



Neovasküler Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu için Subretinal Doku Plazminojen Aktivatörü ve Bevacizumab Uygulaması Eşliğinde Pnömatik Yer Değiştirme Tedavisi

Subretinal Coapplication of Tissue Plasminogen Activator and Bevacizumab with Concurrent Pneumatic Displacement for Submacular Hemorrhages Secondary to Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Remzi Avcı*, Ayşegül Mavi Yıldız*, Esat Çınar**, Sami Yılmaz*, Cem Küçükerdönmez**, Fatma Duriye Akalp*, Emre Avcı***

*Bursa Retina Göz Hastanesi, Bursa, Türkiye

**Ekol Göz Hastanesi, İzmir, Türkiye

***Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Submaküler hemoraji (SMH) tanılı hastalarda, vitrektomi ile kombine subretinal doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) eşliğinde %5 C3F8 gaz tamponad cerrahisinin fonksiyonel ve morfolojik sonuçları yanı sıra preoperative prognostic faktörleri değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmamıza, yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) sekonder SMH tanılı 30 hasta (16 kadın, 14 erkek) dahil edildi. Preoperatif SMH kalınlığı ve alanı, elipsoid zonun durumu yanı sıra postoperatif optik koherens tomografide subfoveal hemoraji miktarındaki azalma ve fundus fotoğrafları değerlendirildi. Ayrıca görme keskinliği (GK), hemorajinin süresi ve ek intravitreal anti-VEGF enjeksiyon ihtiyacı kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $73,33 \pm 8,23$ idi. Ortalama GK logMAR $2,11 \pm 0,84$ 'ten postoperatif 1. ayda logMAR $1,32 \pm 0,91$, 2. ayda $0,94 \pm 0,66$, 3. ayda $1,13 \pm 0,84$ ve 6. ayda $1,00 \pm 0,70$ 'e yükseldi. Hemorajinin süresi ile postoperatif 2. ay ($p=0,005$), 3. ay ($p=0,019$) ve 6. ay ($p=0,012$) GK'leri arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Postoperatif total hemoraji rezolüsyonu elde edilen grupta SMH süresi subtotal rezolüsyon grubuna kıyasla anlamlı olarak kısaydı ($p<0,001$). Elipsoid zon bütünlüğü korunmuş olgularda ortalama SMH alanı daha küçük idi.

Sonuç: Vitrektomi ile kombine subretinal tPA ve anti-VEGF enjeksiyonu eşliğinde %5 C3F8 gaz tamponad cerrahi, neovasküler YBMD olgularında hemorajinin yeterince yer değiştirmesi sonucu görme keskinliğinde anlamlı artış sağlayabilmektedir. Ayrıca cerrahinin zamanlaması sonuç GK'yi etkileyen en önemli faktör gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, anti-VEGF, submaküler hemoraji, doku plazminojen aktivatörü

Abstract

Objectives: To evaluate the functional and morphological outcomes of vitrectomy in combination with intravitreal 5% C3F8 tamponade and subretinal injections of tissue plasminogen activator (tPA) and anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in patients with submacular hemorrhage (SMH) and to investigate the preoperative prognostic factors.

Materials and Methods: This retrospective study included 30 patients (16 women, 14 men) diagnosed with SMH secondary to neovascular age-related macular degeneration (AMD). Preoperative SMH thickness and area, ellipsoid zone integrity, and postoperative reduction in the amount of subfoveal blood on optical coherence tomography and fundus photographs were assessed. Furthermore, visual acuity (VA), hemorrhage duration, and the need for additional intravitreal anti-VEGF injections were recorded.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşegül Mavi Yıldız, Bursa Retina Göz Hastanesi, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 505 369 14 10 E-posta: dramavi85@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5575-4465

Geliş Tarihi/Received: 27.01.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.07.2020

Cite this article as: Avcı R, Yıldız AM, Çınar E, Yılmaz S, Küçükerdönmez C, Akalp FD, Avcı E. Subretinal Coapplication of Tissue Plasminogen Activator and Bevacizumab with Concurrent Pneumatic Displacement for Submacular Hemorrhages Secondary to Neovascular Age-Related Macular Degeneration.

Turk J Ophthalmol 2021;51:38-44

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Results: The patients' mean age was 73.33 ± 8.23 years. Mean VA improved from logMAR 2.11 ± 0.84 at baseline to logMAR 1.32 ± 0.91 , 0.94 ± 0.66 , 1.13 ± 0.84 , and 1.00 ± 0.70 at postoperative month 1, 2, 3, and 6, respectively. A significant negative correlation was found between hemorrhage duration and postoperative VA at month 2 ($p=0.005$), month 3 ($p=0.019$), and month 6 ($p=0.012$). The mean preoperative SMH duration was significantly shorter in patients who achieved total resolution of the hemorrhage compared with the subtotal resolution group ($p<0.001$). The mean SMH area was smaller in the patients with continuous ellipsoid zone.

Conclusion: Vitrectomy and submacular tPA and anti-VEGF injections with concurrent C3F8 tamponade appears to provide adequate displacement of the hemorrhage, resulting in significant VA improvement in patients with hemorrhagic neovascular AMD. Timing of the surgery appears to be the most important factor determining the final VA.

Keywords: Age-related macular degeneration, anti-VEGF, submacular hemorrhage, tissue-plasminogen activator

Giriş

Submaküler hemoraji (SMH), sıklıkla yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), polipoidal koroidal vaskülopati (PKV), makro-anevrizma, travma, miyopik koroidal neovaskülarizasyon ve intraoküler tümörlerden kaynaklanan ve tedavide gecikilmesi durumunda önemli görme kaybı ile sonuçlanabilen klinik bir durumdur.^{1,2} Submaküler alanda kanama, reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu demir bazlı toksisite sonucu retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörlerde ilk 24 saat içinde bile geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Ayrıca fibrin bazlı traksiyonel kuvvetler ve görme aksını engelleyen kanamanın fiziksel bariyer etkisi görmede bozulmanın bilinen diğer nedenlerindedir.³

Bu nedenle hemorajinin hemen boşaltılması geri dönüşü olmayan görme kaybını engellemede kritik öneme sahiptir. SMH'de güncel tedavi yaklaşımları arasında hemorajinin maküladan pnömatik olarak uzaklaştırılması, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile farmakolojik fibrinoliz ve altta yatan hastalığın neovasküler YBMD veya PKV olması durumunda anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanlar ile tedavi yer almaktadır.^{4,5,6,7,8,9,10} Bu teknikler tek başına veya vitrektomi ile kombinasyon halinde kullanılmıştır.

Çalışmamızın primer amacı neovasküler YBMD'ye sekonder SMH gelişen hastalarda vitrektomi, submaküler tPA enjeksiyonu ve anti-VEGF ile eş zamanlı C₃F₈ tamponadından oluşan standart cerrahinin kan deplasmanındaki etkinliğini saptamaktır. Sekonder amacımız, nihai görme ve postoperatif SMH rezolüsyonunun derecesi ile ilişkili preoperatif prognostik faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2014 ile Mart 2018 tarihleri arasında neovasküler YBMD'ye sekonder SMH tanısı alan 30 hasta (16 kadın, 14 erkek) dahil edildi. Tüm hastalara intravitreal %5 C₃F₈ gaz enjeksiyonu, subretinal tPA enjeksiyonu (Actilyse, 10 mg/mL flakon, Boehringer-Ingelheim, Almanya) ve anti-VEGF (bevacizumab 1,25 mg/0,05 mL) ile birlikte pars plana vitrektomi yapıldı. Tüm hastalara cerrahinin riskleri ve yararları hakkında bilgi verildi ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm girişimler, yerel ve ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve güncellemelerinde yer alan etik standartlara bağlı kalarak gerçekleştirilmiştir.

Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) ölçümü, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), renkli fundus görüntüleme, floresein anjiyografi (FA) ve gerekli durumlarda indosiyenin yeşili anjiyografi (İYA) (HRA-2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) dahil olmak üzere tam oftalmolojik muayene yapıldı. SD-OKT görüntülemeye foveaya merkezli 24 radyal B-taramadan oluşan radyal patern kullanıldı. Subfoveal hemoraji kalınlığı ölçümünde SD-OKT'nin ölçüm özelliğinden yararlanıldı ve en kalın olduğu tarama kullanıldı. Renkli fundus fotoğrafları Topcon TRC-NW8F dijital görüntüleme cihazı (Topcon Medical Systems, Inc., NJ, ABD) ile pupiller dilateyken elde edildi. SMH alanı ise Shin ve ark.¹¹ tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak ImageNet yazılımının manuel ölçüm fonksiyonu kullanılarak milimetre kare olarak hesaplandı.

Ayrıca subfoveal elipsoid zonun (EZ) durumu yatay ve dikey SD-OKT taramaları ile değerlendirildi. Her iki taramada da net bir şekilde izlenebiliyorsa elipsoid zon bütünlüğü korunmuş, dikey veya yatay görüntülerde bulanık veya kesintili görünüyorsa elipsoid zon bütünlüğü bozulmuş olarak sınıflandırıldı. Tutarlılığı sağlamak için tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Cerrahi Teknik

Cerrahi girişimler aynı deneyimli vitreoretinal cerrah (R.A.) tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastalara standart 3 port vitrektomi, 23 gauge (G) vitrektomi sistemi (DORC, Hollanda Oftalmik Araştırma Merkezi, Zuidland, Hollanda) ve temassız görüntüleme sistemi (EIBOS 2, Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) kullanılarak yapıldı. Kor vitrektomi sonrası mevcut değilse arka vitreus dekolmanı indüklendi. Anti-VEGF (bevacizumab 1,25 mg/0,05 mL) ve tPA (25 µg/0,1 mL, aralık 0,1-0,2 mL) enjeksiyonları ardışık olarak, iki farklı iğne kullanılarak (DORC uzatılabilir 41G subretinal enjeksiyon iğnesi, 23G/0,6 mm) yapıldı. RPE altı hemoraji bulunmayan olgularda retina foveadan yaklaşık 3 disk çapı mesafeden alt temporal bölgeden penetre edildi. Ancak, preoperatif OKT'de belirgin RPE altı hemoraji görülmesi durumunda, RPE altında penetrasyonu önlemek için RPE dekolmanı alanından uzak bir bölge enjeksiyon için seçildi. Ayrıca yaygın SMH saptanan 8 hastaya iki ayrı bölgeye subretinal enjeksiyon yapıldı.

Daha sonra, postoperatif vitreus boşluğunun %75'ini dolduracak şekilde intravitreal gaz (%5 C₃F₈) tamponadı verildi.

Başlangıçtaki yüzüstü pozisyonu takiben hastalardan ameliyattan sonra 5 gün boyunca günün çoğunu okuma pozisyonunda (baş yere 45° açıda olacak şekilde) geçirmeleri istendi.

Hastalar postoperatif 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda kontrole çağrıldı. Rutin oftalmolojik muayeneye ek olarak fundus fotoğrafı ve SD-OKT, FA ve gerekli durumlarda İYA tetkikleri tekrarlandı. Aktif koroid neovasküler membranı ile başvuran hastalara ek anti-VEGF enjeksiyonları yapıldı.

Son muayenede SMH'nin yer değiştirmesi tam veya kısmi olarak kategorize edildi. Total rezolüsyon tüm subretinal kanamanın ortadan kalkması olarak tanımlanırken, kısmi rezolüsyon ise foveayı merkez alan 1.500 µm yarıçaplı alan içinde yatay ve/veya dikey SD-OKT taramalarında ortalama subfoveal kanama kalınlığının 100 µm'den az olması olarak tanımlandı.¹² Operasyondan önce geçen SMH süresi semptom başlangıcına göre belirlendi.

Bu çalışmanın ana ölçütü, neovasküler YBMD'ye sekonder SMH'li hastalarda nihai görme sonucunu etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir. Sekonder ölçütleri, son izlemde görme düzeyi ve kan yer değiştirme miktarıydı. Üçüncül ölçütler ise komplikasyonlar ve nüks oranları olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

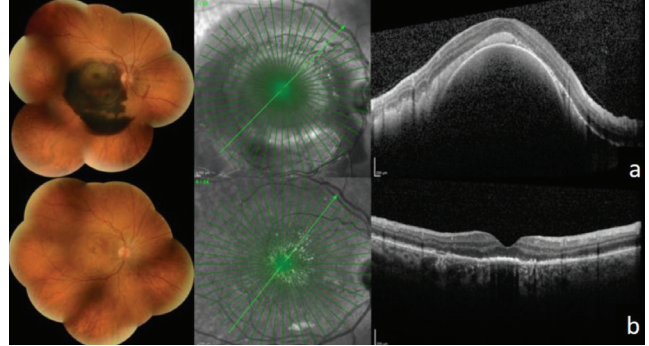
İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (Windows için sürüm 21,0; IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Her bağımsız değişkenin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Preoperatif ve postoperatif EİDGK, eşleştirilmiş t-testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplar bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirildi. Preoperatif SMH verileri (süre, kalınlık ve alan) ile postoperatif görme keskinliği arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler Fisher kesin olasılık testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunun demografik özelliklerine bakıldığında hastaların 16'sı kadın, 14'ü erkek ve yaş ortalaması 73,33±8,23 yıl idi. Tüm hastaların preoperatif tanısı neovasküler YBMD idi (n=30). Cerrahi öncesi hemoraji süresi 13,70±8,05 (aralık: 2-30) gündü. İlk başvuruda ortalama hemoraji kalınlığı 738,91±280,88 (415-1.476) µm ve hemoraji alanı 61,95±43,47 (10,75-176,42) mm² idi. Hastaların hepsinde hemorajinin tam (n=16, %53,3) veya kısmi (n=14, %46,7) rezolüsyonu sağlandı. Hiçbir olguda perioperatif komplikasyon gelişmedi. Hemorajinin hem SD-OKT hem de renkli fundus fotoğraflarında kademeli olarak gerilediğini gösteren iki örnek olgu Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

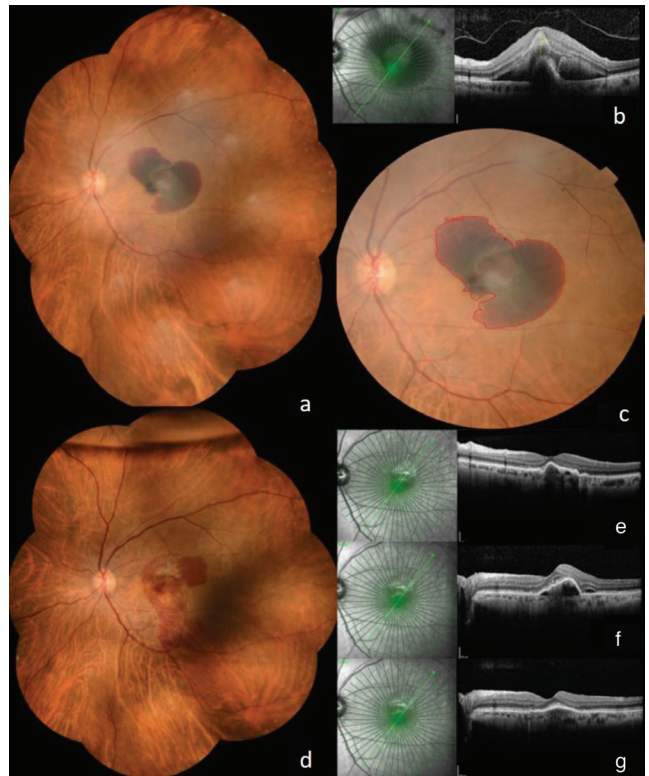
Ortalama EİDGK preoperatif değerlendirmede logMAR 2,11±0,84 (Snellen eş değeri: 20/2576) bulunurken, postoperatif 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda sırasıyla logMAR 1,32±0,91 (Snellen eş değeri: 20/458), logMAR 0,94±0,66 (Snellen eş değeri: 20/174), logMAR 1,13±0,84 (Snellen eş değeri: 20/269) ve logMAR 1,00±0,70 (Snellen eş değeri: 20/200) değerlerine kademeli olarak azalarak düzelme gösterdi. Başlangıç değerleri ile

kıyaslandığında EİDGK'deki iyileşme, tüm izlem aralıklarında anlamlı bulundu (p<0,05) (Şekil 3). Yaş veya cinsiyet son GK ile ilişkili bulunmadı. Benzer şekilde preoperatif ortalama EİDGK, hemoraji kalınlığı ve alanı ile postoperatif 1., 2., 3. ve 6. aylarda ölçülen GK arasında anlamlı ilişki saptanmadı (her biri için p>0,05).



Şekil 1. Majör vasküler arkatların ilerisine geçen yaygın submaküler hemoraji tanısı konulan bir hastanın örnek görüntüleri. Ultra geniş alan renkli fundus fotoğrafı ve B tarama SD-OKT görüntüleri: (a) ilk muayenede ve (b) postoperatif 2. ayda

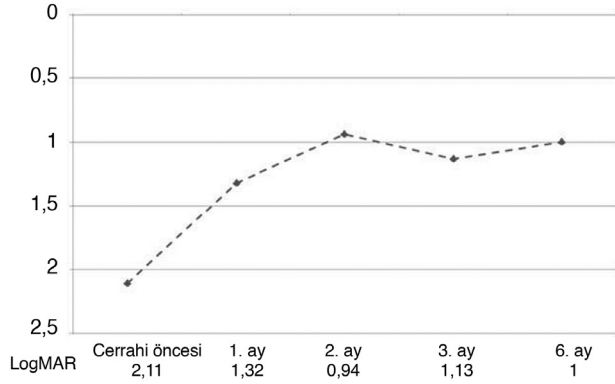
SD-OKT: Spektral-domain optik koherens tomografi



Şekil 2. Foveayı tutan lokalize submaküler hemoraji tanısı konulan bir hastanın örnek görüntüleri. İlk muayenede çekildiren (a) ultra geniş alan renkli fundus fotoğrafı ve (b) B tarama SD-OKT görüntüsü. Aynı hastaya ait hemoraji alanı ölçümünü gösteren renkli fundus fotoğrafı (c). Postoperatif 1. ayda çekilen ultra geniş alan renkli fundus fotoğrafı; görüntünün üst kısmında gaz tamponadı izlenmektedir (d). 1. ay (e), 2. ay (f) ve 6. ayda çekilen B-tarama SD-OKT görüntüleri (g)

SD-OKT: Spektral-domain optik koherens tomografi

Preoperatif hemoraji süresi ile postoperatif 2. ay ($r=0,50$, $p=0,005$), 3. ay ($r=0,44$, $p=0,019$) ve 6. ay ($r=0,53$, $p=0,012$) GK arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bulundu (Tablo 1). Hastalar preoperatif hemoraji sürelerine göre erken tedavi grubu (süre <10 gün; $n=10$, %33,3) ve gecikmiş tedavi grubu (süre ≥ 10 gün; $n=20$, %66,7) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ameliyat sonrası izlemlerde gecikmiş tedavi grubuna göre erken



Şekil 3. Çalışma süresi boyunca LogMAR cinsinden EİDGK'deki değişiklikler
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

tedavi grubunda EİDGK'de iyileşmenin anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla; 2., 3. ve 6. aylar için $p=0,014$, $p=0,006$ ve $p=0,004$).

Ortalama preoperatif SMH süresi, hemorajinin tam yer değiştirdiği hastalarda ($n=16$, ortalama 9 gün), kısmi yer değiştirme sağlanan hastalardan ($n=14$, ortalama 19 gün) anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,001$) (Tablo 2). Ayrıca, ortalama EİDGK postoperatif 2., 3. ve 6. ayda tam iyileşme grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (her biri için $p<0,05$). Hastalar preoperatif SD-OKT'de EZ'nin durumuna göre bütünlüğü bozulmuş (23, %76,7) veya korunmuş (7, %23,3) olmak üzere iki gruba ayrıldı (Tablo 3). Postoperatif 1., 2., 3. ve 6. aylarda EİDGK değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yirmi iki hastadan ölçülen maküler skar alanı ile ortalama preoperatif SMH süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0,768$). Erken tedavi ve gecikmiş tedavi grupları arasında son kontrolde skar boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,548$). İzlemlerde 12 göze 29 ek anti-VEGF enjeksiyonu (ranibizumab, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre, 10 göz; aflibercept, Eylea®, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, ABD) yapılması gerektiği (Tablo 4). Ek anti-VEGF tedavi grubunda ilk başvuruda SMH alanının boyutu anlamlı olarak daha küçüktü ($p=0,003$). Postoperatif 1. ayda

Tablo 1. Erken (semptom başlangıcından sonra 10 günden kısa sürede) veya gecikmiş (>10 gün) cerrahi müdahale yapılan hastaların genel özellikleri

	Erken tedavi grubu ($n=10$), ortalama \pm SS	Gecikmiş tedavi grubu ($n=20$), ortalama \pm SS	p değeri*
Yaş (yıl)	73,00 \pm 8,12	73,50 \pm 8,46	0,879
SMH süresi (gün)	6,00 \pm 2,06	17,55 \pm 7,08	$<0,001$
SMH kalınlığı (μ m)	770,44 \pm 290,81	717,08 \pm 283,57	0,672
SMH alanı (mm^2)	47,95 \pm 36,11	70,36 \pm 46,45	0,229
Başlangıç EİDGK (LogMAR)	2,06 \pm 0,88	2,14 \pm 0,84	0,810
2. ay EİDGK (LogMAR)	0,60 \pm 0,35	1,11 \pm 0,72	0,014
Son EİDGK (LogMAR)	0,53 \pm 0,29	1,23 \pm 0,72	0,004

*Bağımsız örneklem t-testi, anlamlı sonuçlar ($p<0,05$) koyu renkle gösterilmiştir.
SS: Standart sapma, SMH: Submaküler hemoraji, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Tablo 2. Submaküler hemorajinin tam veya kısmi rezolüsyonunun sağlandığı iki grubun genel özellikleri

	Tam yer değiştirme ($n=16$), ortalama \pm SS	Kısmi yer değiştirme ($n=14$), ortalama \pm SS	p değeri*
Yaş (yıl)	71,38 \pm 9,56	75,57 \pm 5,95	0,156
SMH süresi (gün)	9,06 \pm 4,88	19,00 \pm 7,77	$<0,001$
SMH kalınlığı (μ m)	824,20 \pm 302,41	756,14 \pm 274,57	0,812
SMH alanı (mm^2)	60,94 \pm 33,16	63,64 \pm 59,20	0,902
Başlangıç EİDGK (LogMAR)	1,96 \pm 0,80	2,29 \pm 0,87	0,282
2. ay EİDGK (LogMAR)	0,63 \pm 0,43	1,29 \pm 0,71	0,006
Son EİDGK (LogMAR)	0,73 \pm 0,48	1,34 \pm 0,79	0,035

*Bağımsız örneklem t-testi, anlamlı sonuçlar ($p<0,05$) koyu renkle gösterilmiştir.
SS: Standart sapma, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMH: Submaküler hemoraji

Tablo 3. Elipsoid zonun (EZ) preoperatif durumuna göre iki grubun genel özellikleri

	Bütünlüğü bozulmuş EZ grubu (n=23), ortalama ± SS	Bütünlüğü korunmuş EZ grubu (n=7), ortalama ± SS	p değeri*
Yaş (yıl)	75,26±7,78	69,00±6,66	0,052
SMH süresi (gün)	13,57±8,01	14,14±8,47	0,877
SMH kalınlığı (µm)	782,60±326,47	645,29±111,44	0,297
SMH alanı (mm ²)	73,14±43,79	34,78±30,25	0,047
Başlangıç EİDGK (LogMAR)	2,18±0,91	1,90±0,54	0,450
2. ay EİDGK (LogMAR)	0,97±0,69	0,86±0,59	0,711
Son EİDGK (LogMAR)	1,01±0,74	1,00±0,64	0,984

*Bağımsız örneklem t-testi, anlamlı sonuçlar (p<0,05) koyu renkle gösterilmiştir.
SS: Standart sapma, SMH: Submaküler hemoraji, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Tablo 4. Postoperatif dönemde ek anti-VEGF enjeksiyonu ihtiyacına göre ayrılan iki grubun genel özellikleri

	Postoperatif anti-VEGF tedavisi alan (n=12), ortalama ± SS	Ek anti-VEGF tedavisi almayan (n=18), ortalama ± SS	p değeri*
Yaş (yıl)	71,67±11,30	74,44±5,43	0,374
SMH süresi (gün)	12,42±7,79	14,56±8,33	0,480
SMH kalınlığı (µm)	788,45±334,76	689,36±219,54	0,423
SMH alanı (mm ²)	34,24±24,16	81,75±43,89	0,003
Başlangıç EİDGK (LogMAR)	1,88±0,73	2,27±0,89	0,191
2. ay EİDGK (LogMAR)	0,74±0,39	1,07±0,77	0,134
Son EİDGK (LogMAR)	0,95±0,41	1,05±0,88	0,732

*Bağımsız örneklem t-testi, anlamlı sonuçlar (p<0,05) koyu renkle gösterilmiştir.
SS: Standart sapma, SMH: Submaküler hemoraji, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

2 gözde hemoraji tekrarladı ancak foveayı kapsamıyordu ve ek anti-VEGF enjeksiyonları yapıldı.

Tartışma

Bu çalışmada neovasküler YBMD'ye sekonder SMH'li hastalarda nihai görme sonucunu etkileyen prognostik faktörleri araştırdık. Ayrıca bu standardize cerrahi ile elde edilen anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirdik. Tüm hastalarda son izlemde hemoraji tam veya kısmen yer değiştirdi. Sonuçlarımız, tüm izlemlerde ortalama EİDGK'de gözlenen iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi. SMH süresi son görme keskinliğini etkileyen en önemli prognostik faktör gibi görünmektedir. Ayrıca hastalık süresi daha kısa olan hastalarda tam hemoraji rezolüsyonu anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ortalama SMH süresi 10 günden az olan hastalarda, SMH süresi 10 gün ve daha uzun olan gözlere göre hemorajide tam rezolüsyona ulaşılma olasılığı anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak hemorajinin alanı ve kalınlığı sonucun anlamlı düzeyde etkilemiyordu.

SMH'nin optimal tedavisi konusunda fikir birliği yoktur çünkü diğer maküla patolojileri ve SMH süresi tedavi seçimini ve sonuçlarını etkileyebilir.^{12,13,14} Vitrektomi ve SMH'nin doğrudan subretinal çıkarılmasını içeren teknikler etkisiz

bulunmuştur. Son birkaç yılda, tPA'nın intravitreal/subretinal enjeksiyonu ile eş zamanlı genişlemeyen gaz tamponatı tercih edilen yöntemler haline gelmiştir.^{9,15,16} Pars plana vitrektomi büyük SMH'lerde tercih edilirken, lokal kanamalar için intravitreal tPA/anti-VEGF enjeksiyonu tercih edilmektedir. Ancak, vitrektomi ile subretinal tPA, anti-VEGF ve pnömatik yer değiştirme kombinasyonu ile tek başına intravitreal uygulamalara göre daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca intravitreal olarak uygulandığında yüksek molekül ağırlığından dolayı tPA'nın retinadan difüzyonunun sınırlı olduğu ileri sürülmektedir.¹⁷

Çalışmamızda tüm hastalarda postoperatif izlemlerde EİDGK'de anlamlı düzelme izlendi. Ayrıca izlem süresince görme keskinliği kazanımı stabil kalmıştır. Ortalama EİDGK'de iyileşme açısından en büyük yanıt postoperatif 2. ayda elde edildi. Benzer şekilde Chang ve ark.¹⁵, YBMD nedeniyle kalın SMH gelişen (n=101) ve pars plana vitrektomi, subretinal tPA enjeksiyonu ve intraoküler gaz tamponadı uyguladıkları hastaları anti-VEGF enjeksiyonu yapılanlar ve yapılmayanlar olarak ayırmışlardır. Görme keskinliğinin hastaların %82'sinde en az 1 sıra ve gözlerin %19,6'sında ise 3 sıra veya daha fazla iyileştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, postoperatif dönemde düzenli anti-VEGF enjeksiyonu alan hastalar, anti-VEGF almayan gruba kıyasla postoperatif 6. ayda EİDGK'de daha fazla iyileşme göstermiştir.

Bununla birlikte, çalışmalarında preoperatif hemoraji süresi ile nihai EİDGK arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir.

Arias ve Mones¹⁸ YBMD nedeniyle kalın SMH gelişen 8 göze erken (ilk 5 gün içinde) dönemde subretinal tPA enjeksiyonu yapmışlar ve tüm gözlerde EİDGK'de anlamlı iyileşme olduğunu ve hemorajide tam rezolüsyon sağlandığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki gözlerin 16'sında (%53,3) tam SMH rezolüsyonu izlenirken, 14'ünde (%46,6) kısmi rezolüsyon görüldü. Ayrıca preoperatif ortalama kanama süresi hemorajinin tam yer değiştirdiği hastalarda, postoperatif kısmi rezolüsyon izlenen hastalardan anlamlı düzeyde kısaydı. Önceki çalışmalarda cerrahinin gecikmesinin hemoraji organizasyonuna neden olabileceği ve tPA ile çözülme olasılığının azalabileceği, bunun da periferik yer değiştirmenin yetersiz kalmasına neden olabileceği bildirilmiştir.^{19,20} Literatürde ayrıca subretinal kanamanın 2 haftadan uzun sürmesinin kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu, çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.²¹

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Hirashima ve ark.²² görme fonksiyonu için preoperatif prognostik faktörleri analiz etmişlerdir. YBMD nedeniyle SMH gelişen 9 göze subretinal tPA enjeksiyonu ile birlikte PPV yapılmıştır. Ameliyattan önce geçen sürenin kısa ve kanama kalınlığının 400 µm'den az olmasının daha iyi fonksiyonel sonuçlarla ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar preoperatif OKT görüntülerini EZ bütünlüğü açısından değerlendirmiş ve EZ tabakası bütünlüğünün korunduğu gözlerde nihai görme sonuçlarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak preoperatif kanama alanı ile postoperatif EİDGK arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda 10 günden kısa sürede tedavi alan hastalarda postoperatif görme keskinliğinin tüm izlemlerde daha iyi olduğu bulundu. Bu sonuçlar fotoreseptörler ve RPE'de demir bazlı toksisitenin zamana bağlı olduğunu savunan araştırmacıları desteklemektedir.^{9,23} Schulze ve Hesse²¹ preoperatif hemoraji kalınlığını B-tarama ultrasonografi ile ölçmüş ve tek değişkenli (univariate) istatistiksel analizlerde hemoraji kalınlığı ile nihai görme sonucu arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir, ancak çoklu regresyon analizinde son görme keskinliği yaş, hemoraji süresi veya kalınlığı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır. Araştırmacılar hemoraji alanının ve preoperatif görme keskinliğinin fonksiyonel sonuçları etkileyen önemli prognostik faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Hirashima ve ark.²² SMH kalınlığı 400 mikrondan daha yüksek olan ve fonksiyonel sonuçları anlamlı düzeyde kötü bulunan gözler dışında, hemoraji kalınlığı ile postoperatif görme keskinliği arasında lineer bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda nihai EİDGK ile preoperatif kalınlık, alan değerleri veya EZ bütünlüğü arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Fassbender ve ark.²⁴ tarafından bildirilen bir çalışmada YBMD'ye sekonder SMH tedavisinde üç farklı yaklaşım değerlendirilmiştir. Vitrektomi ve subretinal tPA enjeksiyonu yapılan gözlerde son skar boyutlarının, sadece intravitreal gaz

(pnömatik deplasman) tamponadı veya tPA enjeksiyonu ve intravitreal gaz tamponadı kombinasyonu yapılanlara göre çok daha küçük bulunması ilginç bir bulgudur. Literatürde çok erken yapılan cerrahinin tekrar kanama riskini artırabileceği, ancak kritik zaman aralığını aşan gecikmiş cerrahilerde pıhtının organize olması nedeniyle sıvılaşma ve yer değiştirmeye dirençli hale gelmesine neden olabileceği bildirilmiştir.^{19,20} Kumar ve ark.⁹ cerrahi için kritik zamanlamamanın ortalama 23 gün, Meyer ve ark.²⁵ ise 9 gün olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda bu süre 10 gün olarak bulunmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

İyi klinik ve morfolojik sonuçlar elde edilmesine rağmen retrospektif olması, hasta sayısının nispeten sınırlı olması ve takip süresinin kısa olması çalışmamızın bazı kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Ancak tüm hastalarda tedavinin deneyimli tek bir vitreoretinal cerrah tarafından tedavi protokolüne bağlı kalınarak yapılmış olması diğer değişkenlerin prognoz üzerine etkilerinin araştırılmasına olanak vermiştir.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre cerrahi zamanlama nihai görme keskinliğini etkileyen en önemli prognostik faktör olarak görülmektedir. SMH geri dönüşü olmayan fotoreseptör hasarına neden olabileceğinden, kanama süresi 10 günden az olan hastalarda olumlu bir sonuç elde etme olasılığı daha düşüktür. Ayrıca erken cerrahi girişimin, daha yüksek oranda hemorajinin tam yer değiştirme ile ilişkili olduğu görülmektedir. Fonksiyonel ve anatomik sonuçları etkileyen prognostik faktörlerin analiz edilebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2011-KAEK-26/128 sayılı ve 2020-4/14 no'lu kararı ile çalışmamız için onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Tüm hastalara cerrahinin riskleri ve yararları hakkında bilgi verildi ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.A., Veri Toplama veya İşleme: S.Y., Analiz veya Yorumlama: C.K., Literatür Arama: E.A., F.D.A., Yazan: A.M.Y., E.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina*. 1996;16:183-189.
2. Hochman MA, Seery CM, Zarbin MA. Pathophysiology and management of subretinal hemorrhage. *Surv Ophthalmol*. 1997;42:195-213.

3. Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:723-729.
4. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Yoo SJ, Cho HJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for submacular hemorrhage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2014;121:926-935.
5. Cho HJ, Koh KM, Kim HS, Lee TG, Kim CG, Kim JW. Anti-vascular endothelial growth factor monotherapy in the treatment of submacular hemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:524-531.
6. Chang YS, Kim JH, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Development of Submacular Hemorrhage in Neovascular Age-related Macular Degeneration: Influence on Visual Prognosis in a Clinical Setting. *Korean J Ophthalmol.* 2018;32:361-368.
7. Bell JE, Shulman JP, Swan RJ, Teske MP, Bernstein PS. Intravitreal Versus Subretinal Tissue Plasminogen Activator Injection for Submacular Hemorrhage. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48:26-32.
8. Kunavisarut P, Thithuan T, Patikulasila D, Choovuthayakorn J, Watanachai N, Chaikitmongkol V, Pathanapitoun K, Rothova A. Submacular Hemorrhage: Visual Outcomes and Prognostic Factors. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7:109-113.
9. Kumar A, Roy S, Bansal M, Tinwala S, Aron N, Temkar S, Pujari A. Modified Approach in Management of Submacular Hemorrhage Secondary to Wet Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5:143-146.
10. Treumer F, Roider J, Hillenkamp J. Long-term outcome of subretinal coapplication of rtpA and bevacizumab followed by repeated intravitreal anti-VEGF injections for neovascular AMD with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:708-713.
11. Shin JY, Lee JM, Byeon SH. Anti-vascular endothelial growth factor with or without pneumatic displacement for submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:904-914.
12. Cubuk MÖ, Özdek S, Hasanreisöglu B. Comparison of Pneumatic Displacement Method Anti VEGF and Tpa with Intravitreal Anti VEGF Therapy Alone in Fresh Limited Submacular Hemorrhage Cases. *Ret-Vit.* 2015;23:154-158.
13. Kapran Z, Ozkaya A, Uyar OM. Hemorrhagic Age-Related Macular Degeneration Managed With Vitrectomy, Subretinal Injection of Tissue Plasminogen Activator, Gas Tamponade, and Upright Positioning. *Ophthalmic Surgery Lasers Imaging Retina.* 2013;44:471-476
14. Onder Tokuc E, Krabas L. Surgical Management of Subretinal Hemorrhage. *Ret-Vit.* 2020;29:1-9.
15. Chang W, Garg SJ, Maturi R, Hsu J, Sivalingam A, Gupta SA, Regillo CD, Ho AC. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:1250-1257.
16. Hauptert CL, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA, Fekrat S, Postel EA. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:208-215.
17. Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:739-746.
18. Arias L, Mones J. Transconjunctival sutureless vitrectomy with tissue plasminogen activator, gas and intravitreal bevacizumab in the management of predominantly hemorrhagic age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:67-72.
19. Guthoff R, Guthoff T, Meigen T, Goebel W. Intravitreal injection of bevacizumab, tissue plasminogen activator, and gas in the treatment of submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina.* 2011;31:36-40.
20. Mayer WJ, Hakim I, Haritoglou C, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A, Wolf A. Efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator and gas versus bevacizumab and gas for subretinal haemorrhage. *Acta Ophthalmol.* 2011;91:274-278.
21. Schulze SD, Hesse L. Tissue plasminogen activator plus gas injection in patients with subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration: predictive variables for visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:717-720.
22. Hirashima T, Moriya T, Bun T, Utsumi T, Hirose M, Oh H. Optical coherence tomography findings and surgical outcomes of tissue plasminogen activator-assisted vitrectomy for submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2015;35:1969-1978.
23. Hattenbach LO, Klais C, Koch FH, Gumbel HO. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology.* 2001;108:1485-1492.
24. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC, Schaal S. Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 Treatment Modalities. *Retina.* 2016;36:1860-1865.
25. Meyer CH, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG. Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombined tissue plasminogen activator, expansible gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:490-494.