyama dozu ile belirgin komplikasyon saptanmamış olup sadece kornea endotelinde minimal değişiklikler gözlenmiştir (32). Primat gözlerde, intravitreal 0.5 mg/mL BMG uygulaması sonrası ILM belirgin bir şekilde görünür hale gelmiştir (23). BMG, İSY ve TM' si gibi diğer boyalarla karşılaştırıldığında, granuler formu kolay bir şekilde yıkama solüsyonu ile çözünmekte, steril şırınga ile steril edilmekte ve osmolarite ve pH'ı oldukça stabil kalmaktadır (23,32). BMG ile ILM boyama şekli, İSY boyası ile benzerdir. TM'inde olduğu gibi sıvı-hava değişimine ihtiyaç gerektirmemekte, İSY ile ILM boyanmasını mümkün kılan konsantrasyonun 1/10-1/20'i kadar bir doz

yeterli olmaktadır. BMG kullanılarak yapılan vaka çalışmalarında elde edilen görme keskinliği artışları, diğer boyaların kullanıldığı çalışmalar ile benzerdir (11,15,20). Bununla birlikte, insanlarda kullanımı ve güvenliğinin değerlendirilmesi için uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

Makula deliği cerrahisinde tamponad olarak silikon yağı veya gaz kullanımı sonrası uzun dönem görme artışı sonuçları açısından belirgin bir fark olmadığı belirtilmekle birlikte, genellikle yaygın kullanım gaz tamponadlar lehinedir (7). Bizim olgularımızda, tamponad olarak SF6 veya C3F8 gazı kullanıldı ve nihai olarak %93.75 anatomik başarı sağlandı. Genel olarak ameliyattan sonra hastaya 1 gün-1 hafta arasında yüzüstü yatış pozisyonu önerilmekle birlikte, bu süre uzunluğu hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Ameliyat sonrası yüzüstü pozisyon vermeksizin yapılan bir çalışmada, %15 C3F8 uygulamasıyla %85 anatomik başarı sağlandığı ve yüzüstü pozisyon olmaksızın da başarılı sonuçlar alınabileceğini iddia edilmiştir (6). Bir başka çalışmada makula deliğinin ameliyat sonrası yüzüstü pozisyon verilmesiyle ilk 24 saatte kapandığı gösterilmiştir (33). Biz çalışmamızda, olgularımıza en az 1 gün, mümkünse 3-4 gün yüzüstü yatmayı önerdik.

Ameliyat sonrası kapanmayan makula deliği oranı literatürde %0-42 arasında bildirilmektedir (2). Bizim çalışmamızda bu oran %12.5 idi ve tekrar cerrahi sonrası 2 olguda daha makula deliği kapandı. Nüks delik oranları ise %4.8-23 arasında (2) değişmekte olup bizim çalışmamızda bu oran %3.1 (1 göz) idi. Nüks delik, ilk cerrahiden 9 ay sonra gelişmiş idi ve reoperasyon sonrası delik kapandı. Makula deliği cerrahisi sonrası retina dekolmanı ge-

lişme oranı %7-20 arasında değişmekte olup bizim çalışmamızda bu oran %6.2 (2 göz) idi. Bu olgularda pnömotik retinopeksi ve argon laser fotokoagülasyon uygulaması sonrası retina başarıyla yatıştırıldı. Vitreoretinal cerrahi sonrası katarakt gelişme insidansı %80-100'lere kadar çıkabilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %59.0 olup tüm olgulara fakoemülsifikasyon ve katlanabilir göziçi lensi (GIL) cerrahisi başarı ile uygulandı.

Yapılan çalışmalarda anatomik başarı %58-100 arasında değişmektedir. Kapanmayan bazı olgularda ise ikinci cerrahi sonrası deliğin kapandığı bildirilmiştir. Fonksiyonel iyileşme, genellikle anatomik düzelme başarısına kıyasla daha düşük düzeyde gerçekleşmekte olup ameliyat sonrası makula deliği kapanan olgularda 0.4 ve daha iyi görme keskinliği düzeyleri %25-50 arasında değişmektedir. Görme keskinliğinde iki sıra ve üzerinde artış kaydedilen hasta oranını %45-85.5 arasında bildiren yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da, olgularımızın %78.1'inde görme keskinliği artarken, sadece iki olgumuzda görme keskinliğinde azalma saptandı. Çalışmamızda, olgularımızın %9.3'ünde intraoperatif iatrojenik retina yırtığı, %59.0'ünde katarakt gelişimi, %18.7'inde topikal tedavi ile kontrol altına alınabilen geçici göz içi basınç artışı ve %6.2 olguda retina dekolmanı gözlemlendi.

Sonuç olarak, makula cerrahisinde BMG yardımı ile ILM gayet iyi bir şekilde görüntülenmekte ve bu sayede soyma işlemini kolay, güvenli ve hızlı bir şekilde yapmak mümkün olmaktadır. Bununla birlikte, çok daha fazla hasta içeren uzun süreli çalışmalar BMG'ye bağlı ortaya çıkabilecek olası yan etkileri gözleme açısından faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Gass JDM.: Idiopathic senile macular hole: Its early stages and pathogenesis. Arch Ophthalmol. 1988;106:629-639.
2. Bainbridge J, Herbert E, Gregor Z.: Macular holes: vitreoretinal relationships and surgical approaches. Eye. 2008;22:1301-1309.
3. Sobacı G, Bayer A, Taş A.: İdiyopatik ve travmatik makula deliklerinin vitrektomi ve iç limitan membran soyulması ile tedavisi: İlk sonuçlarımız. Ret-Vit. 2001;9:225-231.
4. Kelly N, Wendel R.: Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Arch Ophthalmol. 1991;109:654-659.
5. Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, et al.: Vitreous surgery for macular holes. Ophthalmology 1993;100:1671-1676.
6. Tornambe PE, Poliner LS, Grote K.: Macular hole surgery without face-down positioning. A pilot study. Retina. 1997;17:179-185.
7. Ovalı T.: Makula deliğinin tedavisinde perfluoropropan gazı ve silikon yağı ile internal tamponadın karşılaştırılması. T Oft Gaz. 2001;31:631-637.
8. Christensen UC.: Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole and the correlation between function and retinal morphology. Acta Ophthalmol. 2009;2:1-23.
9. Yagi F, Sato Y, Takagi S, Tomita G.: Idiopathic macular hole vitrectomy without postoperative face-down positioning. Jpn J Ophthalmol. 2009;53:215-218.
10. Schaal S, Barr CC.: Management of macular holes: a comparison of 1-year outcomes of 3 surgical techniques. Retina. 2009;29:1091-6.
11. Avcı R.: Maküler cerrahide retinal iç limitan membranın indosiyanın yeşili ile boyanarak soyulması. Ret-Vit. 2002;10:32-37.
12. Schurmans A, Van Calster J, Stalmans P.: Macular hole surgery with inner limiting membrane peeling, endodrainage, and heavy silicone oil tamponade. Am J Ophthalmol. 2009;147:495-500.
13. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E.: Incidence and factors related to macular hole reopening. Am J Ophthalmol. 2010;149:127-32.
14. Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, et al.: Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. Am J Ophthalmol. 2001;132:431-433.
15. Enaida H, Sakamoto T, Hisatomi T, et al.: Morphological and functional damage of the retina caused by intravitreal indocyanine green in rat eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;240:209-213.

16. Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, et al.: Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:433-435.
17. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, et al.: Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:836-841.
18. Uemura A, Kanda S, Sakamoto Y, Kita H. Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:252-257.
19. Veckeneer M, van Overdam K, Monzer J, et al.: Ocular toxicity study of trypan blue injected into the vitreous cavity of rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239:698-704.
20. Haritoglou C, Gandorfer A, Schaumberger M, et al.: Trypan blue in macular pucker surgery: an evaluation of histology and functional outcome. *Retina.* 2004;24:582-590.
21. Yam HF, Kwok AK, Chan KP, et al.: Effect of indocyanine green and illumination on gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:370-377.
22. Rezaei KA, Farrokhi-Siar L, Gasyna EM, Ernest JT.: Trypan blue induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:492-495.
23. Hisatomi T, Enaida H, Matsumoto H, et al.: Staining ability and biocompatibility of brilliant blue G: preclinical study of brilliant blue G as an adjunct for capsular staining. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:514-519.
24. Freeman W, Azen S, Kim J, et al.: Vitrectomy for the treatment of fullthickness stage 3 or 4 macular holes. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:11-21.
25. Willis A. Garcia-Cosio J.: Macular hole surgery. *Ophthalmology.* 1996;103:1811-1814.
26. Brooks HL Jr.: Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology.* 2000;107:1939-1948.
27. Mester V, Kuhn F.: Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:769-777.
28. Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, et al.: Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology.* 1999;106:1392-1397.
29. Enaida H, Ishibashi T.: Brilliant blue in vitreoretinal surgery. *Dev Ophthalmol.* 2008;42:115-125.
30. Nomoto H, Shiraga F, Yamaji H, et al.: Macular hole surgery with triamcinolone acetate-assisted internal limiting membrane peeling: one-year results. *Retina.* 2008;28:427-32.
31. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E, Uemura A.: Long-term outcomes of macular hole surgery with triamcinolone acetate-assisted internal limiting membrane peeling. *Retina.* 2007;27:1249-54.
32. Enaida H, Hisatomi T, Goto Y, et al.: Preclinical investigation of internal limiting membrane peeling and staining using intravitreal brilliant blue G. *Retina.* 2006;26:623-630.
33. Isomae T, Sato Y, Shimada H.: Shortening the duration of prone positioning after macular hole surgery- comparison between 1-week and 1-day prone positioning. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;46:84-88.