

Vitreoretinal Cerrahide Renklendirici Maddelerin Kullanımı: Kromovitrektomi

Vital Dyes in Vitreoretinal Surgery: Chromovitrectomy

Süleyman KAYNAK¹

ÖZ

Vitreoretinal cerrahi dünyası, vitreus ve retinadaki patolojik süreçlerin zaman içinde daha çok anlaşılması ile önce hayallerini genişletmekte, daha sonra bu hayallere uygun teknolojik araç gereç ve teçhizat tasarlanmasına ön ayak olmakta ve nihayet bu hayallerin gerçekleşmesi için cerrahi sınırları zorlamaktadır. Bu nedenle, vitreoretinal cerrahi, 25 yıl içinde nerdeyse hiç dokunulmayan ve imkansız olan alanları, günlük cerrahi sürecin bir parçası haline getirmiştir.

Cerrahi imkanların genişletilmesi yanı sıra, hem cerrahın işini kolaylaştırmak, hem de cerrahi sürenin kısaltılması ve elde edilen sonuçların iyileştirilmesi bakımından, pek çok yardımcı malzeme de vitreoretinal cerrahinin gündemine girmiştir. Bu yardımcı malzemelerin bir bölümü de vitreoretinal cerrahide kullanılmakta olan renklendiricilerdir. Bunların bir kısmı gerçekten, vital boyalar iken bir kısmı sadece verdiği kontrast farkı nedeni ile cerrahiye kolaylaştırıcı maddelerdir. Bunlar arasında bugün için, tripan mavisi, indosiyanın yeşili ve triamsinolon asetonid süspansiyonu en çok kullanım alanı bulan maddelerdir. Bu çalışmada, günlük kullanıma girmiş olan bu maddelerin kullanımı, avantaj ve dezavantajları ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Vital boyalar, vitreoretinal cerrahi, triamsinolon asetonid, tripan mavisi, indosiyanın yeşili.

ABSTRACT

Key Words: Vital dyes, vitreoretinal surgery, triamcinolone acetate, trypan blue, indocyanine green.

Ret-Vit 2007;15:Özel Sayı:129-138

GİRİŞ

Boyalar, insanlığın gelişiminde ve uygarlıkta, son derece önemli rol oynamışlardır. Renk hep olumlu ya da olumsuz farklı olmayı da getirmiştir. Eski Roma'da çok az elde edilen erguvan renginin, imparatorlara ve çevresine ait olması ve başkasının kullanamaması, seçkinliğe işaret sayılması, boya kullanımının çok eskiden beri önemini göstermektedir.¹ Siyah beyaz ayırımının Amerikan tarihindeki yeri, hala en çok tartışılan konulardan birisidir.

Boyalar aslında, kimya endüstrisinin esas kökenini ve daha sonra da ilaç endüstrisinin temelini oluşturmuşlardır. Bayer'in en eski ilaç şirketlerinin başında gelmesi, ama esasta bir boya firması olduğunun bilinmesi, bu ilişkiyi çok iyi açıklamaktadır.² "Treasons' peace: Ger-

man dyes and American dupes" (Hainlerin barışı: Alman boya firmaları ve Amerikan ahmakları) isimli kitapta da Howard Watson, her iki dünya savaşının altında yatan en önemli nedenlerden birisinin boya endüstrisi olduğunu anlatmaktadır.³ Gerçekten de tıp alanında, kimya ve ilaç endüstrisinin payı ne kadar büyükse, bunun bir bölümü olan boya endüstrisinin de payı çok büyüktür.

Tıp teknolojisinin gelişmesinde başta vital özellik taşıyanlar olmak üzere, boya kullanımının ve renklendiricilerin, çok önemli bir yeri olduğu bilinmektedir.

Oftalmolojide de boya kullanımı fikri nerdeyse 70 yıllık bir geçmişe sahiptir. Bu alandaki ilk boyamız fluoreseindir.

1- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Prof. Dr.

Correspondence: M.D. Associate Professor, Süleyman KAYNAK
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology
İzmir - Turkey
refina@retina-gm.com

Ofthalmik cerrahide vital boyaların kullanım düşüncesi, ilk elde ön segment cerrahisinde düşünülmüştür. Özellikle matür ya da beyaz kataraktlarda, kapsüloreksinin daha az riskle hakkınca yapılabilmesi için kapsül boyanması konusu gündeme gelmiştir. Bu konuda elbette öncelikli olarak, zaten diagnostik amaçla in vivo kullanılmakta olan boyalar akla gelmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanı ise fluorescein sodyum'dur. Daha sonra bu amaçla, metilen mavisi, gentian viole, crystal viole ve tripan mavisi gibi değişik boya maddeleri akla getirilmiştir. Daha sonra da indosiyanın yeşili düşünülmüştür (Tablo) .

Vitreoretinal cerrahide veya daha doğrusu cerrahi amaçlara yönelik olarak boya maddelerinin ilk kullanımı, intravenöz yolla olmuştur. 1939'da Sorsby ilk kez retinal görüntüleme, intravenöz boya kullanımını uygulamıştır. Sorsby, Kiton-Fast-V-Green isimli vital boyayı, dekolmanlı hastalarda intravenöz vermiş ve dekolmanlı hastaların yeşile boyandığını ve yırtık alanının boyasız kaldığını göstermiştir . Gerçi bir yıl sonra, Gifford aynı şekilde yaptığı çalışmada aynı sonuçları elde edemediğini belirtmiştir . 10 yıl kadar sonra, Offret ve Decaudin ve daha sonra Simonelli, yine intravenöz olarak fluoresceini dekolmanlı hastalarda vermişler ve yırtık kenarlarının boyandığını ve dekolmanlı hastaların daha soluk göründüğünü ve böylece yırtıkların ayırt edilebileceğini belirtmişlerdir. Bu alanda bu tarzda çalışmaların olmasının nedeni, o dönemde, dekolmanın nedenlerinin bilinmesine rağmen, binoküler olarak retinanın ve yırtıkların görülebileceği oftalmoskopik sistemlerin henüz yeterince geliştirilmemiş olmasındadır. Daha sonra Eisner, intravenöz verilen boyaların, subretinal aralıktan, hialoid arkası boşluğa doğru kaçak yaptığını belirtmiştir. Jutte ve Lemke, bu sızıntıların miyopik hastalarda ve beyaz ırkta, pigmentasyonu az olan insanlarda daha anlamlı ve belirgin olduğunu vurgulamışlardır . Ancak bu tür uygulamaların hiçbirisi, retinal hastalıklarda anlamlı bir katkı sağlamamıştır.⁴ Zira bu boyaların başka bir özelliği olan fluoresans verme özelliğinden yararlanılıncaya kadar, tekil akademik çalışmalarla sınırlı kalmıştır. Ne zaman ki, özel güçlü ve belli sabit dalga boyunda, ayrıca fluoresans üreten flaşlar ve fotoğrafı teknikleri kullanılmaya başlandı, işte o zaman bu intravenöz boyanma işlemleri, retina hastalıklarında altın standart haline geldi. Gerçekten de bugün, fluorescein, retina ve koroidea hastalıklarında, indosiyanın ise koroidin özellikle dolanımsal hastalıklarında çok önemli

| | |
|--------------------|-------------|
| Sodyum Flöresein | %2 |
| Indosiyanın Yeşili | %05 |
| Tripan Mavisi | %0.1 |
| Gentian Viole | %0.01-0.001 |
| Crystal Viole | %0.05-0.25 |
| Metilen Mavisi | |

Tablo: Katarakt cerrahisinde kapsül boyanmasında kullanılan boyalar.

bir standart oluşturmuş durumdadır ve fluoresansın bir dökümantasyon aracı halinde kaydı fikrini ve bu tekniği Novotny ve Alvis'e borçluyuz.⁵

1947 yılında, Black, retina dekolmanlarında yırtık göstermek amacı ile, farklı bir yöntem uyguladı . Burada, transskleral bir iğne ile retina altına, %1'lik 0.3 ml. metilen mavisini enjekte etti. Gerçektende burada yırtık alanı, maviye boyanmış retina ile kırmızı bir kontrast oluşturmakta ve çok belirgin olarak görünmekte idi. Ancak daha sonra, bu boyanın muhtemel maküler toksisite göstermesi nedeni ile kullanımını yaygınlaşmadı . Hruby, Black'dan sonra aynı uygulamalar ile ilgili deneyimlerini yine başarısız olarak niteledi ve boyanın retina pigment epitelyumu tarafından absorbe edilebildiğini ifade etti.⁴

İlginç olan nokta, retinal yırtıkların gösterilmesine ilişkin başka bir çalışmanın, son yıllarda dikkati çekmesidir. Burada, Jackson ve arkadaşları, vitrektomi sonrasında, retina altına 40 G iğne ile tripan mavisi verilmesiyle, retinadaki gizli küçük yırtıkların ortaya çıkarılabildiğini belirtmişlerdir.⁴ Aslında bu kapsamdaki çalışmalar, cerrahin iki elinin de meşgul edildiği bonoskopi döneminde yırtıkların yerini tam olarak görebilmek çabası ile ilgili çalışmalardı ama son yıllarda da bu alanda seyrekte olsa yayınlar görülmektedir .

Bütün bu çalışmalar bir bakıma, Schepens tarafından geliştirilen indirekt binoküler oftalmoskoplar ile elimizin de serbest kalabileceği yeni bir dekolman cerrahisi dönemine girilmesi ile ilginç olmaktan çıkmıştır.⁶

Boya maddelerinin ilk kez vitreus içine uygulanması, Lobeck tarafından 1932 yılında, hayvan deneylerinde kullanılan, hint mavisi ile olmuştur (Indian ink) . Bu çalışmanın en ilginç yanı, vitreus içine verilen boyanın, retina yırtığından geçmek sureti ile koroideaya doğru ilerlemesi ve böylece göz içi sıvılarının boşaltımında, koroideanın da önemli bir yol olduğunun anlaşılmasıdır. 1964'de, Niedermeier, aynı şekilde Evans mavisini kullanmış ve bu boya ile aynı sonuçları elde etmiştir.⁴

Kutschera, retinal yırtıklar, preretinal bandlar ve kontraktıl dokuların boyanabilmesi için, toksisitesi olmayan ve etkin olarak kullanılabilir, işe yarar bir maddenin bulunması için muhtelif denemeler yapmıştır. Gerçekten de bu amaçla kullanılacak maddenin, esas olarak toksik olmaması, retina ve örneğin yırtık gibi diğer bir lezyonu yeteri kadar belirgin bir kontrastla gösterebilmesi ve muayene veya işlem için yeterli bir boyanma süresini sağlaması gibi bazı özellikleri olması gerekmektedir. Bu amaçla thiazol sarısı, benzopurin 4B, tripan kırmızısı, Chicago mavisi ve Tripan mavisi gibi değişik boyalar kullanılmış, bunlardan birincisi ile yeteri kadar boyama elde edilememişken, diğerleri de retinanın detayını görmeyi engelleyecek kadar yoğun boyanmaya neden olmuşlardır. Kutschera, daha sonra "patent mavisi" ile yapılan boyamaların gayet yeterli olduğunu ve dokulardaki metabolik değişikliklere neden olmadığı ve vitreus dokusun-

dan 48 saatte atıldığını belirtmiştir. Aslında o dönemde lemfanjiografilerde kullanılmakta olan patent mavisi, daha sonra vitrektomide kullanılmak üzere de çalışma konusu haline getirilmiştir.⁴

Son yıllarda vitreoretinal cerrahide, enstrümanların gelişimi ile ve bir çok hastalığındaki nedenlerin daha iyi anlaşılması ile "membran" kavramı çeşitlenmiştir. Gerçekten de örneğin idyopatik maküler hole ya da diffüz diabetik maküla ödemindeki mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça, cerrahi anlamda, membran kavramı bu hastalıklar çevresinde daha çok konuşulur olmuştur. Bu nedenle vitreusun daha görünür hale getirilmesi, arka hialoid membranın, daha iyi temizlenmesi, iç limitan membranın etkinlikleri ve alınmasındaki sorunlar veya, epiretinal membran olarak isimlendirilen ve retina planına göre ilerleyerek gelişen fibrotik reaksiyonların hepsi, bu değerlendirmelerden payını almıştır. Dolayısı ile artık vitreoretinal cerrahi biraz da maküla cerrahisi halini alarak, adeta, görünmesi güç ve birbiri üzerinde yer alan saydam membranların alınması maksadı ile görsel keskinlik ve kalite artışı sağlanması amaçlanmaktadır. Bu membranların daha kısa sürede ve daha kolay ve hatasız alınması, retinal proliferasyonları, ışık toksikasyonunu ve koroidea ve retinada ortaya çıkabilecek, cerrahiye bağlı ikincil komplikasyonları ortadan kaldıracaktır. Bu da bu membranların hem daha görünür hale gelmelerini sağlamak, hem de yapısal olarak daha kolay soyulmalarına imkan verecek değişikliklerin olmasını sağlamakla olacaktır. Vitreoretinal cerrahide boya kullanımı yani kromovitrektomi teknikleri bu nedenle güncel konulardan birisi olmaya adaydır.^{4,7}

TRİAMSİNOLON ASETONİT

Triamsinolon acetonid aslında yaklaşık 40 yıldır bilinen bir steroidtir. Moleküler ağırlığı 434 Da'dır ve klinik kullanım için süspansiyon formu vardır. Sentetik bir steroidtir ve tuz retansiyonuna yol açmaz. Hidrokortizona göre 5 kez daha güçlü steroid özellikler gösterir. Vitreus fibrillerine yapışıklık göstermektedir. Bu şekilde vitreusun daha görünür ve kontrast oluşturacak özellikte olmasını sağlar. Suda eriyebilirliği çok düşük ve yavaştır. Bu nedenle, sıvı dolu ortamlarda, proteinlere yapışarak, uzun süre kalıcılık gösterir.

Etkinlik olarak, sıvı emilimini artırmakta, sitokin ve permeabilite proteinlerinin baskılanmasına yol açmaktadır. Böylece, başta VEGF gibi vazoaktif maddelerin baskılanması ile retinal vasküler endotel hücrelerinin, hücreler arası bağlarının korunması ve bu maddelerin hücreler arası bağlantı proteinlerini bozmasını engelleyici etki gösterir. Oklüdin ve zonula oklüdens proteinlerinin üretimini artırarak, kan retina bariyerinin güçlenmesini sağlar. Bu özellikleri nedeni ile, retina ve özellikle maküla ödeminde son yıllarda çok önemli bir tedavi seçeneği halini almıştır. Ancak vitreoretinal cerrahide daha çok,

vitreus fibrillerine gösterdiği yapışma eğilimi ile vitreus dokusunu görünür hale getirmesi önemlidir. Bu anlamda, aslında bir boya maddesi olmamasına karşın, beyaz bir süspansiyon olarak suda erimesinin çok yavaş olması ve vitreus fibrillerine yapışma eğilimi taşıması, vitreusun görünür hale getirilmesine hizmet eden bir renklendirici olarak düşünülmesine yol açmıştır.⁷

Burada bir kaç amaçla kullanılır;

Birincisi, vitreus dokusunun tamamen temizlenmesi gereken olgularda, vitreusun kalıntılarının görmek bakımından yarar sağlar. Örneğin lens dislokasyonlarında vitreus boşluğu içinde, fakofragmentasyon yapılması gerektiği zaman, fako ucuna vitreus fibrillerinin girerek, traksiyon yaratmalarını engellemek için vitreusun yeterince temizlenmesi gerekir. Hatta, triamsinolon ile farklılaştırılması, fako uygulaması sırasında, fako ucuna doğru gelmekte olan vitreus fibrillerinin görünür olmasını sağlamak ve traksiyon olasılığında, fakonun vakumu azaltılıp kesilebilir. Bu tür cerrahide dekolman riskini azaltmaya ciddi katkısı olmaktadır.⁸

İkinci kullanım alanı, arka hialoid membran ve buna bağlı membranların belirgin bir şekilde retinadan ayrı görünür hale gelmesini sağlamaktır. Bu özellikle nispeten genç olgularda arka hialoidin hala sıkı olarak retina ile ittibatta olduğu olgularda, arka hialoidin kaldırılarak, total vitreus temizliğinin yapılmasına yardımcı olur. Bu özellikle travma geçirmiş genç olgularda, geç dönmedeki komplikasyonları azaltıcı bir yaklaşım olarak önem taşır.⁹

Üçüncü bir kullanım alanı, retina yüzeyinde partiküllerin toz şeklinde yayılarak, iç limitan zar için bir görüntü kontrastı oluşturmasını sağlamaktır. Burada özellikle triamsinolon asetonid, biraz dinlendirilerek, partiküllü kısmının, sıvı kısmından ayrılması sağlanarak, sadece partiküllü kısmın kullanımı ile iç limitan zar üzerinde bunun toz şeklinde yayılması sağlanabilir.¹⁰

Bu sırada, partiküllerin türbülansdan etkilenecek, dağılması ve yüzer hale gelmesini önlemek için, infüzyon şişesinin düşürülmesi gerekir. Bu işlemle iç limitan zarın alınması daha kolay olabilir. Zira burada partiküller ile retina yüzeyi arasında saydam bir katman farkı-mesafe yaratılmış olacak ve iç limitan zarın daha kolay görülebilir hale gelmesi sağlanmış olacaktır. Kaldırılan iç limitan zar üzerindeki partiküller, alttan çıkan temiz partikülsüz retina yüzeyi ile kontrast oluşturmakta, böylece, iç limitan zarın flap ucunun takibi daha kolay olmaktadır.¹¹

Bir başka kullanım alanı ise, ön kamerada, travmatik sublüksasyon veya zonüler dializ ve benzeri değişikliklerde, ön kameraya prolabe olmuş vitreus dokusunun görünür hale getirilmesinde kullanılmasıdır. Burada triamsinolon ön kameraya verilir ve vitreus dokusu boyanır. Böylece, diğer dokulara daha az hasar olasılığı ile, gereken usullerle, vitreusun, ön kameradan temizlenmesi sağlanabilir. Böylece, lensi yerinde tutarak ya da

tutmadan yapılacak bir ön segment cerrahisinde, vitreusun traksiyonu ile retinaya ilişkin bir sorun ortaya çıkma olasılığı azaltılabilir.¹²

Bu uygulamalarda ortaya çıkması muhtemel bazı pratik sorunlar da olabilir. Triamsinolon asetonid, vitreus kavitesine ya üstteki sklerotomilerden veya, infüzyon musluğundan verilebilir. Her iki halde de bir süre, vitreus boşluğunun ve fundus reflexinin kaybolmasına yol açacak belirgin bir bulanıklık olacaktır. Bu sırada, gerek aydınlatma ve gerekse diğer problemleri daha dikkatli tutmalı ve vitreus boşluğunun ortasında kalmaya çalışmalıyız. Eğer hareketli retina mevcut ise bu işlemi yapmaktan kaçınmalı en azından, örneğin arka kutbu stabilize edecek kadar ağır perflorokarbonların kullanılmasından sonra vitreus kalıntılarının temizlenmesi için böyle bir uygulama yapılabilir. Bu nedenle, hareketli retinanın bulunduğu hallerde, triamsinolon olabildiğince tercih edilmemelidir. Diğer bir husus, infüzyon musluğundan triamsinolon verildiğinde, fakik hastalarda lensin arka yüzüne, triamsinolon partiküllerinin yapışarak görüntüyü bozacak derecede yoğunlaşabilmesidir. Bu nedenle bu gibi hallerde ya infüzyondan vermeyip, kontrollü olarak üst sklerotomilerden ve olabildiğince derine verilmeli ya da çok az veya dilüe bir triamsinolon uygulaması yapılmalıdır. Triamsinolon verilmesinde infüzyon hattının kullanılması, daha sonra tüp içinde kalan kalıntıların, örneğin verilecek olan silikonun geçici olarak yüzey bulanıklığına uğramasına ve geçici görüntü bulanıklıklarına neden olmasına yol açabileceği akıldan tutulmalıdır.

Bu noktada diğer bir husus ise, psödo-fak olgularda, triamsinolonun, özellikle arka kapsüle yapışarak aynı şekilde bulanıklık verebilmesi, arka kapsülü olmayan ama göz içi lensi (GİL) bulunan olgularda ise, triamsinolonun, eğer özellikle silikon gel varsa, gel yüzeyine yapışma eğiliminin yüksekliğidir. Bu şekildeki görüntü kayıplarını gidermeye çalışmak en azından ek manüplasyon, zaman kaybı ve risk almak anlamını taşıyabilir. Bu arada ön kamera olabilecek triamsinolon kaçaklarının yıkanması için, ek bir işlem gerekebilir.¹³

Retina üzerinde de bol triamsinolonun varlığı, prob ile yaklaşmamızın mahsurlu olacağı haller yaratabilir. Bu nedenle önce flüt iğneler ile triamsinolonun, retina görünümünü alabileceğimiz kadar seyreltilmesinde yarar olabilir.

Vitreus cerrahisinde renklendirici olarak kullanılan triamsinolonun, eğer yoğun miktarda içeride bırakılmaz ise, olağan olarak, intravitreal enjeksiyonlarda beklenebilen bazı komplikasyonlara yani, katarakt, glokom ve endoftalmi ya da psödoendoftalmi gibi sorunlara yol açması beklenmez .

TRİPAN MAVİSİ

Tripan mavisi, hidrofilik tetrasulfonatlı anyonik bir molekül yapısında olup eskiden beri bilinen azo boyalarından birisidir. Tripan mavisi, dejenere hücre kalıntılarında zengin doku kitlelerine ve aktif fagositozun yer aldığı dokulara yüksek yapışma eğilimi göstermektedir.

Tripan mavisi, %0.3 konsantrasyonda, endotel hücre canlılığının denetlenmesi, organ kültürlerinde tutulan korneaların, keratoplasti öncesindeki endotel hücre yoğunluğunun saptanması amacı ile kullanılmıştır ve bu kullanımlarında, toksisiteye ilişkin bir bulgu saptanmamıştır.¹⁴

Aslında göz cerrahisinde, cerrahi bir malzeme olarak ilk olarak kullanıldığı yer, ön kapsülün daha görünür hale gelmesi için fundus reflexinin iyi alınamadığı kesif lenslerde kapsüloreksisi kolaylaştırmak için %0.1 dozda kullanılmasıdır. Şu anda, bu amaçla AB piyasasına %0.06'lık solüsyonları ticari olarak üretilmektedir zira, çok seyreltilmiş dozlarda bile, beyaz kataraktlarda, kapsüloreksisi çok kolaylaştırmaktadır.¹⁵

Daha sonra özellikle maküler alanda, retina yüzeyinde yer almakta olan, epiretinal membranların boyanmasında kullanılmıştır. Veckeneer ve ark., in vivo olarak, tripan mavisinin epiretinal membranları, doza bağlı olarak giderek daha belirgin boyadığını saptamışlardır. Bu yazarların yaptığı tavşanlardaki vitrektomi sonrasında tripan mavisi kullanımında, 4 haftalık takip süreci sonunda retina dokusunda, %0.06'lık doz ile herhangi bir morfolojik ya da fonksiyonel değişiklik saptanmadığı gösterilmiştir. Ancak doz %0.2 olarak kullanıldığında, retinanın dış katmanlarında toksik etkilenmelerin ortaya çıktığı izlenmiştir.¹⁶

Stalmans ve ark ise, insan retina pigment epitelyum hücresi kültürlerinde, %0.3'lük dozlara kadar herhangi bir toksik etkilenme saptamadıklarını belirtmişlerdir. Şu anda, vitreoretinal cerrahide kullanılmak üzere, %0.15'lik ticari solüsyonları AB piyasasında bulunmaktadır.¹⁷

Şu anda epiretinal membran cerrahisinde, tripan mavisinin kullanımı oldukça yaygındır. Geçici olarak hava-sıvı değişimi yapıldıktan sonra epiretinal membran üzerine birkaç damla %0.15'lik solüsyon damlatılmakta, en fazla bir dakika beklendikten sonra, tekrar sıvı-hava değişimi yapılarak, sıvı dolu ortamda, cerrahiye devam edilmektedir. Hava sıvı değişimi yapılmasının nedeni, tripan mavisinin, sıvı dolu vitreus boşluğuna verilmesi halinde, hem görüntüyü olumsuz etkilemesi, hem de hedefe yönelik boyanma yapabilecek konsantrasyonu çok düştüğü için boyanmanın yetersiz oluşudur.¹⁸

Cerrahi aşamaları kolaylaştırmak amacı ile ağır tripan mavisi ismi verilen ve sıvı dolu gözlerde kullanılabilen bir uygulama da sunulmuştur. Burada ticari olarak piyasada bulunan tripan mavisi (Membrane blue-DORC) ile %10'luk glukoz solüsyonu eşit miktarda karıştırılarak,

göz içine verilmektedir. Bu şekilde, membranların, sıvı gözde de daha rahat boyanması sağlanmış ve herhangi bir yanetki kaydedilmemiştir.¹⁹

Tripan mavisi, taze ve immatür membranların boyanmasında, matür membranlara göre daha başarısızdır. ILM ve vitreus kalıntılarını boyama özelliği ise, epiretinal membranlara göre daha düşüktür. Bunun nedeni matür fibrotik elemanların ve dejenere hücre yoğunluğunun ve fagositozun daha yüksek olduğu matür membranlarda tripan mavisinin daha kolay tutunabilmesidir. Ancak bu tutunma eğilimi hiçbir zaman, ISY'nin ILM ve vitreus dokusuna gösterdiği yapışma eğilimi kadar yüksek değildir. Bu anlamda, tripan mavisinin, ICG ile karşılaştırıldığında daha az spesifite gösteren bir boya maddesi olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, oldukça emniyetli bir madde olarak düşünülmesi nedeni ile, epiretinal membranlar, maküler pucker, PVR ve hatta maküler delik cerrahisinde tercih edilen bir boya maddesi olarak kullanılmaktadır.²⁰

Tripan mavisinin en çok kullanıldığı alan yine de epiretinal membran cerrahisidir ve bu membranlar boyanmak sureti ile, retinadan farklı bir kontrast ortaya çıkmakta ve böylece membranın ne kadar geniş olduğu görülebilir hale gelmekte ve sınırları kestirilebilmektedir. Bunun yanı sıra, bu membranlarda, soyma işlemine nereden ve hangi uçtan başlanması gerektiği ve bunun yanı sıra, membranın soyulması sırasında hangi yöne doğru soyma gücünün uygulanmasının daha uygun olacağı gibi bazı önemli hususlarda tahminler yürütmemizi, retina üzerindeki membranın traksiyon etkisini değerlendirmemizi kolaylaştırır. Elbette tüm bunlar, membranların, soyulurken retinaya en az zararın verilmesini ve en az çekme gücünün uygulanmasını sağlamak üzere yapılmaktadır. Bu amaçla kullanım dozu %0.6-0.2 arasından değişmektedir. Özellikle %0.06 lık dozlamada gayet iyi bir emniyet profili olduğu belirtilmektedir. Gerçekten de, tripan mavisi ile membranı soyulmuş gözler ile boyasız alınmış membranlar, histolojik ve immünohistolojik olarak incelendiğinde, anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle tripan mavisi, hala, kromovitrektomide, en zarsız maddelerden birisi olarak kullanımı yaygınlaşan bir boya maddesidir.²¹

İNDOSİYANİN YEŞİLİ

İndosiyanın yeşili (İSY) trikarbosiyanın türevi bir madde olup, 774 daltonluk bir molekül ağırlığı vardır. Aslında kromovitrektomide kullanılması ilk akıl edilen boya maddesidir. ISY'nin en önemli özelliği amfifilik özelliğidir yani farklı moleküller ile birleşme eğilimi taşıması ve bu durumlarda da farklı ışık spektrumunda renk yayılımları verebilmesidir. Bununla birlikte ISY'nin, serum albuminine bağlanma eğilimi oldukça yüksektir. ISY molekül büyüklüğü ve özellikleri nedeni ile hücre membranını geçememektedir. Ancak kan-doku bariyerinin

bozulmasında, sızıntılar göstermekte, fakat, gerek retina dokusu ve gerekse koroidea dokusuna gösterdiği sızıntılarda, herhangi bir toksik etki gösterilmiş değildir. ISY anjiyografide intravenöz olarak kullanılmaktadır. Koroideal dokuların gösterilmesi konusunda en uygun kontrastı sağlayan madde olarak bilinir. Bu nedenle de özellikle koroideal neovaskülarizasyonla seyreden, yaşa bağlı maküla dejeneresansında, anjiyografik amaçla intravenöz kullanılmaktadır.^{22,23}

Ofthalmik cerrahiye ilk girişi, yine ön segment cerrahisinde lens kapsülünü boyama amacı ile olmuştur. Kapsül boyanmasında başarılı bir görünüm vermesinden ve bu tarz kullanımında gerek invivo ve gerekse invitro toksik etkilenme belirtisi göstermemesinden hareketle vitreoretinal cerrahlar da bu boyaya, cerrahi anlamda ilgi göstermişlerdir. ICG ilk olarak vitreoretinal cerrahide 1999-2000 yıllarında kullanılmaya başlanmıştır.²⁴⁻²⁶ ISY, vitreoretinal cerrahide en tipik olarak iç limitan zarın boyanmasında kullanılmaktadır. Bu madde ILM deki apolipoproteinleri ve kollajeni boyama kabiliyeti ile ILM'in görünmesini çok kolaylaştırmaktadır. Daha önce alınması ve cerrahi sırasında görülmesinde zorluklar olması nedeni ile ILM cerrahisinde ISY kısa zamanda popüler bir uygulama oldu.^{27,28}

Bunun yanı sıra, glial epiretinal membranlarda, idiopatik epiretinal membranlarda, proliferatif diabetik retinopatide de boyayıcı olarak kullanılmıştır. Ancak, asellüler ILM boyanmasında daha anlamlı olması nedeni ile, diğer sellüler dokuların boyanması için daha uygun başka maddeler kullanılmaya başlanmıştır. ILM ile temas etmesi sırasında, ILM'in daha kolay olarak ayrılmasına da yardımcı olmakta, bir anlamda, ILM, daha kolay soyulabilir hale gelmektedir. Hatta bu soyulma işleminin pensetler yardımı ile değil, pasif aspirasyonla örneğin flüt iğneler ile yapılabilir derecede, ILM'in, retinal yüzeyden kolay ayrılmaya başladığı görülmüştür. Bu durum, aslında, ILM ve dolayısı ile retina dokusunda, temel bazı morfolojik değişiklikler oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle ISY'ye bağlı bazı toksik etkilerin olabileceği fikri yaygınlık kazanmaya başlamıştır.^{29,30}

ISY'nin toksik etkilerine ilişkin olarak, özellikle ISY destekli olarak yapılan maküler delik cerrahisi sonrasında, retina pigment epitelyumu ile ISY temasının, RPE'nin toksik olarak etkilenme tehlikesini artırdığını göstermiştir. Deneysel olarak yapılan nonvitrektomize sıçan gözlerindeki ISY enjeksiyonu sonrasında, ultrastrüktürel olarak, potansiyel retina toksisitesi görüldüğü bildirilmiştir. Klinik olarak da, ISY kullanılarak yapılmış maküler delik cerrahisi olgularında, bazı RPE değişiklikleri olduğu gösterilmiştir.

Bazı yazarlara göre ise, ISY kullanılarak yapılan maküler delik cerrahisi ve maküler pucker cerrahisi sonrasında elde edilen fonksiyonel sonuçların, ISY kullanılmadan yapılan cerrahiye göre daha olumsuz olduğu görülmüş-

tür. Her ne kadar bu konuyu onaylamayan yayınlar da olmakla birlikte bu konuda ciddi şüpheler hala yaygın olup, toksisite sorununun çözümlenme yolları konusunda çeşitli görüşler ileri sürülmektedir.²⁹

Aslında bu konuda bazı temel sorunlar gündemde durmaktadır:

Uygulama yapılacak ISY boyasının hazırlanması nasıl yapılmalıdır ve uygulama şekli ne olmalıdır? Bu konuda ancak deneysel bazı çalışmalardan hareketle fikir oluşturulabilir. Zira, %0.05 ile %0.5 arasındaki değişik dozlamalardan sözedildiği gibi, solüsyonun hazırlanmasında, glukoz ya da BSS gibi farklı sıvıların kullanılmasının toksisiteyi etkileyip etkilemeyeceği tartışılmaktadır. Verilme tarzı olarak da, bazı cerrahlar, BSS dolu vitreus boşluğunda çalışarak, ISY solüsyonunu, makülanın üzerine enjekte etmeyi yeğlerken, kimisi de mutlaka hava-sıvı değişimi sonrasında, maküla üzerine damlatma tekniğinin önemine dikkati çekmektedirler.²⁹

Bu noktada, kimi cerrah, ISY solüsyonunun, maküler yüzey ile temas süresine dikkati çekerek, olabildiği kadar hızla tekrar yıkanmasını önermektedirler ve bunda, ISY'nin retinal yüzeye çok hızla tutunduğu için sürenin uzaması ile toksisite riskinin yükseldiğini savunmaktadırlar. Diğer bazı diğer yazarlar ise, mademki bir cerrahi teknik uygulanmaktadır, bu tekniği en yararlı hale getirmenin yolu olarak yeteri kadar bir boyanma elde edilmesinin uygun olduğunu, bunun için de boyanın, retina yüzeyinde yaklaşık 2 dakikaya yakın kalmasının gerekli olduğunu belirtmektedirler.²⁹

Son yıllarda, ISY yardımı ile yapılan kromovitrektomi cerrahisi sonrasında, RPE atrofileri ve defektleri, görme alanı bozulmaları ve optik atrofi izlendiği kaydedilmiştir. ISY yardımı ile yapılan ILM soyulması işlemleri sonrasında, ILM dokusunun histolojik incelenmesinde, ILM'in altında ve üstünde bazı hücresel elementlerin var olduğu gösterilmiştir. Müller hücrelerinin plazma membranları, miyofibrositlerin ve astrositlerin, ILM'in retinal yüzeyinde yapılmış olarak görülmesinden, bu işlemde, retinanın belli bir zarara uğradığı anlaşılmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda da, ISY'nin değişik retina hücrelerine toksik etkiler gösterdiği, bu etkinin, RPE, fotoreseptörler ve gangliyon hücrelerini de ilgilendirdiği gösterilmiştir. Göz içinde ISY ile temas etmekte olan hücreler, ışık etkisiyle veya osmolarite, biyomekanik değişiklikler veya sodyum etkisi ile ortaya çıkan zararlanma, hızlı apoptosis veya nekroza uğramaktadırlar. Tavşanlarda yapılan subretinal ISY enjeksiyonunda, dozlar 0.5 mgr/ml altında olsa dahi, RPE'de ciddi hasarlar meydana getirdiği görülmüştür. Retina pigment epitelinin zararlanmasının azaltılması için, boyanın %5'lik glukoz içinde eritilmesinin önemli avantajlarının olduğu zira böylece nispeten, isoosmolar bir özellik kazanılmakta olduğu belirtilmektedir.³¹⁻³³

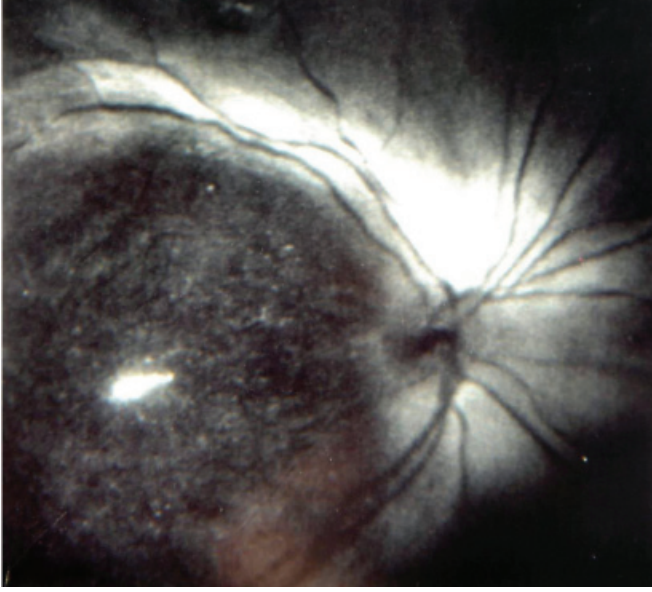
Aslında ISY ile ilgili toksisite çalışmalarında, boya maddesinin retinaya temas süresinin 5 dakikadan fazla olması veya, konsantrasyonun 0.5 mgr./mlt.'den fazla olması, patolojik değişikliklerin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Geleneksel olarak ISY hazırlanırken, BSS ile dilüsyon yapılmaktadır. Bunun aslında bir hypoosmolarite nedeni olarak, RPE de toksik etkiler yarattığı ileri sürülmektedir.³³ Bu nedenle PH'sı normalize edilmiş, isoosmolar ve %0.1 altındaki konsantrasyonlarda kullanılması halinde, herhangi bir anatomik ya da fonksiyonel yanetki yaratmadığı bildirilmektedir.³⁴

Bu konuda son zamanlarda yapılan bir çalışmada, %05'lik olarak ve glukozda hazırlanmış ISY solüsyonunun, göz hala sıvı ile dolu iken verilmesinin, ancak bu sırada infüzyonun kesilerek boyama işleminin yapılmasının ve kısa bir zaman içinde tekrar açılarak yıkanmasının yeterli bir boyama yarattığı belirtilmektedir. Bu işlemde, aslında, ISY boyasının hafif kristalize olarak, ILM üzerinde oturduğu ve bu şekilde, tıpkı triamsinolonda olduğu gibi adeta bir boyamadan ziyade, kontrast yaratacak bir farklılık oluşturduğu görülmekte, bu da aslında, dokuya tutunmayı azalttığı için, toksisite riskinin düşebileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, iki defa birbirini izleyerek boya enjeksiyonunun yapılmasının, görüntüyü kolaylaştırmakla birlikte, toksisiteyi artırmadığı da savunulmaktadır.³⁵

Sheidow ve ark. ISY kullanılarak ILM soyulması uygulanan hastalar ile, ISY kullanılmaksızın yapılanları karşılaştırmış ve ISY kullanılanlarda görsel sonuçların, belirgin bir şekilde, daha sınırlı olduğunu görmüşlerdir. Gass ve Ando'da benzer görüşleri ileri sürmüşler ve hatta optik atrofi gelişebildiğini belirtmişlerdir.³⁶⁻³⁸

Buna karşılık, son zamanlarda yapılan çalışmalardan birisinde ise, epiretinal membranı bulunan olgularda, doğrudan yapılan membran ve ILM alınması ile bu işlemin ISY eşliğinde yapıldığı olgular karşılaştırılmış olup, görme keskinlikleri, maküler ödem azaltılması ve ERM nüksetmesi gibi özellikler açısından her iki grup arasında farklılık izlenmemiştir.^{39,40} Slaughter ve Lee ise, daha dikkatli dozlama ve uygulama yapıldığında öncekilere oranla ICG ile yapılan cerrahilerin fonksiyonel sonuçlara olumsuz bir etkisinin olmayacağını savunmuşlardır. Yine son zamanlarda yayınlanan ve 837 hastayı kapsayan ve maküler delik cerrahisinde, ISY kullanılanlar ile kullanılmayanların kıyaslanmasında görülmüştür ki, anatomik anlamda bir fark olmamakta ama, buna karşılık fonksiyonel kayıplar, ISY kullanılanlarda daha çok izlenmektedir. Ancak bu çalışmada, kullanılan ISY doz ve volümlerinin düşürülmesi ile daha emniyetli görsel sonuçlar elde edildiği de aşikardır.⁴¹

Gandorfer ve ark. maküler ödem de ISY yardımı ile yapılmış ILM alınmaları sonrasındaki görme keskinliklerinin, ISY desteği olmaksızın yapılanlara göre, daha sınırlı olduğunu ifade etmişlerdir.⁴² Engelbrecht ve ark. ise,



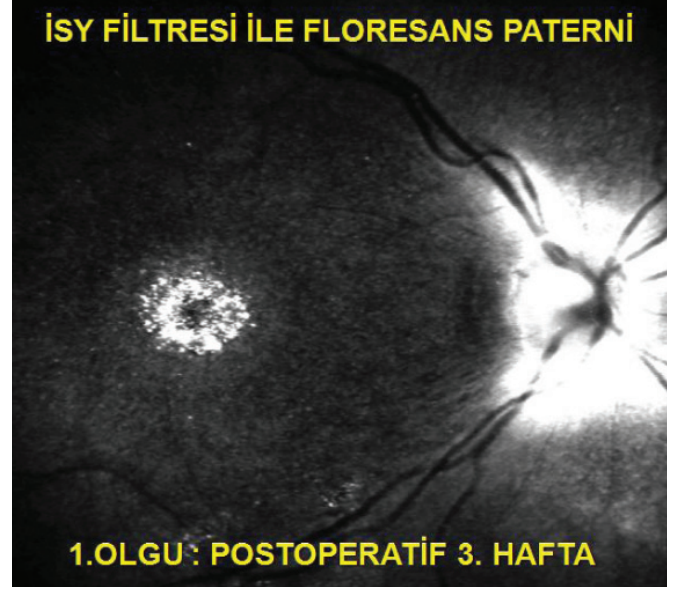
Resim 1: ISY kullanılarak yapılmış bir maküler delik cerrahisi sonrası erken evrede (1. hafta) kızılötesi kamera ile çekilmiş fundus fotoğrafı. Papilla ve temporal sinir lifi demetinde belirgin boya devamlılığı izlenmektedir. Arka kutupta ILM soyulan alanda ve makülada belirgin boya devamlılığı izlenmektedir.

maküler hole cerrahisinde ISY kullanıldığında, maküler alandaki RPE hücrelerinin atrofiye gittiğini dolayısı ile, ISY'nin, RPE üzerinde anlamlı bir toksisitesinin bulunduğunu vurgulamışlardır.⁴³

ISY uygulanmış olan olgularda izlenen ilginç diğer bir durum ise, kızılötesi tarayıcı oftalmoskopi (infrared scanning ophthalmoscope), boyanın aylar boyunca retina ve optik sinir başında görülür halde kalmasıdır. Bunun aslında fonksiyonel kayıplara yol açtığına ilişkin somut bir bilgi mevcut değildir. Elbette çok uzun vadedeki etkileri bilinmemekle birlikte en azından kısa zamanda olumsuz sonuçlar bildirilmiş değildir. Bunun ötesinde 810 dalgaboyundaki ışık demeti ile yapılan fotokoagülasyon ile, olması gerekenden daha belirgin ve ağır yanıklar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, cerrahi sırasında kullanılan endoillüminasyon uygulamasındaki ışığa bağlı toksik etkilerin de dikkate alınması gerekmektedir. 600-800 dalgayındaki dalga boyunun ISY ile birlikte fotodinamik bir etkinliğinin olduğu düşünülmektedir.^{44,45}

Cardiella ve ark, ISY'nin, retina yüzeyinde 3 aydan daha uzun süre kalmakta olduğunu saptamışlardır.⁴⁶ Gandorfer ve ark. ise, ISY kullanılmış olgularda, boyanın endoillüminasyon'a bağlı olarak fotodinamik etkinlik gösterdiğini ve bu etkinin yüzeyde birikmiş boyanın konsantrasyon, osmolarite gibi faktörlere bağlı olarak artabileceğini belirtmişlerdir.⁴⁵

Bu konuda, bizim yapmış olduğumuz ve henüz yayınlanmamış çalışmamızda, maküler hole nedeni ile ISY'nin olağan dozları (%1.25) ile yapılan cerrahi sonrasında iki olgumuzda, toksik etkiler görülmüştür. Cerrahi sırasında

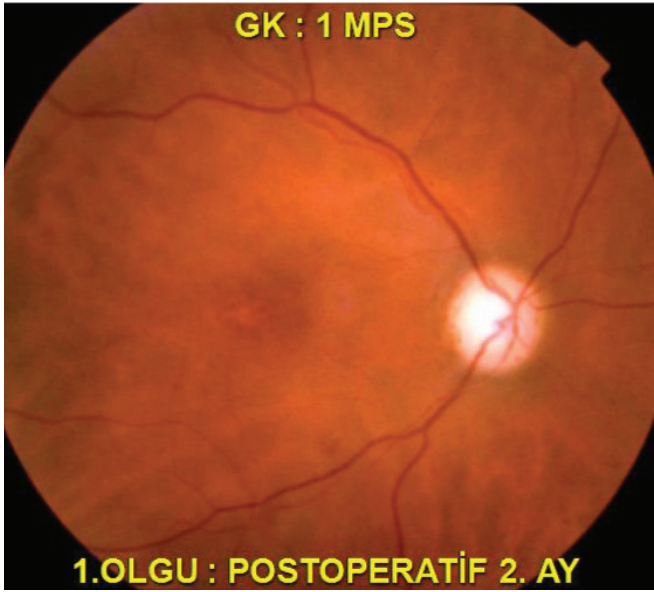


Resim 2: ISY kullanılarak uygulanmış maküler hole cerrahisi sonrasında, kızılötesi filtre ile alınmış fundus fotoğrafında izlenen boya kalıntıları özellikle optik sinir başı ve maküler alanda yoğunlaşmış olarak izlenmektedir.

herhangi bir cerrahi komplikasyon görülmeyen, hava sıvı değişimi ile ILM boyaması yapılan olgularımızın, ameliyat sonrasındaki günlerde görmesinin artmaması nedeni ile yakın takibe ve izlenmeye alınması uygun görüldü. Hastaların ilk hafta içindeki ortak yakınması, görmenin artmaması yanı sıra, parlak uçuşan baloncukların görülmesi şeklinde bir belirti idi. Bu hastalarımız, FFA ve kızılötesi tarayıcı oftalmoskop görüntüleri ile görme alanı ve elektrofizyolojik testleri yapılarak, değerlendirmeye alındı. FFA da, optik sinir başından hafif sızıntı izlenirken RPE düzensizliği özellikle maküler hole bölgesinde dikkati çekti. Kızılötesi tarayıcı oftalmoskopik görüntülerde ise, optik sinir başı ve maküler delik bölgesinde belirgin bir floresans alındı ve bu görünümler ortalama 12-15. haftaya kadar devam etti (Resim 1,2). Bu süreç içinde oftalmoskopik olarak optik sinirde başlangıçta hafif ödem, daha sonra da atrofi gelişti.

Yaklaşık olarak 3-4 hafta dolayında belirgin optik atrofi görünümü ortaya çıktı ve hastaların görmesi de 1-2 mps dolayında kaldı. Elektrofizyolojik testlerde ise giderek belirginleşen bir iletim kaybolması dikkati çekti ve görme alanı da zaten total olarak ciddi bir hassasiyet kaybını göstermekte idi. Sonuç olarak, bu hastalarımızda, kullanılan ISY'ne bağlı olarak, gangliyon hücreleri, RPE ve dolayısı ile optik sinirde atrofik değişimlerin ortaya çıktığı düşünüldü (Resim 3).

Bu süreçte eş zamanlı olarak yaptığımız bir hayvan deneyinde ise, tavşanlarda uygulanan, intravitreal ISY ile, retinanın elektrofizyolojik değişimlerinin, yine hızla silindiğini ve optik sinirde ödem geliştiği izlendi. Esas olarak, yapılan histopatolojik incelemede ise, makrofağ birikimi,



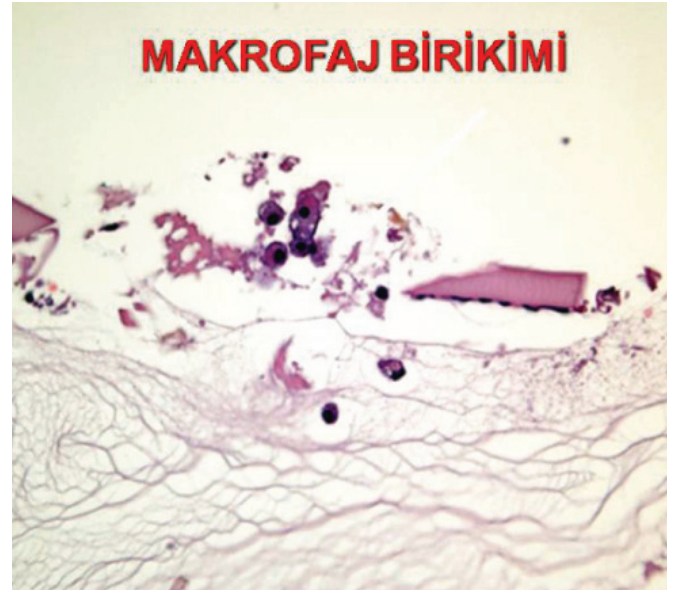
Resim 3: Maküler delik cerrahisi sonrasında ISY toksisitesine bağlı olarak geliştiği düşünülen optik atrofi görünümü.

retina yüzeyel katmanlarında neovaskülarizasyon başlangıcına ilişkin tomurcuklanmalar ve gangliyon hücrelerinde nükleer kaybolma ve hücrelerde şişme gibi bazı bulgular mevcuttu. Bu bulguların tümü de toksik etkilene lehine bulgular olarak değerlendirildi (Resim 4-6).⁴⁷

Bu da göstermektedir ki, ISY, esasta retinada belirgin bir toksik etkilene ortaya çıkarmaktadır. ISY, inaktif ve inert bir madde değildir ve bazı yan etkiler oluşturmaktadır. Bu toksisite veya yan etki olarak tanımlanabilecek etkinliklerin, yüksek konsantrasyonda kullanılması, hiposmolar hazırlanması, retinada uzun süreli temas sağlanması, RPE'ye direkt temas etmesi ve cerrahi sırasındaki aydınlatmalarda sürenin uzun olması gibi temel bazı faktörlerden söz edilmektedir. ISY'nin bir renklendi-

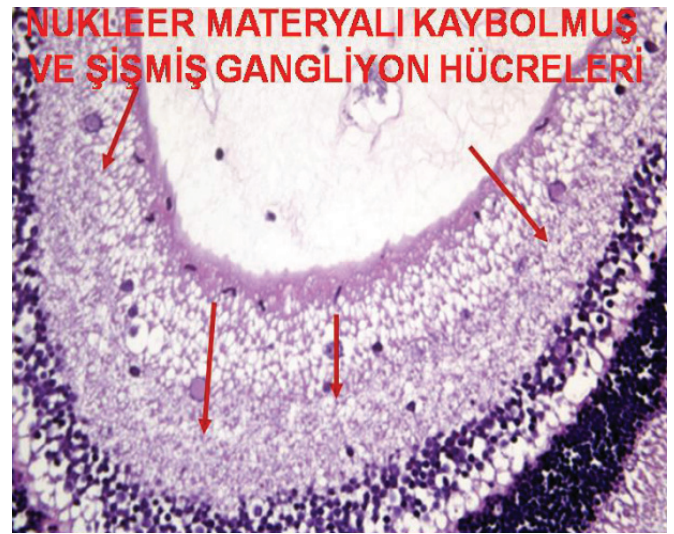


Resim 5: ISY Toksisitesine ilişkin olarak yapılan deneysel in vivo tavşan çalışmasında toksisite belirtilerinden birisi olarak izlenen retina yüzeyinde neovasküler elemanların oluşum süreci.



Resim 4: ISY Toksisitesine ilişkin olarak yapılan deneysel in vivo tavşan çalışmasında toksisite belirtilerinden birisi olarak izlenen makrofaq birikimi.

rici olarak vitrektomi cerrahisinde kullanılması, epiretinal membranların ve ILM'in, daha çabuk, daha emniyetli ve daha kolay soyulmasını sağlamaktadır. Arka hialoid zar ile ILM'in ayırt edilmesi (pozitif boyanma) bu cerrahiye kolaylaştırırken, aynı zamanda, epiretinal membranın boyanmaması (negatif boyanma) yine membranın karakteri anlaşılmalıdır. ERM soyulması ertesinde ikinci defa boyama ile ERM kalıntıları ile ILM arasındaki farklı renklerin ayırt edilmesi (negatif boyanma) hem ERM kalıntılarının alınmasını, hem de ILM'in ayırt edilerek alınmasını (pozitif boyanma) aynı cerrahi süreçte sağlamaktadır.²⁹ Bu konuda çift boyama teknikleri de tanımlanarak, olgunlaşmış epiretinal membranların alınmasında tripan mavisi kullanılması ve aynı seansta eğer gerekiyorsa,



Resim 6: ISY Toksisitesine ilişkin olarak yapılan deneysel in vivo tavşan çalışmasında toksisite belirtilerinden birisi olarak izlenen retina gangliyon hücrelerinde nükleer materyalin kaybolması ve gangliyon hücrelerinin şişkin görünümü.

ILM alınmasında da ISY boyanmasının uygun olacağı ve kullanılabileceği belirtilmektedir.⁴⁸

Sonuç olarak vitreoretinal cerrahide ISY kullanılması, hala tartışmalı olmakla birlikte, cerrahi avantajları çok yüksek görünmektedir. Buna karşılık, toksisite ve yan etkiler konusunda hala çok rahat değiliz. Ancak ileride, yapılacak çalışmalarla, bu konuda, yararı yükseltmek, fakat toksisite ve yan etkiyi ortadan kaldıracak bir hazırlama ve uygulama protokolünün (örneğin son yayınlardan birisinde sunulduğu ve bizim de zaman zaman uyguladığımız gibi %0.5'lik dilüsyonda ve %5'lik glukoz isoosmotik solüsyonunda eritmek ve geçici olarak infüzyonu kapatmak gibi) hazırlanması⁴⁹ ISY' nin kromovitrektomide çok tercih edilen bir renklendirici olarak daha güvenle kullanılmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

* Bu çalışmada ismi geçen tıbbi araç gereç ve malzemeler ile ilgili herhangi bir maddi ilişkimiz yoktur.

** Bu çalışmada kullanılan bazı materyal açısından, büyük ve unutulmaz katkılarından dolayı, Dr. Lider Çelik, Dr. Nilüfer Koçak, Dr. Aylin Yaman, Dr. Tülin Kaynak ve Prof. Dr. Uğur Pabuçcuoğlu'na teşekkürü borç biliriz.

- Rice T.T.: Bızansta günlük yaşam. Göçebe Yayınları. 1998.
- Jeffreys D.: Aspirin: Mucize ilacın öyküsü. Agora Kitaplığı, 2004.
- Ambruster H.W.: Treason's peace: German dyes and Amerikan dupes. The Beecherst Press NY. USA, 1947.
- Meyer C.H., Oechsler R.A., Rodrigues, E.B.: Historical consideration in applying vital dyes in vitreoretinal surgery: from early experiments to advanced chromovitrectomy. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2007;2:71-72.
- Novotny H.R, Alvis D.L.: A method of photographing fluorescence in circulating blood of the human eye (abstract). *Am J Ophthalmol.* 1960;50:176.
- Scepens C.L.: A new ophthalmoscope, Demonstration. *Trans. Am Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1947;51:298.
- Rodrigues E.B., Maia M., Meyer C.H., et al.: Vital dyes for chromovitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:179-187.
- Kaynak S., Çelik L., Koçak N., et al.: Staining of vitreous with triamcinolone acetone in retained lens surgery with phacofragmentation. *J. Cat Ref Surg.* 2006;32:56-59.
- Jonas J.B., Kreissig I., Degenring R.: Intravitreal triamcinolone acetone for treatment of intraocular proliferative, exudative and neovascular diseases. *Prog. Retina Eyer es.* 2005;24:587-611.
- Avcı R., Avcı B., Kaderli B.: Dilute triamcinolone-assisted peeling of the internal limiting membrane in cases of diffuse diabetic macular oedema. *Int. Ophthalmol.* 2005;26:135-141.
- Kimura H., Kuroda S., Nagata M.: Triamcinolone acetone-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:172-173.
- Yamakiri K., Uching E., Kimura K., et al.: Intracameral triamcinolone helps to visualize and remove the vitreous body in anterior chamber in cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:650-652.
- Arıkan G., Saatçi A.O., Sarioğlu S., et al.: Adherence of triamcinolone acetone to various intraocular lens materials. *J. Cat and Ref Surg.* 2005;31:1983-1985.
- Hiebl W., Gunther B., Meinert H.: Substances for staining biological tissues: use of dyes in ophthalmology. *Klin. Monatsbl. Augenheilkund.* 2005;222:309-311.
- Melles G.R., de Waard P.W., Pameer J.H., et al.: Trypane blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery. *J. Cat and Ref Surg.* 1999;25:7-9.
- Veckeneer M., van Overdam K., Monzer J.: Ocular toxicity study of trypan blue injected into the vitreous cavity of rabbit eyes. *Graefes Arch.Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001;239:698-704.
- Stalmans P., van Aken E.H., Melles G., et al.: Trypan blue not toxic for retinal pigment epithelium in vitro. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:234-236.
- Vote B.J.F., Russel M.K.F., Joondeph B.C.: Trypan blue assisted vitrectomy. *Retina.* 2005;24:736-738.
- Oberstein S.Y.L., Mura M., Tan S.H., et al.: Heavy trypan blue staining of epiretinal membranes: an alternative to infracyanine green. *Br J Ophthalmol.* 2004;91:955-957.
- Feron, E.J., Veckneer, M., Parys-Van Ginderdeuren, R. et al.: Trypan blue staining of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Arch of Ophthalmol.* 2002;120:141-144.
- Li K., Wong D., Hiscott P., Stanga P., et al.: Trypan blue staining of the internal limiting membrane and epiretinal membrane during vitrectomy: visual results and histopathologic findings. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:216-219.
- Demetree T. Devoiselle J.M., Mordon S.: Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv. Ophthalmol.* 2000;45:15-27.
- Rodrigues E.B., Meyer C.H., Schmidt J.C., et al.: Surgical management of epiretinal membrane with indocyanine green assisted peeling (letter). *Ophthalmologica.* 2000;218:73-74.
- Kim V, Clark J.: Indocyanine green as an aid to membrane peeling in macular hole surgery. (Scientific Poster). Annual Meeting of the AAO, Orlando Florida, Oct. 1999.
- Burk S.E., de Mata A.P., Snyder M.E., et al.: Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane. *Ophthalmology.* 2000;107:2010-2014.
- Kadonosu K., Itoh N., Uchio E. et al.: Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1116-1118.
- Holey G.P., Alam A., Kiri A, et al.: Effect of indocyanine green intraocular stain on human and rabbit corneal endothelial structure and viability. An in vitro study. *J Cataract Refractive Surg.* 2002;28:1027-1033.
- Horiguchi M., Miyake K., Ohta I.N., et al.: Staining of the lens capsule for circular continuous capsulorhexis in eyes with white cataract. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:535-537.
- Bopp S.: Is there room for improvement in pucker surgery?. Chap. 3: Vitreoretinal Surgery, Ed. Kirchoff, B, Wong, D., pp. 54-57, Springer Verlag Berlin, Heildelberg. 2005.
- Avcı R., Kaderli B., Accı B., et al.: Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular oedema. *Graefes, Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004;242:845-852.
- Ho J., Tsai R.J., Chen S., et al.: Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:258.
- Ho J.D., Tsai R.J., Chen S.N., et al.: Removal of sodium from the solvent reduces retinal pigment epithelium toxicity caused by indocyanine green: implications for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:556-559.
- Stalsmans P., Van Aken E.H., Veckeneer M., et al.: Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:282-285.
- Kwok A.K., Lai T.Y., Yuen K.S., et al.: Macular hole surgery with and without indocyanine green stained internal limiting membrane peeling. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2003;31:470-475.
- Proulx A.A., Gonder J.R.: Comparison of in vitro toxicity of single vs double exposures of indocyanine green in human retinal pigment epithelial cell cultures. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:353-354.

36. Sheidow TG, Blinder K.J, Holekam N. et al.: Outcome results in macular hole surgery;an evaluation of internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green. *Ophthalmology*. 2003;110:1697-1701.
37. Gass CA, Haritoglou C, Schaumberger M, et al.: Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241:716-720.
38. Ando F, Sasano K, Ohba N, et al.: Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:744-746.
39. Hillenkamp J, Saikia P, Herrmann WA. et al.: Surgical removal of idiopathic epiretinal membrane with or without the assistance of indocyanine green: a randomised controlled clinical trail *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:973-979.
40. Lochead J, Jones E, Chui D., et al.: Outcome of ICG-assisted ILM peel in macular hole surgery. *Eye*. 2004;8:804-808.
41. Slaughter K. Lee,: II. Macular hole surgery with and without indocyanine green assistance. *Eye*. 2004;8:376-378.
42. Gandorfer A., Messmer E.M., Ulbig M.W., et al.: Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and iner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126-133.
43. Engelbrecht N.E., Freeman J., Sternberg P., et al.: Retina pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine-green asissted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:89-94.
44. Haritoglou C., Gandorfer A., Schaumberger M., et al.: Light-Absorbing properties and osmolarity of indocyanine-gree depending on concentration and solvent medium. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003;44:2722-2729.
45. Gandorfer A., Haritoglou C., Gandorfer A., et al.: Retinal damage from indocyanine green in experimental macular surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis.Sci*. 2003;44:316-323.
46. Cardiella A.P., Schiff W., Barile G., et al.: Persistent indocyanine green fluorescence after vitrectomy for macular hole. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:174-177.
47. Kaynak S.: ICG Toxicity in macular hole surgery. *Mediterranean Retina II Meeting, Antalya-Turkey*. 2006:23-25.
48. Stalmans P, Feron E.J., van Gindealeulen P., et al.: Double vital staining using trypan blue and infracyanine green in maculer pucker surgery, *Br. J. Ophthalmol*. 2003;87:713-716.
49. Rizzo S., Belting C., Genovesi-Ebert F., et al.: Modified technique for safer indocyanine-green-assisted peeling of the internal limiting membrane during vitrectomy for macular hole repair. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2006;244:1615-1619.