



İdiyopatik Makula Deliği Cerrahisinde İç Limitan Membrana Yönelik Farklı Uygulamalar

Different Surgical Techniques on Internal Limiting Membrane for the Treatment of Idiopathic Macular Hole

Meltem Güzin Altınal, Banu Açıkalin

ÖZET

İdiyopatik makula deliği, vitreomaküler ara yüzey problemleri arasında yer alan anatomik ve fonksiyonel bir retina patolojisidir. İç limitan membrana (ILM) yönelik değişik uygulamaların, delik kapanmasında ve görsel iyileşmede vitreoretinal cerrahiye bazı avantajlar kazandırdığı düşünülmektedir. Çok ince ve görülmesi kolay olmayan ILM'ye yönelik geliştirilen yeni vitrektomi teknikleri ve kullanıma giren yeni boyalar sayesinde tedavide başarı şansı artmıştır.

Anahtar sözcükler: İdiyopatik maküler delik; internal limitan membrane; retina.

ABSTRACT

Idiopathic macular hole is a vitreomacular interface disease and an anatomical and functional retinal pathology. Different treatment alternatives on the internal limiting membrane (ILM) in patients with an idiopathic macular hole (MH) result in a high MH closure rate and improvement in visual function. ILM is very transparent and thin, but the usage of new dyes and the development of microincision surgery improve both closure rate and visual recovery.

Keywords: Idiopathic macular hole; internal limiting membrane; retina.

İdiyopatik makula deliği (İMD) ciddi görme kaybına yol açabilen bir makula patolojisidir. İMD foveal nörosensoryel retinada bulunan vertikal tam katman yuvarlak retinal defektir ve karmaşık mekanik patogeneze meydana gelen bir vitreomaküler ara yüzey problemidir. Her ne kadar İMD bazı vakalarda spontan olarak da kapanabilse de, vitrektomi uygulaması öncesinde uygulanan spesifik bir tedavi yöntemi yoktu.^[1] Kelly ve Wendel'in İMD için vitrektomiye ilk uygulamalarından günümüze kadar tedavide çok yol kat edilmiştir.^[2] Delik kapanma oranları ve görsel iyileşme iç limitan membrana (İLM) yönelik uygulamalardan sonra, geliştirilen boyalar ve mikroinsizyon cerrahi uygulamaları sayesinde

artmıştır. İMD cerrahisinde delik onarımını sağlamak için İLM'ye yönelik tartışılan değişik cerrahi uygulamalar vardır.

Patogenez

İMD formasyonu tam olmayan arka vitreus ayrışması sırasında ortaya çıkan ön-arka ve tanjansiyel vitreus traksiyonu nedeniyle oluşur.^[3] Ön traksiyonel güç ilk olarak foveolada intrafoveal ayrışma yaratır ve bu daha sonra foveal psödokiste dönüşür. Psödokist daha sonra dış retinal tabakayı iç retinal tabakadan ayırabilir. Foveoladaki traksiyonel güçlere bağlı retina dokusundaki dejenerasyon süreci hızlandırır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Fatih Sultan Mehmet Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul

Atıf için yazım şekli: Altınal
MG, Açıkalin B. İdiyopatik
Makula Deliği Cerrahisinde
İç Limitan Membrana Yönelik
Farklı Uygulamalar. Bosphorus
Med J 2020;7(3):109–115.

Başvuru tarihi: 17.08.2020
Kabul tarihi: 02.09.2020

Yazışma Adresi:

Dr. Meltem Güzin Altınal.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Fatih Sultan Mehmet Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Turkey

Tel:

+90 505 659 01 91

e-posta:

meltem.atik@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a
Creative Commons Attribution-
NonCommercial 4.0 International
License.

bilir.^[4, 5] Foveal kistteki ayrışma fotoreseptör tabakanın iç segment/dış segment bağlantısını da içeren tam kat defekt meydana getirir. Kist tavanının tam ayrışması vitreus jeli içerisinde glial hücrelerden, iç retinal yüzeydeki hiperplastik müller hücrelerinden ve vakaların %65'ine kadar varan oranlarda dış retinanın kon hücrelerinden oluşan operkulum olarak görülebilir.^[6] Küçük erken evre bir İMD tam vitreoretinal ayrışma sonrası glial hücreler aracılığıyla kendi kendini onarabilir. Paradoksal olarak eğer onarım mekanizması başarısız olursa glial hücreler delik sınırına göç ederek bu alanda kontraksiyonu arttırıp deliğin genişlemesine neden olabilir.^[7] Lameller maküler delik de tam kat delik ile aynı mekanizmayla oluşur ama farklı olarak fotoreseptör tabakası sağlamdır.

Gass maküler deliği 4 evrede sınıflandırmıştır. Evre 1'de oftalmoskopik olarak görülebilen merkezi sarı bir nokta vardır ve foveal çukurluğun kaybıyla ilişkilidir (Evre 1a). Halka şeklinde sarı yansımanın oluşması ile Evre 1b'den söz edilir. Evre 2'de 400 mikrondan küçük bir delik formasyonu vardır ve üzerinde görülebilen bir operkulum mevcuttur. Evre 3'te 400 mikron çapından daha geniş bir delik vardır. Evre 3'te arka vitreus ayrışması henüz tam olarak gerçekleşmemiş olup optik disk ve makula etrafında vitreus bağlantıları mevcuttur. Evre 4, Evre 3'e benzer olup farklı olarak arka vitreus ayrışması tam olarak gerçekleşmiştir.^[8, 9] Son zamanlarda yayınlanmış bir derlemede Chung ve Byeon^[10] maküler delik oluşum ve ilerlemesinde iki kritik aşamadan söz etmişlerdir, bunlar iç limitan membran ve dış limitan membranda hasar oluşturan ön-arka vitreus traksiyonu ve retina hidrasyonu nedeniyle olan delik sınırlarındaki ödemdir. Optik Koherens Tomografi (OKT) ile ön-arka vitreus traksiyonu sonrasında foveal hasarın yapısal analizi ile morfolojik olarak farklı iki tipten söz edilir. Tip A, çatlaklı tip; tip B, yırtıklı tip maküler delikleri belirtir. Tip A'da ön-arka vitreus traksiyonu ile az miktarda dış foveal doku kaybı vardır, müller hücreleri korunur. Ek olarak Tip A'da gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka korunmuştur. Delik kapanması esnasında müller hücreleri sayesinde retinanın sentripedal hareketi sağlanır. Tip B'de daha çok müller hücresi kaybı vardır. Foveal doku yenilenmesi daha zordur ve operasyon sonrası kalıcı olarak ince foveola ve küçük foveal avasküler bölge vardır.^[10] Duker ve ark.'nın^[11] öncülüğünde uluslararası çalışma grubunun Spektral Domain-OKT (SD-OKT) kullanılarak yaptıkları yeni bir vitreomaküler ara yüzey hastalıkları sınıflandırması vardır. Bu sınıflandırmada vitreomaküler adezyon, vitreomaküler traksiyon (VMT) ve maküler delik temelinde sınıflandırma yapılmıştır. Vitreomaküler adezyon

foveanın traksiyon nedeniyle bozulmadığı ve vizyonun etkilenmediği için patolojik bir durum değildir. Vitreomaküler adezyon arka vitre ayrışmasının ilk evresidir ve genellikle 40 yaşından sonra oluşur.^[12] VMT'de fovea kontürü bozulmuş ve vizyon etkilenmiştir. VMT adezyonun büyüklüğüne göre 1500 mikrondan küçükse fokal VMT, 1500 mikrondan büyükse geniş VMT olarak adlandırılır, ayrıca izole ya da konkomitan olarak sınıflandırılabilir. Tam kalınlıktaki maküler delikte, retinal tabakalar iç limitan membrandan retina pigment epiteline (RPE) kadar hasar görmüştür. Maküler delik, OKT'deki genişliğine göre ve VMT varlığına göre alt sınıflara ayrılır. İki yüz elli mikronun altında küçük maküler delik, 250-400 mikron arası orta, 400 mikronun üstünde geniş maküler delikten bahsedilir. Primer ya da sekonder tam kat kalınlıkta maküler delik olarak da sınıflandırılabilir.

İdiyopatik Makula Deliğinde İç Limitan Membran Soyulmasının Rolü

İLM müller hücreleri tarafından oluşturulan iç bazal laminadır. İLM, retina ile vitreus arasında yer alır ve kollajen, glikozaminoglikan, laminin ve fibronektinden meydana gelir ve kortikal vitreusun periferik lifleriyle bağlantılıdır. İLM makula bölgesinde kalın olmakla beraber fovea üzerinde daha incedir, ince olduğu bölgelerde vitreus retina bağlantısı daha sıkıdır ve bu da daha güçlü bir çekilme etkisi yaratabilir ve ayrıca İLM üzerinde hücrelerin büyüdüğü bir örtü görevi görür.

İLM soyularak yapılan pars plana vitrektomi, İMD olgularında yüksek maküler delik kapanma oranları ve görsel iyileşme sonuçları nedeniyle tercih edilir.^[13, 14] İLM soyulması perifoveal traksiyonu gidererek ve cerrahi travma ile gliozisi uyarak maküler delik kapanmasını arttırır.^[15] Birçok metaanalizde İLM soyulmasının ameliyat sonrası delik kapanma oranlarını ve görsel iyileşmeyi arttırarak ikinci ameliyat gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.^[14, 16, 17] Evre 1 ve 2 deliklerde kapanma oranları açısından İLM soyulmasının ya da soyulmamasının farkı olmadığı söylenmektedir ama Evre 3 ve 4 te anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.^[18, 19] Son zamanlardaki araştırmalarda İLM soyulmasının retina sinir lifi tabakasında mekanik travmatik değişikliklere neden olduğu söylenmektedir.^[20, 21] En erken değişiklik retina sinir lifi tabakasında arkuat liflerdeki ödemlenmedir.^[22] Bu ödemlenme son görme kazanımını etkilememekte ve kendiliğinden ameliyat sonrası 3. ayda gerilemektedir.^[20] Optik sinir lifi tabakasında ayrışma İLM soyulması nedeniyle meydana gelebilen diğer antitedir.^[20, 23] Komplike vakalarda,

örneğin 400 mikrondan geniş deliklerde, yüksek miyopi ile ilişkili deliklerde İLM soyulsa bile delik kapanma oranları %40'larda kalmaktadır.^[24, 25]

İç Limitan Membran Soyulması Prosedüründe Kullanılan Boyalar

İLM soyulması vital boyaların kullanıma girmesi sonrasında daha sık uygulanan bir prosedür olmuştur. İLM boyanma öncesinde deneyimli cerrahlar tarafından bile zor ayırt edilir ve soyulması zordur. İLM'nin tamamen diseksiyonu retinal sinir lifi tabakasından ayırımının zor olması nedeniyle teknik olarak zorlayıcıdır. İLM'nin tam olarak soyulmaması maküler delik kapanmasında başarısızlığa neden olur ve ayrıca retinal sinir lifi tabakası hasarı parasantral skotoma yol açabilir.^[26] Mevcut materyaller boyayıcı (İndosiyanın yeşili, tripan mavisi, brilliant mavisi G ve asid viole 17) ve kaplayıcı (triamsinolon asetonit, otolog serum) olarak ayrılır. Membran blue dual kullanıma giren yeni bir boyadır ve %0.025 konsantrasyonda brilliant mavisi ve %0.15 konsantrasyonda tripan mavisi kombinasyonundan oluşan bir solüsyondür.^[27]

Boyalar içinde ilk kullanılan 2000'li yıllardan beri 5mg/mL (%0.5) konsantrasyonda kullanılan indosiyanın yeşilidir (İSY). Bazı çalışmalar İSY kullanılarak İLM soyulmasının görsel sonuçları etkilemediğini ve retinal fonksiyonlara olumsuz bir etkisi bulunmadığını belirtmiştir.^[28-30] Bazı çalışmalarda ise İSY kullanılan cerrahinin retinal fonksiyonlar üzerine olumsuz yan etkileri olduğunu belirtmiştir ve bu çalışmalarda İSY kullanılan cerrahi sonrasında çok az hastada görme sonuçlarında iyileşme olduğu vurgulanmıştır.^[31-35]

İSY retina üzerine direkt ya da indirekt toksik olabilir. RPE, glial hücreler ve gangliyon hücreleri üzerine direkt toksisite hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir.^[36, 37] İSY indirekt toksik etkisi ışık kaynağı ile başlatılan fototoksik etki nedeniyledir. Bazı çalışmalarda cerrahiden aylar sonra bile İSY fototoksik etkisinin devam ettiği söylenmiştir.^[38]

İSY'nin kullanımı konusunda diğer önemli bir nokta ise cerrahi sırasında lazer kullanımınıdır.

Blem, İSY kullanılan iki olguda 810 nm'lik diod ile lazer yapıldığı zaman İLM'nin soyulmadığı alanlarda daha fazla yanık oluştuğunu bildirmiştir.^[39]

İSY kullanımı gangliyon hücre tabakasında özellikle makula temporalindeki bölgede incelmeye neden olabilir.^[40]

Bazı çalışmalar İLM soyulması sonrasında retinal sinir lifi kaybı bildirmiştir. Bu kayıp boya toksisitesi, mekanik hasar ya da vitrektomi sırasında artmış göz içi basıncı nedeniyle olabilir.^[41]

İSY ile İLM soyulmasını tercih eden cerrahlar 0.5 mg/mL konsantrasyonun altında ve hatta 0.05 mg/mL altında bir konsantrasyon tercih etmelidir. Eğer mümkünse boya hızlıca temizlenmeli ve ışık kaynağı foveadan mümkün olduğunca uzakta tutulmalıdır. Hipoozmolar solüsyonlar kullanılmalı, %5'lik glukoz çözeltisi distile suya tercih edilmelidir.^[42]

İSY toksisitesi nedeniyle tripan mavisi, brilliant mavisi G, TA ve asid viole 17 İSY'nin yerini almıştır.^[43]

Tripan mavisi İLM'ye spesifik değildir, iç retinal yüzeyi boyar ve boyanmış yüzeyle altındaki boyanmayan katmanlar arasında kontrast yaratır. Çalışmalarda tripan mavisinin İSY'ye göre retinaya daha az toksik bulunmuştur. İdiyopatik maküler delik cerrahisinde tripan mavisi kullanılan grupta fonksiyonel sonuçlar İSY kullanılan gruptan daha iyi, santal skotom daha az bulunmuştur.^[44]

Brillant mavisi G, tripan mavisinden sonra bulunan vital boyadır ve kullanımı sonrasında postoperatif anatomik ve fonksiyonel sonuçlar iyi bulunmuştur, İLM'yi spesifik olarak boyar.^[45] Brilliant mavisi G ile düşük retinal toksisitesi ve potansiyel nöroprotektif etkisi ile İLM'yi iyi bir şekilde boyar.^[46, 47] Baba ve ark.^[48] brilliant mavisi ile İLM soyarak yaptıkları çalışmada özellikle temporal kadranda gangliyon hücre kompleksi kalınlığında azalma ve retinal duyarlılıkta düşüş saptamışlardır. Sevim ve Sanisoglu^[49] ise yaptıkları çalışmada brilliant mavisinin gangliyon hücre kompleksini etkilemediği sonucuna varmışlardır.

TA, retina üzerinde beyaz bir tabaka oluşturan sentetik bir glukokortikoiddir. ERM'yi, posterior hiyaloidi ve İLM'yi retinadan ayırt etmek için kullanılır. Nonspesifik bir boyadır. TA güvenilir bir boya olmakla beraber geçici oküler hipertansiyon yapabilir ve yüksek konsantrasyonlarda uzun dönem retinal toksisiteye neden olabilir.^[50]

Asid viole 17 diğer bir vital boyadır. İLM'ye spesifiktir ve intraoperatif olarak İLM'nin görünürlüğünü artırır. Asid viole 17 brilliant mavisi G'ye göre kullanımı daha kolaydır ve daha iyi kontrast oluşturur. Asid viole 17 0.25 ve 0.50 g/L konsantrasyonda güvenilirdir lakin uzun dönem güvenilirliğini test etmek için daha çok çalışma gerekmektedir.^[51]

Membran Blue Dual maküler delik cerrahisinde son zamanlarda sıklıkla kullanılan bir boyadır. %0.025 brilliant mavisi

ve %0.15 tripan mavisi kombinasyonundan oluşur. %4 polietilen glikol komponenti karışımın vizkozitesi ve yoğunluğunu arttırarak daha ağır ve kalın bir karışım sağlar ve bu da hava sıvı değişimi gerekliliğini elimine eder. İnsan pigment epitel hücrelerinde elektrofizyolojik değerlendirmeler 5 dakikalık boya uygulaması ile retina gangliyon hücreleri üzerinde toksik etki olmadığını göstermiştir.^[52] Retrospektif karşılaştırmalı bir vaka serisinde Membran Blue Dual ile başarılı cerrahi sonuçlar bildirilmiştir.^[53]

İç Limitan Membrana Yönelik Farklı Cerrahi Yöntemler

İLM soyulmasının klinik sonuçları tam bilinmemekle beraber, takipler sırasında progresif optik sinir lifi tabakası ayrışması, papillomaküler mesafede kısılma ve makulanın asimetrik yer değiştirmesi gibi anatomik değişiklikler kaydedilmiştir.^[23, 41, 54] Delik kapanması gerçekleşse bile kalıcı fotoreseptör tabaka kaybı, retina pigment epitel defektleri ve foveal doku kaybı olabilmekte, bu da kötü görsel iyileşme ve tekrar acil operasyon ihtiyacına neden olabilmektedir.^[55, 56]

Ho ve ark.^[57] erken evre 2 maküler delikte simit şeklinde İLM soyarak ve foveola üzerinde 400 mikron çapında İLM bırakarak yaptıkları cerrahide daha iyi bir foveolar yapı sağlayarak daha iyi bir final görme keskinliği elde ettikleri kanısındadırlar.

Komplike vakalarda delik kapanma oranlarını arttırmak ve anatomik hasarı minimize etmek için iki araştırmacı Michalewska ve ark. ve Morizane ve ark. iki yeni teknikten bahsetmişlerdir (ters flep tekniği ve serbest flep tekniği).^[58, 59]

Michalewska ve ark.'nın^[58] tekniğinde İLM tamamen uzaklaştırılmaz, küçük bir kısmı maküler delik sınırında holü örtmesi için bırakılır. Morizane ve ark.'nın^[59] tekniğinde serbest bir İLM flebi oluşturulur ve maküler deliğin üzerine yerleştirilir. Değişik çalışmalarda her iki teknikte de yüksek oranda delik kapanması bildirilmekle birlikte, iyi dizayn edilmiş bazı çalışmalarda görsel iyileşme olmayışı, elipzoid bölgede ve fotoreseptör dış segment tabakasında defekt bildirilmiştir.^[24, 60, 61]

Ters flep tekniğinde Michalewska ve ark.^[58, 62] 400 mikrondan geniş deliklerde %98 kapanma oranı bildirmişlerdir. On iki aylık takipte görme keskinliğinin ters flep tekniği kullanılan gözlerde daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Michalewska ters flep tekniğinde cerrahide gaz yerine hava kullanmış, İLM boyamak için de tripan mavisi kullanmıştır. Kuriyama ve ark.,^[63] Kase ve ark.^[24] ve Chen ve ark.^[61] 1 aydan 1 yıla kadar takipli serilerinde ters flep tekniği ile yüksek başarı

oranı bildirmişlerdir. Birçok vaka serisinde takip süresi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir görsel iyileşme olmamıştır, bunun nedeni tam anlaşılamamakla birlikte Baba ve ark.^[64] ve Kase ve ark.^[24] tripan mavisi veya ICG ile boyanan İLM ile retina ve RPE'nin uzun süreli temasının toksik etkisi olabileceğini bildirmişlerdir.

Michalewska ve ark.^[56] vaka serilerini retrospektif olarak yeniden değerlendirdiğinde 'U' şeklindeki kapanma tipinde fonksiyonel prognoz (2 sıra görme kazancı) daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Serbest flep tekniğinde Morizane ve ark.^[59] 10 hastalık serilerinde geniş maküler deliklerde %90 kapanma bildirmişlerdir. Serbest flebin hava-sıvı değişimi sırasında ya da ameliyat sonrasında yerinden oynaması bu tekniğin aksaklıklarındandır. Serbest flep yerleştirilirken perflorokarbon sıvıları, viskoelastik ya da doku yapıştırıcı olarak otolog serum kullanımı ile fayda sağlanabilir. Ozdek ve ark.'nın^[65] çalışmasında 11 hastaya perflorooktan baloncuğu ile serbest İLM flebi yerleştirilmiş, 10 hastada başarılı bir şekilde 'U' şeklinde kapanma gerçekleşmiş, ameliyat sonrası vizyon artışı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

Chung ve Byeon'un^[10] derlemesinde bahsettiği Tip A çatlaklı tip maküler delikte az miktarda foveal doku kaybı vardır ve Müller hücreleri korunur. Tip A'da gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka korunmuştur. Tek başına İLM soyulması ile var olan Müller hücreleri sayesinde retinanın sentripedal hareketi ve delik kapanması sağlanabilir. Tip B yırtıklı tip deliklerde daha çok Müller hücresi kaybı vardır. Foveal doku rejenerasyonu daha zordur. Büyük ve kronik maküler deliklerde retinanın gaz kabarcığı etkisiyle sentripedal hareketi holü kapatmaya yetmez. Ters flep ya da serbest flep maküler defektin üzerini örtterek retinal hidrasyonu azaltır ve glial proliferasyonu arttırır.^[10]

Chen ve Yang^[66] otolog ön ya da arka lens kapsülü flebini maküler delik üzerinde tıkaç gibi kullanarak deliği kapatmayı denemişlerdir. Grewal ve Mahmoud^[67] miyopik maküler deliklerde otolog nörosensoryel retinal serbest flep ile dirençli maküler delik cerrahisinde yeni bir teknik tanımlamışlardır.

Mahajan ve ark.^[68] elmas tozlu bir membran kazıyıcı ile maküler delik çevresinde 1 disk çapına alanı fırçalayarak yeni bir İLM abrazyon tekniği tanımlamışlardır. Bu teknikte İLM soyulma tekniğine benzer (%94 kapanma oranı) kapanma oranları elde edilmiştir ve Gass evre 3 ve 4 deliklerde %93.5 delik kapanma başarıları sağlanmıştır. Bu bağlamda İLM ab-

razyon tekniği de maküler delik cerrahisinde bir seçenek olarak düşünülebilir.

Ters İLM flep tekniği ve abrazyon tekniğiyle ilgili daha çok araştırma gerekmektedir.

Sonuç

Maküler delik cerrahisinde vitrektomi teknolojisindeki, kullanılan cerrahi enstrümanlardaki ve boyalardaki gelişmeler sayesinde çok ilerleme sağlanmıştır. İLM üzerine geliştirilen yeni tekniklerle ilgili olarak daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Açıklamalar

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – B.A.; Dizayn – B.A.; Denetim – B.A.; Meteryal – M.G.A.; Veri toplama veya işleme – M.G.A.; Analiz ve yorumlama – M.G.A.; Literatür arama – M.G.A.; Yazan – M.G.A.; Kritik revizyon – B.A.

Kaynaklar

- Margherio AR. Macular hole surgery in 2000. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:186–90. [CrossRef]
- Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:654–9. [CrossRef]
- Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology* 1988;95:917–24.
- Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1999;117:744–51. [CrossRef]
- Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2001;108:15–22.
- Ezra E, Fariss RN, Possin DE, Aylwar WG, Gregor ZJ, Luthert PJ, et al. Immunocytochemical characterization of macular hole opercula. *Arch Ophthalmol* 2001;119:223–31.
- Smiddy WE, Flynn HW Jr. Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):525–37. [CrossRef]
- Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1995;119:752–9. [CrossRef]
- Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:629–39. [CrossRef]
- Chung H, Byeon SH. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol* 2017;62:506–21. [CrossRef]
- Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611–9. [CrossRef]
- Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond)* 2008;22:1214–22. [CrossRef]
- Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J. Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology*. 1999;106:1392–7. [CrossRef]
- Mester V, Kuhn F. Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 2000;129:769–77. [CrossRef]
- Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, Piao CH, Hori K, Niwa T, et al. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:229–34.
- Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, Minutola D, Di Nicola M, Di Mascio R, et al; Macular Hole Surgery Study Group. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology* 2006;113:1401–10. [CrossRef]
- Spiteri Cornish K, Lois N, Scott N, Burr J, Cook J, Boachie C, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009306. [CrossRef]
- Bae K, Kang SW, Kim JH, Kim SJ, Kim JM, Yoon JM. Extent of Internal Limiting Membrane Peeling and its Impact on Macular Hole Surgery Outcomes: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol* 2016;169:179–88. [CrossRef]
- Almony A, Nudleman E, Shah GK, Blinder KJ, Elliott DB, Mittra RA, et al. Techniques, rationale, and outcomes of internal limiting membrane peeling. *Retina* 2012;32:877–91. [CrossRef]
- Pichi F, Lembo A, Morara M, Veronese C, Alkabes M, Nucci P, Ciardella AP. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling. *Int Ophthalmol* 2014;34:437–46.
- Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Comparative analysis of outcomes with variable diameter internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole repair. *Retina* 2017;37:265–73. [CrossRef]
- Clark A, Balducci N, Pichi F, Veronese C, Morara M, Torrazza C, Ciardella AP. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina* 2012;32:1608–13.
- Morescalchi F, Costagliola C, Gambicorti E, Duse S, Romano MR, Semeraro F. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery. *Surv Ophthalmol* 2017;62:58–69. [CrossRef]
- Kase S, Saito W, Mori S, Saito M, Ando R, Dong Z, et al. Clinical and histological evaluation of large macular hole surgery using the inverted internal limiting membrane flap technique. *Clin Ophthalmol* 2016;11:9–14. [CrossRef]
- Hussain N, Hussain A. Successful closure of treatment-naïve, flat edge (Type II), full-thickness macular hole using inverted internal limiting membrane flap technique. *Int Med Case Rep J* 2016;9:313–6. [CrossRef]
- Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Gandorfer A, Ulbig MW, Kampik A. Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2002;134:661–6. [CrossRef]
- Awad D, Schrader I, Bartok M, Mohr A, Gabel D. Comparative toxicology of trypan blue, brilliant blue G, and their combina-

- tion together with polyethylene glycol on human pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4085–90.
28. Da Mata AP, Burk SE, Foster RE, Riemann CD, Petersen MR, Nehemy Má, et al. Long-term follow-up of indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for idiopathic macular hole repair. *Ophthalmology* 2004;111:2246–53. [\[CrossRef\]](#)
 29. Stalmans P, Parys-Vanginderdeuren R, De Vos R, Feron EJ. ICG staining of the inner limiting membrane facilitates its removal during surgery for macular holes and puckers. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2001;281:21–6.
 30. Weinberger AW, Schlossmacher B, Dahlke C, Hermel M, Kirchof B, Schrage NF. Indocyanine-green-assisted internal limiting membrane peeling in macular hole surgery--a follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:913–7.
 31. Ando F, Yasui O, Hirose H, Ohba N. Optic nerve atrophy after vitrectomy with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling in diffuse diabetic macular edema. Adverse effect of ICG-assisted ILM peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:995–9. [\[CrossRef\]](#)
 32. Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg P Jr, Aaberg TM Sr, Aaberg TM Jr, Martin DF, et al. Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2002;133:89–94.
 33. Haritoglou C, Ehrt O, Gass CA, Kristin N, Kampik A. Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Br J Ophthalmol* 2001;85:231-3. [\[CrossRef\]](#)
 34. Hillenkamp J, Saikia P, Herrmann WA, Framme C, Gabel VP, Sachs HG. Surgical removal of idiopathic epiretinal membrane with or without the assistance of indocyanine green: a randomised controlled clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:973–9. [\[CrossRef\]](#)
 35. Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, Minutola D, Di Nicola M, Di Mascio R, et al; Macular Hole Surgery Study Group. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology* 2006;113:1401–10. [\[CrossRef\]](#)
 36. Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. *Am J Ophthalmol* 2001;132:431–3.
 37. Weinberger AW, Kirchof B, Mazinani BE, Schrage NF. Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:388–90. [\[CrossRef\]](#)
 38. Kersey TL, Bolton A, Patel CK. Serial autofluorescence imaging over two years following indocyanine green-assisted internal limiting membrane peel for macular hole. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:538–9. [\[CrossRef\]](#)
 39. Blem RI, Huynh PD, Thall EH. Altered uptake of infrared diode laser by retina after intravitreal indocyanine green dye and internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2002;134:285–6. [\[CrossRef\]](#)
 40. Baba T, Yamamoto S, Kimoto R, Oshitari T, Sato E. Reduction of thickness of ganglion cell complex after internal limiting membrane peeling during vitrectomy for idiopathic macular hole. *Eye (Lond)* 2012;26:1173–80. [\[CrossRef\]](#)
 41. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2005;112:1415–20. [\[CrossRef\]](#)
 42. Capelanes NC, Diniz AV, Magalhaes EP, Marques KO. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery. *Arq Bras Oftalmol* 2018;81:37–41. [\[CrossRef\]](#)
 43. Shukla D, Kalliath J, Neelakantan N, Naresh KB, Ramasamy K. A comparison of brilliant blue G, trypan blue, and indocyanine green dyes to assist internal limiting membrane peeling during macular hole surgery. *Retina* 2011;31:2021–5. [\[CrossRef\]](#)
 44. Rodrigues EB, Meyer CH, Mennel S, Farah ME. Mechanisms of intravitreal toxicity of indocyanine green dye: implications for chromovitrectomy. *Retina* 2007;27:958–70. [\[CrossRef\]](#)
 45. Remy M, Thaler S, Schumann RG, May CA, Fiedorowicz M, Schuettauf F, et al. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1142–7. [\[CrossRef\]](#)
 46. Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, et al. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina* 2006;26:631–6. [\[CrossRef\]](#)
 47. Notomi S, Hisatomi T, Kanemaru T, Takeda A, Ikeda Y, Enaida H, et al. Critical involvement of extracellular ATP acting on P2RX7 purinergic receptors in photoreceptor cell death. *Am J Pathol* 2011;179:2798–809. [\[CrossRef\]](#)
 48. Baba T, Sato E, Oshitari T, Yamamoto S. Regional reduction of ganglion cell complex after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *J Ophthalmol* 2014;2014:372589. [\[CrossRef\]](#)
 49. Sevim MS, Sanisoglu H. Analysis of retinal ganglion cell complex thickness after Brilliant Blue-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Curr Eye Res* 2013;38:180–4. [\[CrossRef\]](#)
 50. Sakamoto T, Ishibashi T. Visualizing vitreous in vitrectomy by triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1153–63. [\[CrossRef\]](#)
 51. Cardoso EB, Moraes-Filho M, Rodrigues EB, Maia M, Penha FM, Novais EA, et al. Investigation of the retinal biocompatibility of acid violet for chromovitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1115–21. [\[CrossRef\]](#)
 52. Ambiya V, Goud A, Khodani M, Chhablani J. Inner retinal thinning after Brilliant Blue G-assisted internal limiting membrane peeling for vitreoretinal interface disorders. *Int Ophthalmol* 2017;37:401–8. [\[CrossRef\]](#)
 53. Kovacević D, Mance TC, Markusić V. “Brilliant Blue G” and “Membrane Blue Dual” assisted vitrectomy for macular hole. *Coll Antropol* 2011;35:191–3.
 54. Ishida M, Ichikawa Y, Higashida R, Tsutsumi Y, Ishikawa A, Imamura Y. Retinal displacement toward optic disc after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol* 2014;157:971–7. [\[CrossRef\]](#)
 55. Kang SW, Ahn K, Ham DI. Types of macular hole closure and their clinical implications. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1015–9.
 56. Michalewska Z, Michalewski J, Cisiecki S, Adelman R, Nawrocki J. Correlation between foveal structure and visual outcome following macular hole surgery: a spectral optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:823–30. [\[CrossRef\]](#)
 57. Ho TC, Yang CM, Huang JS, Yang CH, Chen MS. Foveola nonpeeling internal limiting membrane surgery to prevent inner re-

- tinal damages in early stage 2 idiopathic macula hole. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1553–60. [\[CrossRef\]](#)
58. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology* 2010;117:2018–25. [\[CrossRef\]](#)
59. Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, et al. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol* 2014;157:861–869.e1. [\[CrossRef\]](#)
60. Sasaki H, Shiono A, Kogo J, Yomoda R, Munemasa Y, Syoda M, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique as a useful procedure for macular hole-associated retinal detachment in highly myopic eyes. *Eye (Lond)* 2017;31:545–50.
61. Chen SN, Yang CM. Inverted Internal Limiting Membrane Insertion for Macular Hole-Associated Retinal Detachment in High Myopia. *Am J Ophthalmol* 2016;162:99–106.e1. [\[CrossRef\]](#)
62. Michalewska Z, Michalewski J, Dulciewska-Cichecka K, Adelman RA, Nawrocki J. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: a comparative study. *Retina* 2015;35:1844–50. [\[CrossRef\]](#)
63. Kuriyama S, Hayashi H, Jingami Y, Kuramoto N, Matsu-moto M. Efficacy of inverted internal limiting membrane flap technique for the treatment of macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol* 2013;156:125–131.e1. [\[CrossRef\]](#)
64. Baba T, Hagiwara A, Sato E, Arai M, Oshitari T, Yamamoto S. Comparison of vitrectomy with brilliant blue G or indocyanine green on retinal microstructure and function of eyes with macular hole. *Ophthalmology* 2012;119:2609–15. [\[CrossRef\]](#)
65. Ozdek S, Baskaran P, Karabas L, Neves PP. A Modified Perfluoro-n-octane-Assisted Autologous Internal Limiting Membrane Transplant for Failed Macular Hole Reintervention: A Case Series. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48:416–20.
66. Chen SN, Yang CM. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. *Retina* 2016;36:163–70. [\[CrossRef\]](#)
67. Grewal DS, Mahmoud TH. Autologous Neurosensory Retinal Free Flap for Closure of Refractory Myopic Macular Holes. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:229–30. [\[CrossRef\]](#)
68. Mahajan VB, Chin EK, Tarantola RM, Almeida DR, Soman R, Boldt HC, et al. Macular Hole Closure With Internal Limiting Membrane Abrasion Technique. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:635–41. [\[CrossRef\]](#)