

白内障术后人工晶状体眼黄斑囊样水肿的研究进展

施毓琳, 徐国兴

引用: 施毓琳, 徐国兴. 白内障术后人工晶状体眼黄斑囊样水肿的研究进展. 国际眼科杂志 2020; 20(9): 1539-1542

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81770948); 福建省科技创新领军人才基金资助项目(No.2016B011)

作者单位: (350005) 中国福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院眼科 福建省眼科研究所

作者简介: 施毓琳, 女, 在读硕士研究生, 医师, 研究方向: 晶状体、视网膜疾病。

通讯作者: 徐国兴, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 晶状体、视网膜病. fjmuxgx@163.com

收稿日期: 2019-05-16 修回日期: 2020-08-03

摘要

白内障是我国最常见的致盲性眼病。白内障超声乳化吸除联合人工晶状体植入术是目前白内障复明的首选术式, 具有手术切口小、前房反应轻、术后恢复快、角膜散光小等优点。但仍有部分患者即使手术顺利完成, 也常因各种原因在术后未能达到理想视觉质量。黄斑囊样水肿(CME)是白内障术后人工晶状体眼较常见的并发症之一, 影响术后视觉质量。本文就白内障术后人工晶状体眼黄斑囊样水肿(PCME)的研究进展作一综述。

关键词: 人工晶状体眼黄斑囊样水肿; Irvine-Gass 综合征; 黄斑中心凹厚度; 光学相干断层扫描; 前列腺素; 血-视网膜屏障; 玻璃体黄斑牵拉综合征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.14

Research progress of pseudophakic cystoid macular edema

Yu-Lin Shi, Guo-Xing Xu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81770948); Fujian Provincial Science and Technology Innovation Leadership Talent Foundation (No.2016B011)

Fujian Institute of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Guo - Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxgx@163.com

Received: 2019-05-16 Accepted: 2020-08-03

Abstract

• Cataract is the most common blinding eye disease in our country. Cataract phacoemulsification combined with intraocular lens implantation is the first choice for cataract surgery, with advantages of a small incision, mild

anterior chamber reaction, repaid recovery and small astigmatism of corneal. However, there are still some patients failed to achieve ideal visual quality after surgery due to various reasons even if the surgery is successful. Cystoid macular edema (CME) is one of the common complications in pseudophakic eyes affecting postoperative visual quality after cataract surgery. Recent studies on pseudophakic cystoid macular edema (PCME) are reviewed in this paper.

• **KEYWORDS:** pseudophakic cystoid macular edema; Irvine-Gass syndrome; central macular thickness; optical coherence tomography; prostaglandins; blood - retinal barrier; vitreomacular traction syndrome

Citation: Shi YL, Xu GX. Research progress of pseudophakic cystoid macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(9): 1539-1542

0 引言

由于我国人口众多, 人口老龄化将呈现加速发展趋势, 预计到 2030 年我国将成为全球人口老龄化程度最高的国家, 因此年龄相关性白内障人数也将明显上升^[1]。白内障手术的首要目标是恢复视力, 然而部分患者术后的视力恢复仍不尽人意, 除了术前自身伴有眼底病变因素, 术后出现的黄斑部病变可能是造成低视力的常见原因之一。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)作为一种非侵入性、高分辨率、可重复性强的生物组织断层成像技术, 是诊断这类疾病的直接可靠的检查手段^[2]。本文就白内障术后人工晶状体眼黄斑囊样水肿(pseudophakic cystoid macular edema, PCME)的研究进展作一综述, 进一步探讨其发病机制、观察病情转归, 这对将来指导临床治疗和判断预后均有重要意义。

1 PCME 的定义

由于黄斑区外丛状层的 Henle 纤维呈放射状排列, 将积液分隔成多个小的液腔, 从而形成特征性的多囊形态, 称之为黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)^[3]。CME 是很多眼底病在黄斑区的一种病理改变, 常见于糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、玻璃体黄斑牵拉综合征、眼外伤、内眼手术后等, 可引起视网膜纤维化、继发性黄斑裂孔、光感受器细胞凋亡, 最终视力丧失等严重后果。

PCME 也称为 Irvine-Gass 综合征, 是白内障术后最常见的并发症之一, 主要表现为术后视力下降、视物变形、中心暗点等视功能障碍, 是白内障术后最不具有预测性的并发症之一, 大多发生于术后第 1a 内, 最常见于术后 3mo 内。尽管 PCME 是自限性疾病, 多数患者预后较佳(高达 80%), 在术后 3~12mo 内可完全恢复视功能^[4]。但在某些情况下, 即使经过积极治疗, 也难以消除黄斑水肿, 进而

造成持续的视力损害。

迄今为止国际上尚未形成 CME 的统一诊断标准,由于各学者采用的 PCME 定义不尽相同,直接影响统计发生率的准确性,故根据现有文献报道,PCME 发病率波动范围常较大^[5]。在早前,PCME 分为血管造影型(病变在荧光素眼底血管造影可见)、临床显著型(伴有明显视力下降)以及急性型(术后 6mo 内)、慢性型(术后 6mo 以上)。随着 OCT 技术的广泛应用,PCME 检出率增多。根据不同诊断标准、不同的检查技术、临床表现,PCME 发病率为 0.2%~20%^[6-7]。目前国际上最被认可的标准是术后黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)大于 350 μm ,且术后 4wk 发现视网膜内囊肿形成,被确诊为 PCME^[8]。

2 PCME 的辅助检查

2.1 FFA 作为 PCME 诊断的金标准,FFA 通过荧光素辨认血管渗漏的解剖位置,渗漏形态,动态展现活体视网膜循环状态,从而对病情进行定性评估。

血管造影型 CME 是基于 FFA,造影早期显示中心凹旁明显扩张和点状渗漏的毛细血管,渗漏逐渐增强,造影晚期可见囊腔内荧光素大量聚积,黄斑区呈现典型花瓣状外观^[9]。但 FFA 在积液较少的情况下并不敏感,不易早期观察到 CME 产生的微小病变,且 FFA 操作复杂、有创性,对受检者的耐受性、全身情况要求较高,因而无法成为白内障术前的常规检查。

2.2 OCT OCT 作为一种非侵入性的横断面成像技术,可重复性强,无检查禁忌证。新一代频域 OCT (spectral-domain OCT, SD-OCT) 拥有更快地速度准确测量 CMT、更高地分辨率清晰显示视网膜层次和正常解剖结构的微小改变^[10],尤其是玻璃体视网膜交界面的异常,例如玻璃体黄斑牵拉、视网膜前膜等,有利于 PCME 与其它黄斑病变鉴别诊断。此外,SD-OCT 能进行三维立体测量,定量分析黄斑区视网膜各层厚度及中心凹容积,更早期、准确地了解黄斑部功能改变。Kusbeci 等^[11]指出白内障术后平均 CMT 较术前增加 3 个标准偏差可诊断为 OCT 型 CME。

2.3 OCT 血管成像技术 OCT 血管成像技术(OCT angiography, OCTA)运用分频幅去相关血管成像(split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA)分层扫描,以冠状面(en face)的形式逐层呈现浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)、深层毛细血管丛的影像(deep capillary plexus, DCP)。加上 SSADA 算法,获得血流的信号,从而达到无需注射造影剂即能量化血流密度^[12]。

Serra 等^[9]研究表明在 SCP、DCP 图像,PCME 表现为具有特征性的缺乏血流灌注的圆形暗区,这些缺乏血流信号的区域与 OCTA en face 上囊样病变相对应,并且 PCME 患者在 SCP、DCP 的血流密度均明显低于健康人群。Lee 等^[13]研究发现 DCP 图像与治疗反应性之间具有明显相关性。对治疗无明显反应的患者与反应良好的患者相比,DCP 图像表现为血流密度更低、微血管瘤数量更多、中心凹无血管区扩大。因此 DCP 的完整性可能是治疗效果的预测因素之一。

3 PCME 的发病机制

视网膜微环境的改变被认为是促发 PCME 的主要病理生理基础。有相关研究表明 PCME 发病机制可能与炎症反应、玻璃体黄斑牵拉、视网膜光损伤及手术方式等因

素有关。(1)前房手术操作相关的物理刺激可能引起花生四烯酸从虹膜、睫状体释放,产生的前列腺素(prostaglandins, PGs)是眼部强烈的致炎因子,能够使中心凹周围毛细血管扩张、通透性增加,导致细胞外液在视网膜 Henle 纤维与内核层异常积聚。(2)白内障手术引起的玻璃体改变,例如玻璃体脱离、玻璃体嵌顿,可能直接导致黄斑区的牵引,从而形成 CME。玻璃体后表面和黄斑区域的玻璃体连接线的存在支持了这一理论^[14]。此外,由于去除了具有天然滤光作用的晶状体,植入普通人工晶状体后光通量较前明显增加,致使大量短波长可见光作用于视网膜,造成潜在光毒性作用^[15],术后可出现红视、紫视症及 PCME 等黄斑病变。

4 PCME 的危险因素

很多全身疾病、眼部疾病以及手术相关并发症均可以增加 PCME 的风险,包括糖尿病、早先存在的黄斑前膜、葡萄膜炎、RVO、后囊膜破裂、视网膜脱离术后等^[16],共同特点是具有病理性血管解剖基础和对炎症高反应性,手术创伤会加重血管炎症反应,其中糖尿病是最常见的危险因素。

刘萱等^[17]报道糖尿病患者术前 HbA1c 水平越高,则术后 CMT 越大,更容易出现黄斑水肿,影响视力恢复。Kwon 等^[18]报道 18% 伴有不同程度 DR 患者在白内障术后发生超过 30% 黄斑中心凹分区厚度的增加,且厚度与 DR 严重程度密切相关。Chu 等^[16]报道白内障术后 CMT 增加的危险因素可能取决于 DR 严重程度以及术前三存在的糖尿病性黄斑水肿。

糖尿病性 CME 常趋于加重进展,一般伴有其特征性眼底改变,如微血管瘤、棉绒斑等,在 FFA 视乳头渗漏相对少见,而 PCME 大多是自限性,趋于好转,常伴有视乳头的渗漏,而无微血管瘤、棉绒斑等改变。由于糖尿病进展致 CME 与 PCME 鉴别较困难,尤其是对早期糖尿病患者而言,研究糖尿病患者术后黄斑水肿仍具有挑战性,有待进一步探讨。

5 PCME 的治疗

PCME 有一定自限性,50%~75% 患者 6mo 内吸收,90% 患者在 2a 内吸收,仅 2% 患者无法自愈^[19]。因此有学者提出白内障术后数月发生的 CME 最好是观察,等待自行吸收。然而也有学者认为,倘若等待 6mo~2a 黄斑水肿才吸收,即使黄斑区形态学得到恢复,视网膜光感受器及 RPE 细胞也难以恢复正常了,出现视力永久性损害,故提倡早期治疗。由于 PCME 病因尚不明确,如何选择最佳治疗方案成为临床眼科关注的重要问题。

5.1 药物治疗

5.1.1 糖皮质激素 目前治疗 PCME 应用最多的糖皮质激素是曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)。作为一种人工合成的长效糖皮质激素,TA 的主要治疗机制为抑制花生四烯酸的合成途径从而减少 PGs 释放,达到抗炎、降低血管通透性,稳定视网膜屏障等功能。

地塞米松的抗炎活性是 TA 的 6 倍。地塞米松缓释植入剂(商品名 Ozurdex)是近年针对 RVO 继发黄斑水肿治疗探索的热点,Ozurdex 作为新型生物可降解激素缓释剂,可保持地塞米松有效药物浓度长达 6mo,充分延长了给药间隔^[20]。已有多项临床试验展现出 Ozurdex 治疗各类视网膜疾病导致黄斑水肿的有效性,如 DR、葡萄膜炎和 PCME。Ozurdex 的 II 期研究进行了包括 PCME 患者和葡

萄膜炎患者的亚组分析,在90d的随访中,报告了 Ozurdex 治疗组中 53.8% 患者至少获得 15 个 ETDRS 字母的视觉增益^[21]。Ozurdex 最常见的不良反应为眼压升高,通常运用局部降眼压药即可控制。目前尚缺乏 Ozurdex 与 TA、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物长期的横向对比性研究,仍需要大量大规模临床试验来进一步评估 Ozurdex 的长期疗效及安全性。

5.1.2 非甾体类抗炎药 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的作用机制是阻止花生四烯酸生成 PGs,从而避免炎症介质在眼部扩散,稳定了血-视网膜屏障,其副作用包括眼部持久烧灼感、刺痛感,结膜充血,严重者可有病毒性角膜炎和角膜溶解,停药后往往可自行缓解。NSAIDs 在白内障术前及术后均有广泛的应用,主要表现在预防和治疗 PCME 两个方面。术前常规应用 NSAIDs,术中即可达到有效的药物浓度,阻止术中 PGs 的生成,加强组织细胞的稳定及术中维持瞳孔扩大,术后继续使用可持续抑制由 PGs 介导的炎症反应,并且缓解术后疼痛感^[22]。

Meta 分析^[23]报道,白内障术前、术后使用 NSAIDs 的治疗组与未使用 NSAIDs 的对照组相比,前者可显著降低 PCME 发生率($P < 0.01$)。然而, Kim 等^[24]提出,与安慰剂、单纯应用糖皮质激素相比,尽管联合应用 NSAIDs 在短期内($< 3\text{mo}$)对减轻基于 OCT 和血管造影型 CME 以及加快术后视力恢复均具有明确的疗效,目前尚缺乏 I 级证据支持预防性应用 NSAIDs 对术后视力恢复的长期($> 3\text{mo}$)益处。

5.1.3 抗 VEGF 药物 VEGF 主要作用是促进血管内皮生长并增加血管通透性的蛋白质产生,参与炎症性黄斑水肿的形成过程。多个回顾性研究已表明抗 VEGF 药物对治疗难治性 PCME 的安全性及有效性^[14]。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,如康柏西普、雷珠单抗等,能直接抑制玻璃体内 VEGF 的表达及活性,减少眼部新生血管的生成,甚至促进已经增殖的新生血管消退,降低血管通透性,减少渗漏,从而达到减轻眼内炎症反应和促进黄斑水肿消退的目的,其最大的风险就是与注射相关的并发症,如眼内炎、高眼压等。

鲁铭等^[25]研究康柏西普对白内障术后 3mo 仍持续黄斑水肿的治疗效果,发现玻璃体腔注射康柏西普治疗 1、3、6mo 后,治疗组 BCVA 和 CMT 的改善程度均明显优于对照组($P < 0.05$),治疗组注射次数为 2.64 ± 0.9 次。抗 VEGF 药物是近年来新兴药物,在眼科具有划时代的意义,虽然初始持续强化、后续定期按需治疗的注射方案给眼底微血管病患带来复明的希望,但费用昂贵且需反复注射给家庭带来极大的经济负担。

5.2 激光治疗 光凝术治疗黄斑水肿的方法主要有两种,即局灶性光凝、格栅样光凝。前者适用于渗漏的异常微血管引起的局限性黄斑水肿,后者针对于无明显渗漏灶的弥漫性黄斑水肿。光凝术治疗 PCME 的主要机制包括:(1)通过热效应使 RPE 细胞凝固、坏死,同时刺激新的、有活力的 RPE 细胞及血管内皮增殖、修复,重建血-视网膜外屏障,增强其液泵转运功能。(2)对邻近代谢旺盛的光感受器复合体也存在直接损害作用,代之以耗氧量少的胶原瘢痕组织,减少视网膜外层氧耗,同时光凝产生的瘢痕能够加强水肿的视网膜与脉络膜之间黏连,既可降低视网膜厚度也有利于氧通过脉络膜毛细血管向视网膜内层渗透,

改善视网膜内层缺氧状态。(3)封闭毛细血管渗漏点以及闭塞区以降低血管通透性、减少 VEGF 形成,促进已有的新生血管消退,从而减轻黄斑水肿^[26]。

Ozgur 等^[27]纳入 36 例 41 眼伴有临床意义 CME 的糖尿病患者行白内障手术,术中玻璃体腔注射 TA 联合术后第 4wk 黄斑区格栅样光凝治疗与单独术中玻璃体腔注射 TA 治疗 PCME 的效果进行了对比,随访期间两组术后 BCVA 较术前均明显提高($P < 0.01$),术后第 6mo,联合治疗组的 BCVA 较单独治疗组提高($P < 0.01$),另外,CMT 明显低于单独治疗组($P < 0.01$)。联合治疗有利于 BCVA 的改善和 CMT 的降低。

光凝术是破坏性操作,因此治疗后视力通常不提高,可伴有轻微下降、夜盲、视野缩小等不良反应,但是其治疗目的是防止视力进行性丧失,光凝后视网膜病变得得到控制,视力有可能不再下降,即间接保存了视力。

5.3 手术治疗 治疗 PCME 的手术主要是玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)或联合内界膜和/或黄斑前膜剥除术。PPV 已广泛应用于糖尿病性黄斑水肿,或治疗难治性黄斑水肿的最后手段,普遍认为玻璃体的去除,既可以减轻临床和亚临床黄斑部视网膜的机械性牵引,也清除了玻璃体腔内存在的一些影响毛细血管通透性增加的炎症因子,另一方面,剥除内界膜和/或黄斑前膜后,有助于改善视网膜内层的氧合,而含氧量增加时血管会收缩,从而减少血管渗漏,同时该膜样结构的去除利于玻璃体腔内药物的吸收,快速发挥疗效^[28]。

目前尚不认为外科手术是 PCME 的一线治疗。但对于一些顽固性黄斑水肿经药物治疗反应不佳超过 1a,亦或是伴有玻璃体视网膜界面异常的病患,PPV 可能是一种治疗选择^[14]。

6 小结

白内障手术从复明手术过渡到屈光性白内障手术是历史进展的必然。PCME 是影响白内障患者术后视力恢复的主要并发症之一,如何有效预防、快速检查并且安全治疗 PCME 成为眼科医生研究的热点。鉴于 PCME 有自发缓解的趋势,部分症状较轻的患者往往不需要治疗就能自愈,因此在临床诊疗过程中应综合分析,选择个体化治疗方案,运用有效的方法在恰当的时机进行干预,才能使患者在术后获得满意的最佳矫正视力。

参考文献

- 1 赵家良. 中国眼科医师要坚定不移地推进“视觉 2020”行动. 实用医院临床杂志 2010;7(6): 1-3
- 2 陈吉利, 曹婷怡, 许斐平, 等. 相干光断层扫描术对白内障超声乳化摘除联合人工晶体植入术后低视力的临床观察研究. 临床眼科杂志 2017;25(4): 333-336
- 3 牛建军, 崔兰, 李顺利. 玻璃体内注射曲安奈德对视网膜静脉阻塞黄斑囊样水肿的疗效观察. 世界最新医学信息文摘 2018; 18(36): 23-24
- 4 Mylonas G, Sacu S, Deak G, et al. Macular edema following cataract surgery in eyes with previous 23-gauge vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2): 253-259
- 5 Grzybowski A, Sikorski BL, Ascaso FJ, et al. Pseudophakic cystoid macular edema: Update 2016. *Clin Interv Aging* 2016;11:1221-1229
- 6 Yoon DH, Kang DJ, Kim MJ, et al. New observation of microcystic macular edema as a mild form of cystoid macular lesions after standard phacoemulsification: Prevalence and risk factors. *Medicine* 2018; 97(15): e0355
- 7 Copete S, Martirodrigo P, Munizvidal R, et al. Preoperative

vitreoretinal interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography as risk factor for pseudophakic cystoid macular edema after phacoemulsification. *Retina* 2019; 39(11): 2225-2232

8 Gallegopinazo R, Castillo SM, Dolzmarco R, et al. Analysis of prognostic factors by spectral-domain optical coherence tomography in pseudophakic cystoid macular oedema. *Arch Esp Oftalmol* 2012; 87(1): 23-24

9 Serra R, Sellam A, Coscas F, et al. Evaluation of pseudophakic cystoid macular edema using optical coherence tomography angiography. *Eur J Ophthalmol* 2018; 28(2): 234-240

10 Ruia S, Saxena S, Gemmy CM, et al. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016; 5(5): 360-367

11 Kusbeci T, Eryigit L, Yavas GF, et al. Evaluation of Cystoid Macular Edema Using Optical Coherence Tomography and Fundus Fluorescein Angiography after Uncomplicated Phacoemulsification Surgery. *Curr Eye Res* 2012; 37(4): 327-333

12 董秀芬, 钟华. Angio-OCT在眼科疾病临床应用中研究进展. *眼科新进展* 2016; 36(7): 697-700

13 Lee J, Moon BG, Cho AR, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology* 2016; 123(11): 2368-2375

14 Zur D, Fischer N, Tufail A, et al. Postsurgical Cystoid Macular Edema. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21(6suppl): 62-68

15 Downes SM. Ultraviolet or blue-filtering intraocular lenses: what is the evidence? *Eye* 2016; 30(2): 215-221

16 Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmol* 2016; 123(2): 316-323

17 刘萱, 张娟娟, 王敏, 等. 糖尿病患者 HbA1c 水平与白内障术后黄斑中心凹视网膜厚度的相关性研究. *国际眼科杂志* 2018; 18(8): 1495-1498

18 Kwon SI, Hwang DJ, Seo JY, et al. Evaluation of Changes of Macular Thickness in Diabetic Retinopathy after Cataract Surgery. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(4): 238-242

19 Zamil WM. Short-term safety and efficacy of intravitreal 0.7-mg dexamethasone implants for pseudophakic cystoid macular edema. *Saudi J Ophthalmol* 2015; 29(2): 130-134

20 Bucolo C, Gozzo L, Longo L, et al. Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *J Pharmacol Sci* 2018; 138(4): 219-232

21 Garcia JM, Isaac DL, De Avila MP, et al. Dexamethasone 0.7 mg implants in the management of pseudophakic cystoid macular edema. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79(2): 113-115

22 刘盛春, 钟凌, 余海江, 等. 两种非甾体抗炎药对白内障术后黄斑水肿影响的对比研究. *临床眼科杂志* 2016; 24(6): 524-526

23 徐雪娇, 成洪波, 韩冰. 非甾体类抗炎药预防白内障术后黄斑囊样水肿的 Meta 分析. *国际眼科杂志* 2015; 15(12): 2087-2089

24 Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, et al. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015; 122(11): 2159-2168

25 鲁铭, 朱晶, 肖泽锋. 康柏西普玻璃体内注射治疗白内障术后黄斑水肿的疗效观察. *眼科新进展* 2018; 38(9): 873-875, 879

26 Srilatha PS, Wadhvani M, Vohra R, et al. Treatment before macular grid in patients of diabetic macular edema. *Oman J Ophthalmol* 2018; 11(3): 254-258

27 Ozgur OR, Ozkurt Y, Kulekci Z, et al. The combination of phacoemulsification surgery and intravitreal triamcinolone injection in patients with cataract and diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol* 2016; 30(1): 33-38

28 Navarretesanchis J, Zarcobosquets J, Tomastorrent JM, et al. Long-term effectiveness of vitrectomy in diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(5): 713-719