

Subretinal Kanamada Doku Plazminojen Aktivatörü + Gaz ve Maküla Translokasyon Cerrahileri

Tissue Plasminogen Activator + Gas and Macular Translocation in Treatment of Subretinal Hemorrhage

Levent KARABAŞ¹

Berna ÖZKAN¹

1- Kocaeli Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Göz Hastalıkları AD,
Kocaeli

2- Kocaeli Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Göz Hastalıkları AD,
Kocaeli

Geliş Tarihi - Received: 17.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted : 21.01.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 205-210

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

E-mail: Ikarabas@superonline.com

Phone: 0262 303 7310

ÖZ

Subretinal kanama ani görme kayıpları ile kendini gösteren, yoğun ve uzun süreli olduklarında görme keskinliğinin kalıcı olarak etkilenmesine yol açabilen bir hastalıktır. Subretinal kanama tedavisinde seçilecek yöntem ve tedavinin zamanlaması ile ilgili literatürde bir çok farklı klinik ve deneysel çalışma bulunmaktadır. Bunlar arasında retina pigment epiteli ve koroid yaması, maküler translokasyon, pnömatik yer değiştirme, intravitreal veya subretinal doku plazminojen aktivatörü (TPA), intravitreal vasküler endotelial growth faktör inhibitörü (anti-VEGF) ve bunların kombinasyonları sayılabilir. Biz de bu derlemede subretinal kanama için önerilen tedavi yöntemlerini tartışmayı amaçladık. Ayrıca kliniğimizde karşılaştığımız farklı şiddetteki subretinal kanama hastalarına ne şekilde yaklaştığımızı özetlemeye çalıştık.

Anahtar kelimeler: Subretinal kanama, makula translokasyon, doku plasminojen aktivatörü

ABSTRACT

Subretinal Hemorrhage causes sudden decrease in vision, and may cause irreversible loss in visual acuity when it is large and persistent. There are many clinical and experimental studies related with the treatment methods and treatment timing of subretinal hemorrhage. Reported treatments include retinal pigment epithelial and choroid patch, macular translocation, pneumatic displacement, intravitreal or subretinal tissue plasminogen activator, intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs, and combinations thereof. The aim of our review is to discuss the recommended treatment methods in subretinal hemorrhage. Additionally, we summarized the treatment algorithm that we use in our clinic in patients with subretinal hemorrhage.

Key words: Subretinal hemorrhage, macular translocation, tissue plasminogen activator

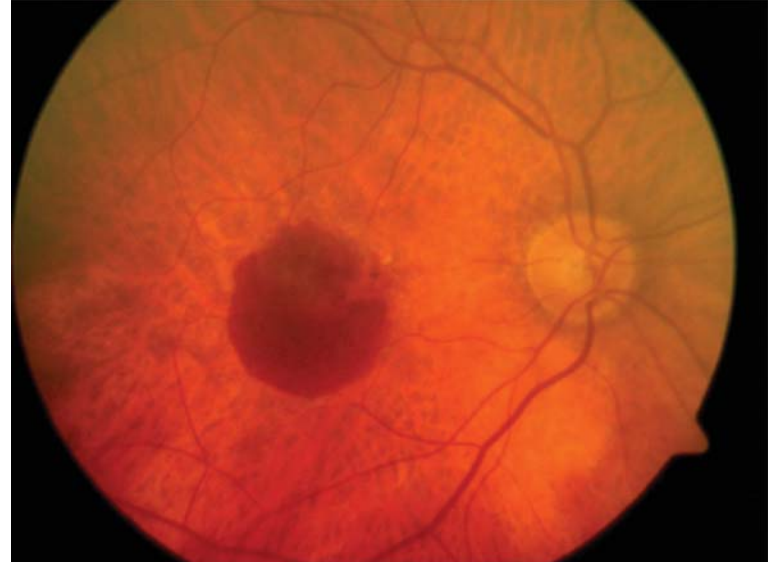
GİRİŞ

Subretinal kanama koroid veya retina kaynaklı kanamanın nörosensoryel retina ile retina pigment (RPE) arasında toplanması ile oluşur. En sık nedeni neovasküler tipte yaşa bağlı ma-

küla dejeneresansıdır (YBMD). Subretinal kanama retina için toksiktir. Retinada oluşan bu toksik hasara neden olabilecek birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, kanamanın bir bariyer etkisi göstererek dış retina ile RPE arasındaki besin alışverişini bozmasıdır. İkincisi, kanama içinde oluşan pıhtı kontraksiyonunun fotoreseptörlere üzerinde direkt mekanik bir hasar oluşturmasıdır. Son olarak da, kan içindeki demirin fotoreseptörlerde Fenton reaksiyonu ile oluşturduğu serbest radikaller sayesinde doğrudan toksik hasara yol açtığı düşünülmektedir. Oluşan bu hasar subretinal hemorajinin temas süresi ile orantılıdır. Machamer ve Glatt tavşanlara verilen subretinal otolog kanın 24 saatte erken fotoreseptör ödeme, 7 günde dış nükleer tabakada hasar oluşumuna ve 14. günde de dış nükleer tabakanın ve fotoreseptörlerin tamamen kaybolmasına yol açtığını bildirmişlerdir.¹ Bu da retinal dejenerasyonun 14 gün içerisinde gerçekleştiğini ve bu hastalarda erken müdahalenin gerektiğini göstermektedir.

Submaküler kanamalar büyüklüğüne göre sınıflandırılabilir. Bir disk çapından daha küçük olan kanamalar genellikle submaküler kanama olarak sınıflandırılmazlar. Bir disk çapı ile 4 disk çapı arasında büyüklüğe sahip olanlar küçük submaküler kanama, 4 disk çapından büyük ama temporal vasküler arkadın dışına taşmayanlar orta submaküler kanama, temporal vasküler arkadın dışına taşanlar ise büyük submaküler kanama olarak adlandırılırlar.²

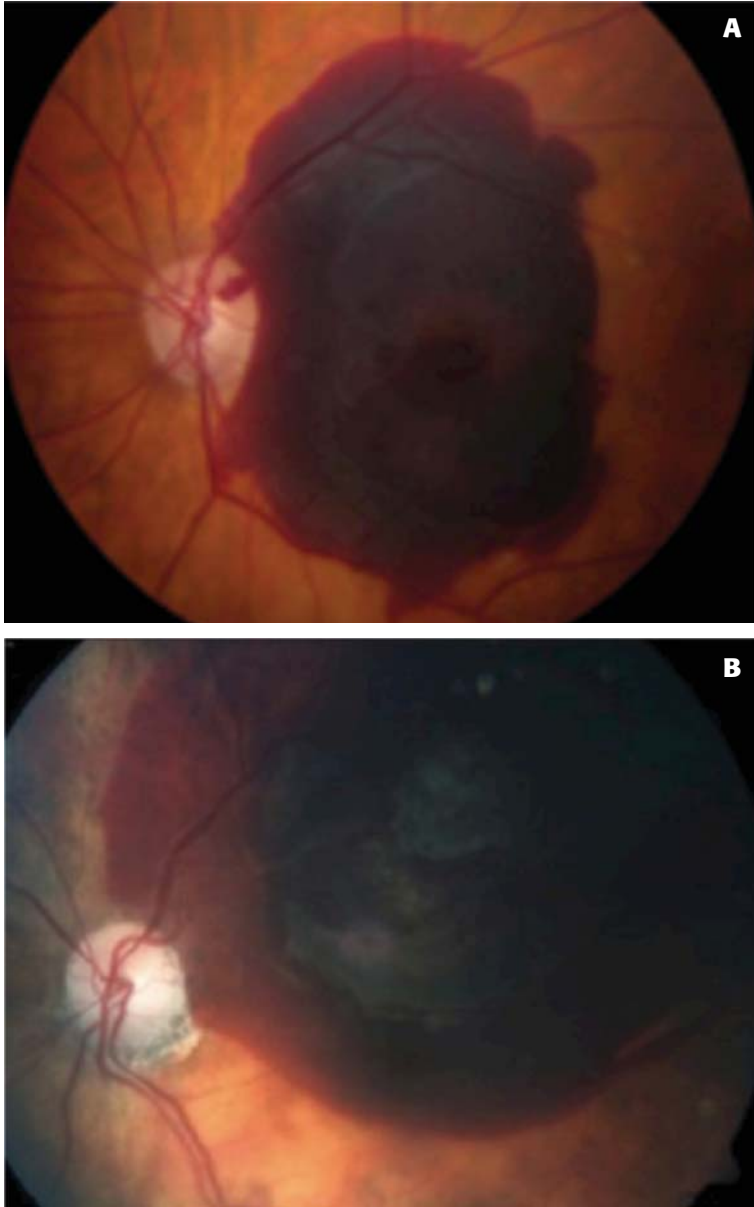
Subretinal kanamalarda tedavi seçenekleri oldukça çeşitlidir. Bunların arasında intravitreal gaz verilmesi, intravitreal gaz ile beraber intravitreal doku plazminojen aktivatörü (TPA) verilmesi, pars plana vitrektomi yapıldıktan sonra subretinal TPA ve intravitreal gaz verilmesi, pars plana vitrektomi ile beraber subretinal kanamanın boşaltılması, subretinal membranın çıkarılması, maküla rotasyonu ve RPE ve korooidal yama yapılması sayılabilir. Tedavi seçimi subretinal kanamanın büyüklüğüne ve kanama süresine göre yapılabilir. Küçük ve kalınlığı yüksek olmayan taze kanamalarda hasta takip edilebilir (Şekil 1). Bu hastalarda takip sırasında intravitreal vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörü verilmesi de tercih edilebilir.³ Orta ve büyük subretinal kanamalarda kanama süresi 3-14 gün arasındaysa pnömatik deplasman veya TPA ve gaz injeksiyonu (vitrektomi ile beraber



Şekil 1. Küçük ve subretinal kalınlığı çok yüksek olmayan subretinal kanamalı bir hastanın fundus fotoğrafı. Bu hastalar takip edilebilir.

uygulanabilir), 14 günden daha uzun süreli bir kanama varlığında pars plana vitrektomi ve subretinal TPA injeksiyonu ve intravitreal gaz verilmesi uygulanabilir (Şekil 2a ve 2b).

Intravitreal gaz verilen hastalarda gaz ile beraber intravitreal TPA'nın tedaviye katkısı çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Fujikawa ve arkadaşları taze submaküler kanaması olan 68 hastanın 30'una intravitreal C_3F_8 , 38'ine ise intravitreal C_3F_8 ile beraber intravitreal TPA vermişler, her iki grupta da submaküler hemorajinin deplase edilmesinde, görme keskinliğinin artışında ve komplikasyon oranlarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir.⁴ Çakır ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif, karşılaştırmalı çalışmada masif submaküler hemorajisi olan 21 hastanın 14'üne intravitreal gaz, 7'sine de gaza kombine tedavi olarak intravitreal TPA verilmiştir. Bu çalışmada da ek olarak yapılan intravitreal TPA'nın tedavi sonuçlarına etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.⁵ Fang ve arkadaşları da yine benzer bir çalışmada 25 göze sadece intravitreal gaz vermiş, 28 göze intravitreal gaz ile beraber intravitreal TPA vermişlerdir. Araştırmacılar intravitreal TPA'nın 14 günden uzun



Şekil 2. Orta ve büyük subretinal kanaması olan hastaların fundus fotoğrafları. Bu hastalarda: Şekil 2a. Kanama süresi 3-14 gün arasındaysa pnömatik deplasman veya TPA ve gaz injeksiyonu (vitrektomi ile beraber uygulanabilir), Şekil 2b: kanama süresi 14 günden daha uzun süreli bir kanama varlığında pars plana vitrektomi ve subretinal TPA injeksiyonu ve intravitreal gaz verilmesi uygulanabilir.

süreli kanamalarda belirgin olarak daha iyi olduğunu ileri sürmektedirler. Ayrıca her iri grup arasında komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır.

Submaküler kanama tedavisinde TPA'yı intravitreal uygulamak yerine, pars plana vitrektomi yaptıktan sonra kanama alanına subretinal olarak enjekte etmek daha etkili bir tedavi yöntemi olabilir. Van Zeeburg'un bu yöntemin etkinliğini aydınlatmak için 2013 yılında 38 çalışmadan bir derleme yapmıştır. Bu derlemede incelenen çalışmalardan 1176'sı değerlendirilmiştir. Araştırmacılar pars plana vitrektomi yapıp subretinal TPA verilen hasta grubu ile pars plana vitrektomi yapılmadan sadece intravitreal TPA verilen hasta grubu arasında hemorajinin deplase edilme başarısı ve komplikasyonlar açısından bir farklılık bulmamışlardır.⁷ Stanescu-Segal ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir analizde 87 çalışmada incelenen 681 göz değerlendirilmiştir. Analize alınan çalışmalarda retina pigment epitel yaması, maküler dislokasyon, pnömatik yer değiştirme, intravitreal veya subretinal TPA, intravitreal anti-VEGF ilaçlar tek başlarına veya kombinesyonlar halinde uygulanmıştır. Sonuç olarak, görme keskinliğinde artışın en yüksek olduğu grubun pars plana vitrektomi, subretinal TPA yapılan ve ameliyat sonunda da intravitreal gaz ve intravitreal anti-VEGF verilen hasta grubu olduğu bildirilmiştir.⁸

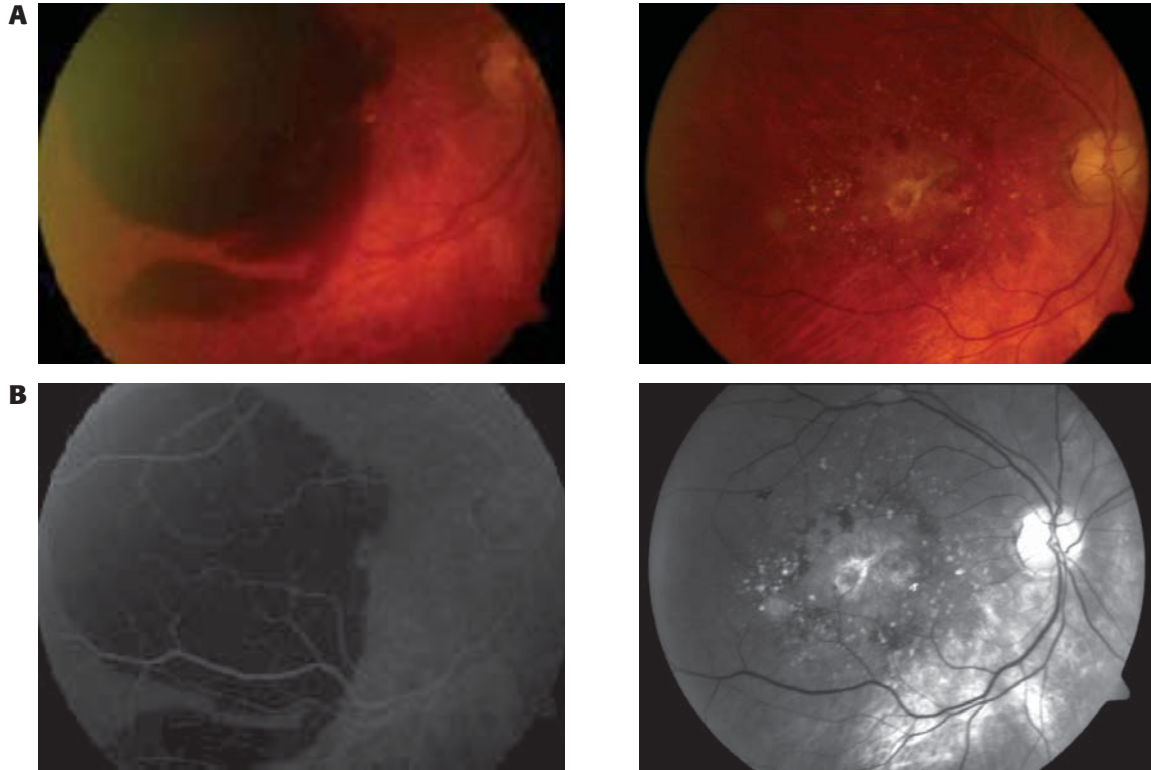
Literatürde subretinal TPA'nın verilme dozunun değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Hesse ve arkadaşları subretinal 100 µg verilen hastalarda eksudatif retina dekolmanı, retina pigment epitelinde pigmentasyon, ve ERG'de B dalgasında ciddi azalma tespit etmişlerdir ve bu dozun retina için toksik olduğu sonucuna varmışlardır.⁹ Hassan ve arkadaşları ise 12 hastada subretinal TPA'yı 75-100 µg arasındaki dozlarda kullanmışlar, ancak toksisite bildirmemişlerdir.¹⁰ Yine başka bir çalışmada Tsai de subretinal 100 µg TPA verdikleri hastaları değerlendirmiş ve yine toksisite bulgusuna rastlamamışlardır.¹¹ TPA yarı ömrü yaklaşık 5 dakika olan kısa ömürlü bir ilaçtır. Bu nedenle toksisiteler açısından çalışmalar arasında farklılık saptanması ilacın hazırlanması ve verilmesi arasındaki süre ile ilgili olabilir.

Subretinal TPA uygulanması orta ve büyük subretinal kanamalarda etkili bir yöntemdir (Şekil 3a). Bu cerrahi sırasında

hastalara pars plana vitrektomi yapıldıktan sonra foveanın temporalinden 41 gauge uçlu bir injektör ile subretinal alana girdikten sonra TPA sıvısı ile maküla arkad dışına kadar dekole edilir. Bu sırada ek olarak subretinal hava verilmesi de tercih edilebilir. Havanın sıvı üzerindeki yüzerliliği subretinal alandaki hemorajiyi başı dik pozisyondaki hastada aşağıya ve yanlara doğru iter. Vitreus içerisine verilen ve makülanın üst sınırına kadar uzanması sağlanan gaz da subretinal havanın arkad dışına giderek maküla dışında bir bölgeyi dekole etmesini önler. Üstten iten hava basıncının ve TPA sıvısı ile sulandırılmış subretinal kanamaya uygulanan yerçekiminin subretinal kanamanın yer değiştirmesini arttırdığı ileri sürülmektedir. Ancak ek olarak verilen subretinal havanın üstünlüğü kesin olarak gösterilmiş değildir. Maküla dekole edildikten

sonra vitreus içindeki sıvı hava ile değiştirilir. Daha sonra da vitreus boşluğuna gaz verilir. Postoperatif dönemde baş 30 derece öne eğimli okuma pozisyonu verilir. Postoperatif dönemde bir çok hastada kanama etkili olarak çekilir (Şekil 3b).

Maküla Translokasyonu ise subretinal kanamalarda etkili yöntemlerden birisidir. Ancak bu yöntemin uygulanması cerrahi zorluğu ve yüksek komplikasyon oranları nedeni ile tartışmalıdır. Steve Charles anti-VEGF'lerin çağında maküla translokasyon cerrahisinin yeri olmadığını savunmaktadır. Ancak masif, eskimiş kanamalarda ve fovea altındaki retina pigment epitelinin neovaskularizasyon ile tahrip edildiği olgularda maküla translokasyon cerrahisi kaçınılmaz olabilir. Pertile yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeni ile maküla translokasyonu yaptığı 50 hastayı retrospektif olarak değer-



Şekil 3. Orta büyüklükte subretinal kanaması olan hastanın fundus fotoğrafları. 3a. Hastanın ameliyat öncesi görünümü. 3b. Hastanın ameliyattan sonraki görünümü.

lendirmiştir. Bu hastaların %66'sının görme keskinliğinde 2 sıra ve üzerinde artış, %50'sinin görme keskinliğinde ise 1 sıra ve üzerinde artış saptamıştır¹². Park'ın serisinde ise 61 hasta maküla translokasyon cerrahisi sonrası 12 ay izlenmiş ve hastaların %50'sinde 1 sıra artış olduğu tespit edilmiştir.¹³ Wong ve arkadaşları ise 9 tanesi subretinal kanama nedeni ile olmak üzere, maküla translokasyon cerrahisi uyguladıkları 29 hastanın hepsinde görme keskinliğinde artış tespit etmişlerdir. Uzun süre takiplerinde ise bu hastaların %11'inde retina dekolmanı, %7'sinde ise proliferatif vitreoretinopati gelişmiştir¹⁴. Abdel-Mequid ve arkadaşlarının ameliyat ettiği 15 subretinal kanama hastasının da 1 yıl sonunda 14'ünde görme keskinliği stabil kalmış veya artış göstermiştir. Sadece 1 hastada 3 sıradan fazla görme kaybı olmuştur. Görme keskinliği artan hastalarda ortalama artış 4.5 sıra olarak bulunmuştur. Bu hastalarda 20 ile 50 derece arasında rotasyon yapılmış ve diplopinin ve siklotropia'nın sıklıkla görüldüğü tespit edilmiştir. Yine hastaların yaklaşık üçte birinde proliferatif vitreoretinopati geliştiği gözlenmiştir.¹⁴

Maküla translokasyonu cerrahisinde periferik vitreusu tamamen temizlemek ve 360 derece retinotomi yapabilmek amacı ile hasta fakik ise öncelikle lensektomi yapılır. Ardından retina dekole edilerek 360 derece periferik retinotomi yapılır. Dekole edilen retina maküla üzerinden kaldırılarak nazale doğru yatırılır. Nazale yatırılan retinanın o pozisyonda kalmasını sağlamak için üzerine, yani subretinal alana sıvı perflorokarbon verilir. Böylece subretinal membran ve kanamaya doğrudan ulaşılabilir. Subretinal membran ve kanama temizlendikten sonra subretinal alandaki sıvı perflorokarbon aspire edilir. Retina tekrar yerine yerleştirilerek yatışık kalmasını sağlamak için retina üzerine sıvı perflorokarbon verilir. Sıvı perflorokarbon altında translokasyon yapılarak retina gerektiği kadar döndürülür. Burada amaç foveanın sağlam retina pigment epiteli üzerine getirilmesidir. Uygun pozisyon sağlandıktan sonra 360 derece periferik lazer yapılır. Son olarak da sıvı perflorokarbon silikon yağı ile değiştirilir.

Sonuç olarak, subretinal kanamada optimal tedavi konusunda fikir birliği yoktur. Hastaya göre karar verilmelidir. Kliniğimizde genel olarak hastalara yaklaşım algoritmamız şu şekilde özetlenebilir. Eğer hastada küçük bir kanama varsa

ve hastada subretinal neovasküler membran (SRNVM) bulunmuyorsa hasta takip edilebilir. Küçük kanama, SRNVM ile birlikte ise hastaya intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılabilir. Orta şiddetli kanama eğer taze ise vitreus boşluğuna gaz verilebilir. Gazla beraber intravitreal TPA verilmesi düşünülebilir. Orta şiddetli kanamanın eski olduğu durumlarda pars plana vitrektomi yapılarak, kanamanın bulunduğu subretinal alana TPA enjekte edilir. Bu hastalarda da ek olarak intravitreal anti-VEGF verilebilir. Geniş kanaması olan hastalarda yine pars plana vitrektomi ve subretinal TPA enjeksiyonu uygulanmalıdır. Bu hastalarda da yine intravitreal anti-VEGF verilebilir. Eğer hastada geniş ve eski bir kanama varsa ve hastanın diğer gözü de kötü ise, hastaya maküla translokasyon cerrahisi veya koroid-RPE yaması uygulanması düşünülebilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:762-73
2. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV, et al. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2010;30:1588e94
3. Shin JY, Lee JM, Byeon SH. Anti-vascular endothelial growth factor with or without pneumatic displacement for submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 2015 May;159(5):904-14
4. Fujikawa M, Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Sakaguchi H, Gomi F, Ohji M. Comparison of pneumatic displacement for submacular hemorrhages with gas alone and gas plus tissue plasminogen activator. *Retina.* 2013 Oct;33(9):1908-14.
5. Çakır M, Çekiç O, Yılmaz OF. Pneumatic displacement of acute submacular hemorrhage with and without the use of tissue plasminogen activator. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(3):565-71.
6. Fang IM, Lin YC, Yang CH, Yang CM, Chen MS. Effects of intravitreal gas with or without tissue plasminogen activator on submacular haemorrhage in age-related macular degeneration. *Eye.* 2009 Feb;23(2):397-406.
7. van Zeeburg EJ, van Meurs JC. Literature review of recombinant tissue plasminogen activator used for recent-onset submacular hemorrhage displacement in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2013;229(1):1-14.

8. Stanescu-Segal D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016;61(1):18-32.
9. Hesse L, Schmidt J, Kroll P. Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:273e7
10. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology*. 1999;106:1900-6.
11. Tsai SC, Lin JM, Chen HY. Intravitreal recombinant tissue plasminogen activator and gas to treat submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Kaohsiung J Med Sci*. 2003;19:608e16
12. Pertile G, Claes C. Macular translocation with 360 degree retinotomy for management of age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(4):560-5.
13. Park CH, Toth CA. Macular translocation surgery with 360-degree peripheral retinotomy following ocular photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):830-5
14. Wong D, Stanga P, Briggs M, et al. Case selection in macular relocation surgery for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:186e90
15. Abdel-Meguid A, Lappas A, Hartmann K, et al. One year follow up of macular translocation with 360 degree retinotomy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:615e21